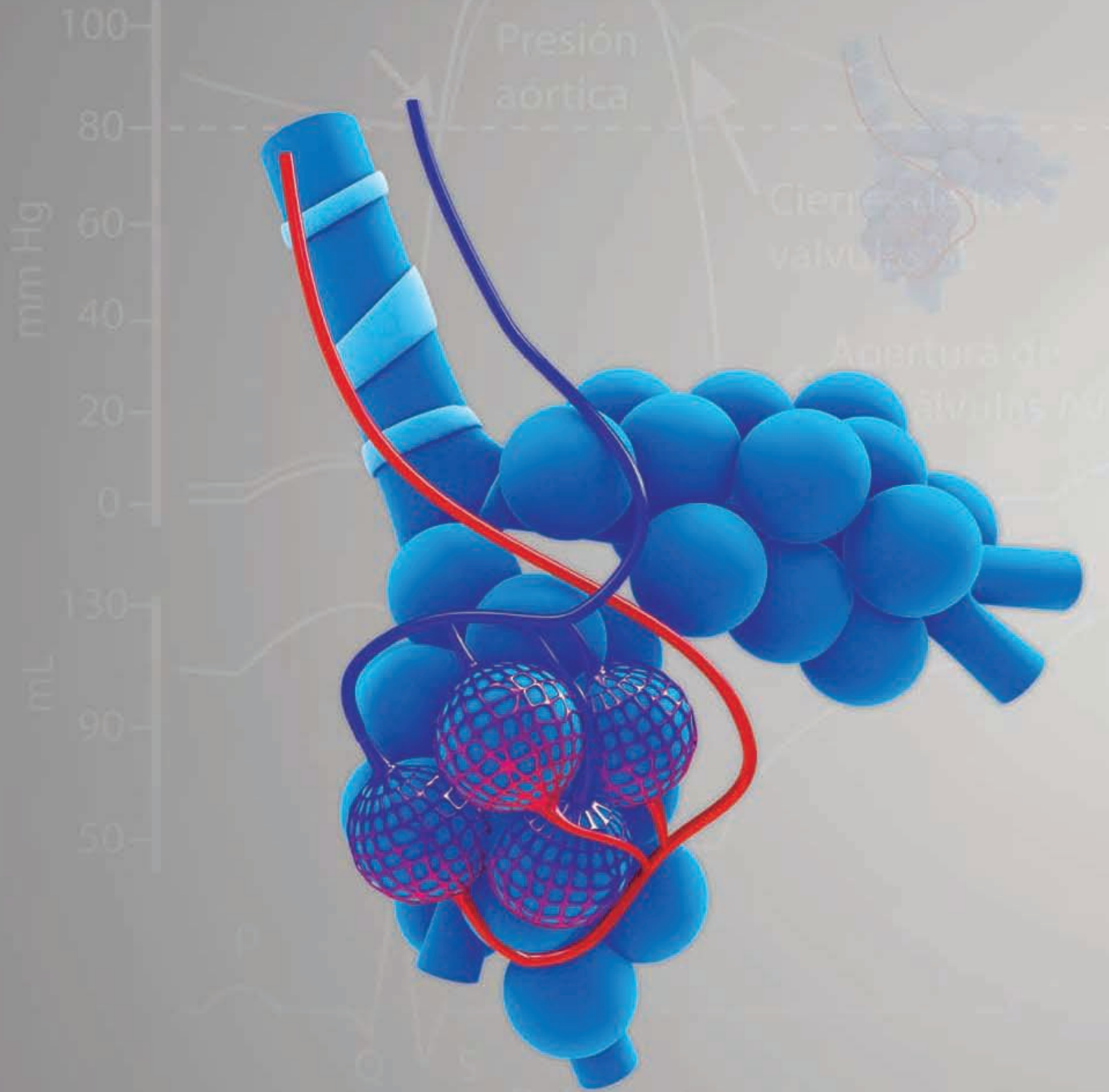


FISIOLOGÍA HUMANA

Joel Michael Sabyasachi Sircar



Manual Moderno®

Fisiología humana



EL LIBRO MUERE CUANDO LO FOTOCOPIA

AMIGO LECTOR:

La obra que usted tiene en sus manos posee un gran valor. En ella, su autor ha vertido conocimientos, experiencia y mucho trabajo. El editor ha procurado una presentación digna de su contenido y está poniendo todo su empeño y recursos para que sea ampliamente difundida, a través de su red de comercialización.

Al fotocopiar este libro, el autor y el editor dejan de percibir lo que corresponde a la inversión que ha realizado y se desalienta la creación de nuevas obras. Rechace cualquier ejemplar "pirata" o fotocopia ilegal de este libro, pues de lo contrario estará contribuyendo al lucro de quienes se aprovechan ilegítimamente del esfuerzo del autor y del editor.

La reproducción no autorizada de obras protegidas por el derecho de autor no sólo es un delito, sino que atenta contra la creatividad y la difusión de la cultura.

Para mayor información comuníquese con nosotros:



Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V.
Av. Sonora 206, Col. Hipódromo, 06100
México, D.F.

Editorial El Manual Moderno (Colombia), Ltda
Carrera 12-A No. 79-03/05
Bogotá, D.C.

CeMPro

Centro Mexicano de Protección y Fomento
a los Derechos de Autor
Sociedad de Gestión Colectiva

Fisiología humana

Editado por:

Joel Michael, PhD

Professor of Physiology

Department of Molecular Biophysics and Physiology

Rush Medical College

Chicago, Illinois

Con base en el trabajo de:

Sabyasachi Sircar, MD

Professor of Physiology

University College of Medical Sciences

University of Delhi

Delhi, India



Traducción de la 1a edición en inglés por:

Dra. Gabriela Enríquez Cotera

Facultad Mexicana de Medicina,

Universidad La Salle

Lic. Leonora Véliz Salazar

Revisor técnico:

Dr. Antonio Ruiz Rivera

Cardiólogo Clínico,

Presidente de la Academia de Fisiología,

Escuela Superior de Medicina,

Instituto Politécnico Nacional

Editor responsable:

Dr. José Luis Morales Saavedra

Editorial El Manual Moderno



Nos interesa su opinión,
comuníquese con nosotros:



Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.,
Av. Sonora núm. 206,
Col. Hipódromo,
Deleg. Cuauhtémoc,
06100 México, D.F.



(52-55)52-65-11-00



info@manualmoderno.com
quejas@manualmoderno.com

IMPORTANTE

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general en la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguro que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Título original de la obra:

Fundamentals of medical physiology

Copyright © 2011 by Thieme Medical Publishers, Inc.

New York, USA. Original title: "Fundamentals of Medical Physiology", by Joel Michael (Editor), based on the work of Sabyasachi Sircar.

ISBN: 978-1-60406-274-8

Fisiología humana

D.R. © 2012 por Editorial El Manual Moderno, S.A de C.V.

ISBN: 978-607-448-167-9

ISBN: 978-607-448-169-3 versión electrónica

Miembro de la Cámara Nacional
de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 39

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno de tarjetas perforadas o transmitida por otro medio —electrónico, mecánico, fotocopador, registrador, etcétera— sin permiso previo por escrito de la Editorial.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission in writing from the Publisher.



es marca registrada de
Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V.

Fisiología humana / ed. por Joel Michael ; con base en el trabajo de Sabyasachi Sircar ; tr. Gabriela Enríquez Cotera, Leonora Véliz Salazar. -- México : Editorial El Manual Moderno, 2012.
xiv, 632 p. ; il. ; 28 cm.
Traducción de: Fundamentals of medical physiology
Incluye índice

ISBN 978-607-448-167-9
978-607-448-169-3 versión electrónica

1. Fisiología humana – Guías de estudio. 2. Fisiología humana - Exámenes, preguntas, etc. 3. Fisiología humana – Estudios de casos.
I. Michael, Joel, ed. II. Sircar, Sabyasachi. III. Enríquez Cotera, Gabriela, tr. IV. Véliz Salazar, Leonora, tr.

612.07-scdd21

Biblioteca Nacional de México

Para mayor información sobre:

- Catálogo de producto
- Novedades
- Distribuciones y más

www.manualmoderno.com

Director editorial:
Dr. Marco Antonio Tovar Sosa

Director editorial adjunto:
Dr. José Luis Morales Saavedra

Editora asociada:
Lic. Vanessa Berenice Torres Rodríguez

Portada:
DP. Cynthia Karina Oropeza Heredia

*Este libro está dedicado a mi familia:
mi esposa Greta,
mis hijas y mis yernos,
Erica Michael y Dimitrios Donavos;
Jennifer Michael y Chris Beck;
mis nietos, Nicole y Allison Beck.*

Agradecimientos

Las figuras siguientes se reproducen a partir de otras fuentes de Thieme:

Figuras 5-2, 12-1, 35-7B, 35-8, 35-12, 78-1B a D. De *THIEME Atlas of Anatomy, General Anatomy and Musculoskeletal System*. © Thieme 2006, Ilustrator: Markus Voll.

Figura 78-1A. De *THIEME Atlas of Anatomy, General Anatomy and Musculoskeletal System*. © Thieme 2006, Ilustrator: Karl Wesker.

Figuras 32-1, 33-1, 39-1, 41-1, 42-4A, 44-2, 45-1, 53-1, 67-3, 68-3, 69-1B, 77-1, 78-5B, 79-1, 81-1, 83-6, 84-4, 85-1, 85-2, 85-4, 85-9. De *THIEME Atlas of Anatomy, Neck and internal Organs*, © Thieme 2006, Ilustrator: Markus Voll.

Figura 78-5A. De *THIEME Atlas of Anatomy, Neck and internal Organs*, © Thieme 2006, Ilustrator: Karl Wesker.

Figuras B-6, B-7B, 1-1, 3-3, 10-2, 13-6, 13-8, 18-1, 45-17, 69-2, 69-4, 79-8. De Silbernagl S, Despopoulos A. *Color Atlas of Physiology*. Stuttgart-New York: Thieme 2006.

Figura 13-1. De *Color Atlas of Cytology, Histology and Microscopic Anatomy*. Stuttgart-New York: Thieme 2003.

Figuras 23-3, 23-5, 28-1, 28-3, 29-1, 29-2. De Theml N, Diem H, Haferlach T. *Color Atlas of Hematology*. Stuttgart-New York: Thieme 2004.

Figura 30-2. De Burmester G-R, Pezzutto A. *Color Atlas Immunology*. Stuttgart-New York: Thieme 2006.

Figura 40-7. De Mumenthaler M, Mattle H, Taub E,. De *Fundamentals of Neurology*. Stuttgart-New York: Thieme 2006.

Figuras 52-3, 52-4, 52-5, 78-3. De Riede U-N, Werner M. *Color Atlas of Pathology*. Stuttgart-New York: Thieme 2005.

Figura 73-1. De Eastman G, Wald C, Crossin J. De *Getting Started in Radiology*. 2006 Thieme Stuttgart.

Contenido

Prefacio.....	xi
Cómo utilizar este libro.....	xii
Sección I. Fundamentos de fisiología.....	1
Generalidades.....	2
Capítulo 1. La célula.....	3
Capítulo 2. La membrana celular.....	9
Capítulo 3. Genes y proteínas.....	17
Capítulo 4. Sistemas de control y homeostasis.....	21
Sección II. Fisiología de los nervios y del sistema nervioso autónomo.....	25
Generalidades.....	26
Presentación de caso.....	27
Capítulo 5. Anatomía funcional del sistema nervioso.....	29
Capítulo 6. Potencial en reposo de la membrana.....	33
Capítulo 7. Excitación de la membrana y potencial de acción.....	39
Capítulo 8. Electrofisiología de los canales de iones.....	43
Capítulo 9. Conducción del potencial de acción.....	47
Capítulo 10. Mecanismos sensitivos.....	54
Capítulo 11. Transmisión en las uniones neuromusculares y las sinapsis.....	57
Capítulo 12. Sistema nervioso autónomo.....	63
Respuestas para aplicar su conocimiento.....	68
Análisis del caso.....	70
Sección III. Fisiología del músculo.....	73
Generalidades.....	74
Presentación de caso.....	75
Capítulo 13. Anatomía funcional del músculo.....	76
Capítulo 14. Mecanismo de contracción muscular.....	81
Capítulo 15. Características de la contracción muscular.....	85
Capítulo 16. Elasticidad del músculo.....	91
Capítulo 17. Mecánicas musculares.....	94
Capítulo 18. Músculo liso.....	98

Capítulo 19. Músculo cardíaco.....	102
Respuestas para aplicar su conocimiento.....	106
Análisis del caso.....	108
Sección IV. Sangre y sistema inmunitario.....	111
Generalidades.....	112
Presentación de caso.....	113
Capítulo 20. Fluidos corporales y sangre.....	114
Capítulo 21. Eritrocitos.....	118
Capítulo 22. Hemoglobina.....	123
Capítulo 23. Hematopoyesis.....	130
Capítulo 24. Factores prohematógenos.....	134
Capítulo 25. Tipificación sanguínea y transfusión.....	141
Capítulo 26. Plaquetas y hemostasia.....	145
Capítulo 27. Equilibrio hemostásico.....	151
Capítulo 28. Granulocitos.....	157
Capítulo 29. Leucocitos no granulocíticos y órganos linfoides.....	162
Capítulo 30. Inmunidad, tolerancia e hipersensibilidad.....	166
Capítulo 31. Mecanismos inmunológicos.....	171
Respuestas para aplicar su conocimiento.....	177
Análisis del caso.....	179
Sección V. Sistema cardiovascular.....	181
Generalidades.....	182
Presentación de caso.....	183
Capítulo 32. Excitación cardíaca y electrocardiograma.....	185
Capítulo 33. Ciclo cardíaco.....	196
Capítulo 34. Gasto cardíaco.....	202
Capítulo 35. Sistema circulatorio y hemodinámica.....	212
Capítulo 36. Intercambio capilar y circulación linfática.....	225
Capítulo 37. Control químico y nervioso del sistema cardiovascular.....	230
Capítulo 38. Regulación de la presión sanguínea.....	237
Capítulo 39. Circulación coronaria.....	251
Capítulo 40. Circulación cerebral.....	255
Capítulo 41. Circulación pulmonar y pleural.....	261
Capítulo 42. Circulación cutánea, muscular y esplácnica.....	265
Capítulo 43. Regulación de la temperatura corporal.....	271
Respuestas para aplicar su conocimiento.....	277
Análisis del caso.....	282

Sección VI. Sistema respiratorio.....	285
Generalidades.....	286
Presentación de caso.....	287
Capítulo 44. Anatomía funcional del sistema respiratorio.....	289
Capítulo 45. Mecánicas de ventilación pulmonar.....	294
Capítulo 46. Medidas de ventilación pulmonar.....	307
Capítulo 47. Ventilación alveolar, perfusión e intercambio de gases.....	315
Capítulo 48. Transporte de gases.....	321
Capítulo 49. Control nervioso del ritmo respiratorio.....	325
Capítulo 50. Control químico de la ventilación pulmonar.....	329
Capítulo 51. Respiración en ambientes inusuales.....	336
Capítulo 52. Pruebas de función pulmonar y trastornos respiratorios.....	339
Respuestas para aplicar su conocimiento.....	347
Análisis del caso.....	350
Sección VII. Sistema renal.....	353
Generalidades.....	354
Presentación de caso.....	355
Capítulo 53. Anatomía funcional del riñón.....	357
Capítulo 54. Filtración glomerular y reabsorción tubular.....	363
Capítulo 55. Disposición renal de sodio.....	367
Capítulo 56. Mecanismos renales que determinan la osmolaridad urinaria.....	372
Capítulo 57. Fluidos corporales y equilibrio electrolítico.....	375
Capítulo 58. Contribución renal al equilibrio ácido-base.....	380
Capítulo 59. Regulación renal del balance de potasio.....	382
Capítulo 60. Disposición renal de distintas sustancias.....	386
Capítulo 61. Hormonas que actúan sobre el riñón.....	389
Capítulo 62. Cuantificación de las funciones renales.....	392
Capítulo 63. Equilibrio ácido-base en todo el organismo.....	399
Capítulo 64. Síndromes renales.....	403
Capítulo 65. Vejiga urinaria y micción.....	406
Respuestas para aplicar su conocimiento.....	410
Análisis del caso.....	413
Sección VIII. Aparato digestivo y nutrición.....	415
Generalidades.....	416
Presentación de caso.....	417
Capítulo 66. Necesidades nutricionales del cuerpo.....	419
Capítulo 67. Funciones de la boca y esófago.....	425

Capítulo 68. Funciones del estómago.....	429
Capítulo 69. Funciones del duodeno.....	435
Capítulo 70. Funciones del intestino delgado.....	442
Capítulo 71. Funciones del colon.....	446
Capítulo 72. Hormonas gastrointestinales.....	449
Capítulo 73. Trastornos gastrointestinales.....	453
Respuestas para aplicar su conocimiento.....	458
Análisis del caso.....	460
Sección IX. Sistema endocrino.....	463
Generalidades.....	464
Presentación de caso.....	465
Capítulo 74. Vías metabólicas.....	467
Capítulo 75. Mecanismo de acción hormonal.....	475
Capítulo 76. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias.....	481
Capítulo 77. Hormonas tiroideas.....	487
Capítulo 78. Hormonas que regulan el equilibrio de calcio.....	494
Capítulo 79. Hormonas de la corteza suprarrenal.....	501
Capítulo 80. Hormonas de la médula suprarrenal.....	510
Capítulo 81. Hormonas pancreáticas y regulación de la glucosa sanguínea.....	513
Respuestas para aplicar su conocimiento.....	524
Análisis del caso.....	527
Sección X. Sistema reproductivo.....	529
Generalidades.....	530
Presentación de caso.....	531
Capítulo 82. Hormonas testiculares y ováricas.....	532
Capítulo 83. Pubertad y gametogénesis.....	537
Capítulo 84. Ciclo menstrual.....	543
Capítulo 85. Transporte de espermatozoides y fertilización.....	547
Capítulo 86. Diferenciación sexual del feto.....	555
Capítulo 87. Embarazo.....	559
Capítulo 88. Parto y lactancia.....	564
Respuestas para aplicar su conocimiento.....	568
Análisis del caso.....	570
Apéndice A. Principios de física en fisiología.....	572
Apéndice B. Principios de química en fisiología.....	579
Apéndice C. Abreviaturas usadas en el texto.....	587
Segunda de forros: Modelos generales	
Tercera de forros: Tablas de valores normales	
Índice.....	589

Prefacio

Este texto está diseñado para los cursos de fisiología que se imparten en las escuelas de medicina y se basan en el trabajo original del Dr. Sabyasachi Sircar. Su objetivo es presentar la fisiología que los estudiantes de medicina necesitan aprender en una forma tan directa y concisa como sea posible. También se intentó crear un texto que lograra que el estudiante se comprometiera a aprender el material (conocer los hechos), pero que le aportara oportunidades para aprender el uso del conocimiento obtenido para la resolución de problemas reales. La instrucción médica cambia con rapidez y en el salón de clase se está explorando una variedad de paradigmas educativos nuevos que se basan en la investigación. Lo que se requiere es un libro de texto de fisiología médica que permita apoyar en mejor medida el aprendizaje del estudiante. Este libro llena las expectativas.

La obra se basa en casos e incluye un caso clínico real al inicio de cada sección, así como preguntas con relación en el mismo, distribuidas en cada capítulo. También se intenta atraer la atención del estudiante para que consulte los temas o modelos generales (que se describen en la segunda de forros) que se citan una y otra vez en cada área de la fisiología. Estas dos características pretenden ayudar al estudiante a adquirir mayores conocimientos en torno a los conceptos y principios de la fisiología, muchas veces complejos.

Existe una gran variedad de literatura de investigación educativa con relación en los beneficios que aporta el mayor compromiso activo posible entre el estudiante y el material que ha de estudiarse (Michael 2006). Para los estudiantes de medicina este compromiso se facilita a partir del diseño de este libro, que se basa en estudios de caso. Dar a los estudiantes oportunidades para aplicar la fisiología que están aprendiendo por medio de preguntas relativas a un caso real, genera compromiso e impulsa a quien pretende ir más allá de la mera memorización y adquirir la habilidad de aplicar lo que sabe en el contexto de la resolución de problemas (Michael 2001). Las referencias a los modelos generales ayudarán a los estudiantes a construir una comprensión integrada de la fisiología humana y también les proveerán instrumentos para la resolución de problemas.

La organización de libro –la secuencia de los temas que se tratan en las 10 secciones– es un tanto convencional. Al interior de cada sección, los temas se cubren en el orden en que suelen impartirse y en general se distribuyen en los cursos de fisiología médica. A pesar de esto, no todos los cursos analizan estos temas en el mismo orden; los estudiantes encontrarán que el texto dará apoyo a su aprendizaje de manera independiente a qué tan distinta sea la secuencia en su currículum específico. El caso y las preguntas relacionadas siem-

pre deben consultarse al inicio, para lograr el mayor provecho posible.

El autor ha enseñado fisiología a estudiantes de medicina durante 40 años y 30 de ellos ha llevado a cabo investigación sobre el aprendizaje y enseñanza, gran parte de la cual la realizó con el respaldo de la *National Science Foundation*. Estas experiencias han dejado claro que el aprendizaje de la fisiología es una tarea difícil para cualquiera. Algunos de los problemas son inherentes a la disciplina; la fisiología es una ciencia en gran medida integradora, que se basa en la comprensión de la física, química y biología celular. Algunas de las dificultades que los estudiantes enfrentan derivan de los recursos de información, como los libros de texto, que no respaldan de manera adecuada su aprendizaje. Esta obra ayuda a resolver estos dos problemas; los estudiantes que lo utilicen encontrarán que es, por lo menos, un poco más fácil dominar la fisiología médica.

Agradecimientos

He aprendido mucho de lo que sé sobre la enseñanza de la fisiología médica, de mis interacciones con 40 grupos de estudiantes del *Rush Medical College*. Observarlos a aprender (y en ocasiones a no aprender) modeló mi forma de pensar en torno a lo que ayuda al estudiante a adquirir conocimientos. También deseo reconocer a dos colaboradores y amigos, Harold Modell, PhD, y Allen Rovick, PhD†, con quienes he mantenido debate sobre enseñanza y aprendizaje durante casi todo el tiempo que he estado en Rush. Keith Boyd, MD, de la *Office of Medical Student Programs* del *Rush Medical College*, me enseñó mucho acerca de la redacción de casos para facilitar el aprendizaje de los estudiantes.

Joel Michael, PhD

*Department of Molecular Biophysics and Physiology
Rush Medical College
Chicago, Illinois*

Referencias

- Michael JA: In pursuit of meaningful learning. *Advances in Physiology Education* 2001;25:1145–1158. [Disponible en forma gratuita en www.advan.physiology.org]
- Michael J: Where's the evidence that active learning works? *Advances in Physiology Education* 2006;30:159–167. [Disponible en forma gratuita en www.advan.physiology.org]

Cómo utilizar este libro

Sección V | Sistema cardiovascular

Generalidades

Presentación de caso

Capítulos

- 32. Excitación cardíaca y electrocardiograma
- 33. Ciclo cardíaco
- 34. Gasto cardíaco
- 35. Sistema circulatorio y hemodinámica
- 36. Intercambio capilar y circulación linfática
- 37. Control químico y nervioso del sistema cardiovascular
- 38. Regulación de la presión sanguínea
- 39. Circulación coronaria
- 40. Circulación cerebral
- 41. Circulación pulmonar y pleural
- 42. Circulación cutánea, muscular y esplácnica
- 43. Regulación de la temperatura corporal

Respuestas para aplicar su conocimiento

Análisis del caso

Carátulas de sección

Tabla de contenido para cada sistema del organismo.

Generalidades

Cada sección comienza con una perspectiva breve sobre el sistema orgánico que va a presentarse, pone en relieve sus funciones principales y la forma en que contribuye a la economía del organismo.

Generalidades

Cada célula del organismo debe obtener oxígeno y todos los nutrientes que requiere para mantener su metabolismo. Al mismo tiempo, cada una debe disponer de los productos de desecho que genera su metabolismo: dióxido de carbono, desechos biliares y calor.

Estos dos funciones básicas solo pueden ocurrir si existe un sistema de transporte que permita cada trépolo del oxígeno, de carbono, desechos biliares y calor.

El sistema cardiovascular lleva a cabo estas funciones. Está conformado por una bomba muscular (el corazón) que genera el flujo de sangre que se distribuye por todo el organismo (la circulación), un líquido que transporta las sustancias que necesitan producirse o que se liberan por todo el organismo (la circulación), un líquido que transporta las sustancias que necesitan producirse o que se liberan por todo el organismo (la circulación), un líquido que transporta las sustancias que necesitan producirse o que se liberan por todo el organismo (la circulación).

El sistema cardiovascular lleva a cabo estas funciones. Está conformado por una bomba muscular (el corazón) que genera el flujo de sangre que se distribuye por todo el organismo (la circulación), un líquido que transporta las sustancias que necesitan producirse o que se liberan por todo el organismo (la circulación), un líquido que transporta las sustancias que necesitan producirse o que se liberan por todo el organismo (la circulación).

El sistema cardiovascular lleva a cabo estas funciones. Está conformado por una bomba muscular (el corazón) que genera el flujo de sangre que se distribuye por todo el organismo (la circulación), un líquido que transporta las sustancias que necesitan producirse o que se liberan por todo el organismo (la circulación), un líquido que transporta las sustancias que necesitan producirse o que se liberan por todo el organismo (la circulación).

Presentación de caso

Cada sección comienza con la presentación de un caso clínico relevante, que funge como la base para las preguntas posteriores de la sección.

Sección IX Presentación del caso:

La Sra. Omayra muestra cansancio desde que dio a luz

Queja principal
Roberta Omayra, una mujer de 27 años, se queja de fatiga desde que nació su hijo hace nueve meses.

Antecedentes de la enfermedad actual
La paciente ha tenido buena salud antes y durante el embarazo (sin complicaciones). Recuerda que le dieron que tenía anemia por producción de hechas eritrocitos y suplementos de hierro.

Antecedentes médicos previos
La Sra. Omayra tiene un hijo de dos años de edad que nació por parto vaginal espontáneo normal. No ha tenido problemas médicos de importancia y su segundo embarazo fue más fácil que el primero.

Exploración física

- Apariencia general | Mujer bien desarrollada y bien nutrida sin subdesarrollo aparente.
- Signos vitales
 - Temperatura: 37 °C (oral)
 - Presión arterial: 100/70 mm Hg (sentada), 90/65 mm Hg (de pie)
 - Pulso: 80/min, 80/min (de pie)
 - Frecuencia respiratoria: 16/min
 - Cefaleas: Ninguna
 - C/OJO: (color, ojos, oídos, nariz y garganta)
 - Cuello | No hay masas o adenopatías
 - Pulmones | Clear a la auscultación y percusión bilaterales
 - Abdomen | Ruidos intestinales normales sin soplos
 - Extremidades | No hay edemas
 - Examen neurológico | Normal excepto por reflejos tendinosos profundos que son simétricos con respiración lenta durante todo el examen.

Pruebas de laboratorio

Prueba	Valor	Referencia
Hemoglobina	120 mmol/L	120-160
Hematócrito	35%	37-47%
Hemoglobina (g/L)	120	120-160
Hemoglobina (g/dL)	12.0	12.0-16.0
Hemoglobina (g/dL)	12.0	12.0-16.0
Hemoglobina (g/dL)	12.0	12.0-16.0

Antecedentes médicos previos (continúa)
Después de analizar el informe de laboratorio, sigue preguntándose sobre su embarazo. La Sra. Omayra informa que el parto fue vaginal espontáneo normal. Sin embargo, presenta cierta hemorragia posparto y hubo retención de placenta finalmente por parto y hubo una pérdida de peso importante que se resolvió con una infusión de suero repositivo y se había perdido bastante su recuperación fue normal y le dio de alta cinco días después.

Puntos de reflexión

1. Se observa que la paciente utiliza una técnica respiratoria adecuada. ¿Cómo es que la actividad de su musculatura respiratoria genera el patrón normal de inspiración y espiración?
2. La Sra. Omayra presenta prolongación de la espiración. ¿Qué factores determinan el tiempo que se requiere para completar una espiración?
3. La Sra. Omayra presenta una presión arterial de 100/70 mmHg. ¿Cuáles son los determinantes de esta PO₂ arterial?

Puntos de reflexión

Después de cada caso puede encontrarse un listado corto de preguntas abiertas sobre las que debe cavilarse mientras se leen los capítulos correspondientes. Estas preguntas le ayudarán a aplicar la fisiología de los capítulos al caso que se presenta.

452 | VIII Sistema digestivo y nutrición

Modelos generales: comunicaciones

La liberación de la actividad eléctrica a través de los conductores constituye un ejemplo de "comunicaciones" que implica tanto la dominación directa de células de la actividad eléctrica por medio de la liberación de la actividad eléctrica (véase figura 71) como la dominación especializada (véase figura 72-3).

Esto asegura que una dieta rica en proteínas y sin carbohidratos no produzca hiperglucemia debido a la secreción de insulina.

También hay un aumento fisiológico en la secreción de glucosa y aminoácidos. Este aumento fisiológico es mediado por hormonas GI (figura 72-2).

Resumen

- Los tres principales hormonas GI son gastrina, CCK-PZ y secretina.
- La gastrina es liberada por las células G en el estómago del duodeno y estimula la secreción de ácido y la movilidad intestinal.
- La secretina estimula la secreción de jugo pancreático rico en bicarbonato.
- La CCK es secretada por las células I en el yeyuno proximal y estimula la secreción de jugo pancreático y la motilidad del intestino delgado.

Aplicación del conocimiento

La Sra. Schilling tiene náuseas, es incapaz de comer y el tiempo de la acción de cada una de las hormonas GI empeorará este problema? Explique el mecanismo.

Modelos generales

Existen algunos fenómenos que ocurren en muchos sitios distintos del organismo a los que se denomina "modelos generales". Éstos se describen en la tabla que se ubica en la segunda de forros. A lo largo del texto se llama la atención en torno a la posibilidad de aplicar estos modelos a los fenómenos fisiológicos, de manera independiente al sitio en que ocurren.

Resumen

Al final de cada capítulo se incluye un resumen, que contiene los puntos importantes que se presentaron.

Aplicación del conocimiento

Al final de cada capítulo se encuentran algunas preguntas con relación en el caso que se presentó al inicio de la sección y con la fisiología analizada con el capítulo en curso. Al responder de manera correcta estas preguntas es posible confirmar lo que se comprendió de cada capítulo.

458 | VIII Sistema digestivo y nutrición

Respuestas para aplicar su conocimiento

Capítulo 66

La Sra. Schilling ha estado perdiendo peso en el último mes. ¿Qué tratamiento debe este paciente si está perdiendo peso?

Para perder peso el número de calorías "quemadas" por el cuerpo debe ser mayor que el número de calorías que se consumen y entra al cuerpo. En este caso, no importa cómo se logre este desequilibrio (es decir, no importa si el paciente se somete a un programa de ejercicio aeróbico, si el cuerpo requiere el uso de la energía que ya está almacenada en las células adiposas), se abla la pérdida de peso.

Las cantidades demandadas bajas de qué macromoléculas disponibles para ser utilizadas por el cuerpo probablemente promuevan el letargo de la Sra. Schilling. Explique.

Todas las células en el cuerpo pueden usar carbohidratos (sobre todo en la forma de glucosa) como fuente de producción de energía (trifosfato de adenosina [ATP]). La deficiencia de energía (trifosfato de adenosina) y la reserva de glucógeno es relativamente pequeña en la mayoría de las células. Las grasas se almacenan en las células adiposas y siempre pueden ser usadas por algunas células, pero no es cierto para todas las células. La falta de células que almacenan la grasa de la Sra. Schilling es la más probable del caso de la Sra. Schilling. ¿A qué otra molécula (que contiene amoníaco salado) alcanza el estómago cuando el pH es muy bajo la enzima se inactiva?

Capítulo 67

La Sra. Schilling ha tomado diferentes posturas (barridos, componentes de calcio). ¿Es el mecanismo que participa en la defecación una vía de un mecanismo voluntario o un mecanismo reflejo? Explique.

La defecación implica tanto a un mecanismo voluntario como a un mecanismo reflejo. El componente voluntario incluye la contracción de la lengua seguida de la contracción del músculo miliohioideo. Este mecanismo voluntario fuerza a la punta que se desplaza a la parte posterior de la pared de la lengua. Cuando la punta se aproxima a la pared de la lengua, los receptores sensoriales de esta zona envían la información a la corteza que envía la señal a la parte superior del esfínter anal para que se relaje. Así, la defecación es tanto voluntaria como un reflejo.

La saliva de la Sra. Schilling se analiza para determinar si contiene páncreas. ¿Es importante que el pH sea normal? ¿Se determina que el pH sea de 8.0 ácido o que el pH sea alcalino para la función de la saliva?

La saliva contiene la enzima amilasa que comienza la digestión del almidón en azúcar. Cada enzima opera dentro de un rango de pH específico y su actividad es máxima a una efectividad máxima a un pH ácido y a una actividad mínima a un pH alcalino. La amilasa salival funciona mejor a un pH ácido que a un pH alcalino. Cuando el bolo mastocado de cereal se de su valor óptimo.

Capítulo 68

La Sra. Schilling se le prescribió un bloqueador H₂ (receptor de histamina) para controlar su dispepsia. ¿Qué otro tipo de fármaco puede utilizarse para reducir la producción de HCl?

La secreción de ácido gástrico puede reducirse al bloquear la acción de la histamina en las células parietales del estómago. Por ejemplo, el ranitidino (Zantac) es un fármaco (R1) que está presente en las células parietales del estómago. Los bloqueadores de H₂ como el cimetidino (Tagamet) o el ranitidino (Zantac) bloquean la acción de la histamina en las células parietales del estómago. El ranitidino (Zantac) es un fármaco que actúa como un bloqueador de H₂ más potente que el cimetidino (Tagamet). Los bloqueadores de H₂ como el ranitidino (Zantac) bloquean la acción de la histamina en las células parietales del estómago. El ranitidino (Zantac) es un fármaco que actúa como un bloqueador de H₂ más potente que el cimetidino (Tagamet).

La Sra. Schilling necesita moléculas adicionales en el lumen del intestino de haber consumido alimentos. ¿Qué efecto podría tener lo anterior sobre su producción de HCl?

Igual que la secreción de ácido gástrico puede aumentar con la ingestión de alimentos, la secreción de moléculas adicionales en el lumen del intestino puede disminuir la producción de HCl. La secreción de moléculas adicionales puede resultar en una actividad vagal disminuida y por tanto reducir la producción de ácido.

Capítulo 69

La Sra. Schilling se le extraje un cálculo biliar. ¿Cuáles son los efectos de un cálculo biliar?

Un cálculo biliar obstruye el flujo en el conducto biliar en el que se ubica. Por tanto, se acumula jugo biliar en la parte superior del conducto. Este exceso de jugo biliar causa irritación y dolor. La obstrucción también causa prurito o picazón. La obstrucción de la vesícula puede causar inflamación de la vesícula.

La tomografía computarizada abdominal de la Sra. Schilling reveló calcificaciones y áreas pancreáticas. ¿Qué funciones del páncreas se verían afectadas por estos cambios?

El páncreas tiene dos importantes funciones relacionadas con la utilización de los alimentos consumidos. Las células exocrinas producen y secretan jugo pancreático.

Preguntas para aplicación del conocimiento

Al final de cada sección se presentan respuestas breves a las preguntas que se formulan en la sección de Aplicación del conocimiento de cada capítulo.

Análisis del caso

Al final de cada sección se presenta un análisis breve del caso inicial. Este análisis aporta cierta información sobre el caso a partir de una perspectiva clínica y también explica los mecanismos fisio(pato)lógicos que dan origen a la condición del paciente.

Sección VIII Análisis de caso: La Sra. Schilling está perdiendo peso.

Generalidades

Historia del estado del paciente | La Sra. Schilling sufre de una pérdida de peso involuntaria y náuseas. El historial de su enfermedad muestra que la pérdida de peso se ha estado incrementando desde que empezó a sentirse mal hace unos meses.

Etiología | La enfermedad actual es el resultado de una dieta con un contenido bajo de nutrientes que se consume en una cantidad muy reducida. La pérdida de peso es el resultado de una dieta con un contenido bajo de nutrientes que se consume en una cantidad muy reducida. La pérdida de peso es el resultado de una dieta con un contenido bajo de nutrientes que se consume en una cantidad muy reducida.

Principales problemas | La enfermedad actual es el resultado de una dieta con un contenido bajo de nutrientes que se consume en una cantidad muy reducida. La pérdida de peso es el resultado de una dieta con un contenido bajo de nutrientes que se consume en una cantidad muy reducida.

Diagnóstico | El diagnóstico inicial sería establecer a partir de una prueba de absorción del paciente. Este es un estudio que se realiza durante 24 horas. Los resultados de este estudio pueden ser normales o anormales. Los resultados de este estudio pueden ser normales o anormales.

Tratamiento | El tratamiento consiste en eliminar todo el contenido del estómago y luego reemplazarlo con una solución que sea rica en nutrientes. Este tratamiento es necesario para que el estómago pueda funcionar correctamente. Este tratamiento es necesario para que el estómago pueda funcionar correctamente.

Comprendiendo la fisiología

El cuerpo humano es capaz de almacenar energía en forma de grasa. La grasa es el principal combustible para el cuerpo humano. La grasa es el principal combustible para el cuerpo humano. La grasa es el principal combustible para el cuerpo humano.

Sección I | Fundamentos de fisiología

Generalidades

Capítulos

1. La célula
2. La membrana celular
3. Genes y proteínas
4. Sistemas de control y homeostasis

Generalidades

La fisiología es una ciencia biológica. Las preguntas que formula con relación en el organismo y las respuestas que genera, tienen como base lo que se sabe acerca de las células, las partes que constituyen el organismo. Así, la fisiología se construye sobre una base de conocimiento que deriva de campos como la bioquímica y la biología molecular. Los primeros tres capítulos de esta sección presentan una visión general de las estructuras y funciones de la célula, la membrana celular y los procesos por los cuales se utiliza la información genética para integrar la célula.

Uno de los conceptos centrales en la fisiología es la homeostasis, el estado constante del medio interno (*milieu intérieur*), un concepto propuesto por Claude Bernard en 1865. En el cuarto capítulo se analiza el concepto de homeostasis y su relación con los sistemas de control.

1 La célula

La célula es la unidad de vida más pequeña, y todos los organismos están compuestos por una o más células. Cada célula animal utiliza nutrientes, que obtiene de alguna manera del mundo exterior, para generar la energía que se requiere y dar impulso a todas sus funciones. Cada célula deriva de una célula progenitora.

La célula está cubierta por una membrana (véase capítulo 2) con propiedades especiales y funciones importantes. Una función de la membrana es retener los contenidos de la célula, sus partes constituyentes (los organelos) y los solutos que le son esenciales para la vida. En este capítulo se describen los organelos, cuyas funciones contribuyen a la vida y la salud de la célula.

Organelos celulares

Un **organelo** es una entidad subcelular limitada por una membrana, que puede aislarse mediante centrifugación a alta velocidad. El concepto incluye núcleo, mitocondrias, retículo endoplásmico, aparato de Golgi, peroxisomas, lisosomas y membrana plasmática (figura 1-1). El nucleolo, los ribosomas y las proteínas del citoesqueleto no se consideran organelos, pues no están limitados por una membrana. Sin embargo, se analizan en este capítulo junto con el núcleo debido a la importancia de sus funciones para la célula.

Las distintas fracciones subcelulares pueden separarse por medio de centrifugación diferencial. La centrifugación de **velocidad baja** precipita los núcleos. La centrifugación de **velocidad intermedia** separa las mitocondrias, los lisosomas y los peroxisomas. La centrifugación de **velocidad alta** precipita los ribosomas libres y el retículo endoplásmico (RE) tanto liso como rugoso. Estos precipitados se denominan de manera colectiva **microsomos**. Por ejemplo, el concepto clínico de uso común **enzimas de los microsomas hepáticos** hace referencia a las enzimas que se encuentran dentro del retículo endoplásmico liso de las células hepáticas. Éstas desempeñan un papel clave en varias reacciones fisiológicas importantes y para la eliminación de fármacos y venenos.

Aparato para la síntesis de proteínas

El **núcleo** está conformado en su mayor parte por los cromosomas. Excepto en las células germinales, los cromosomas existen en pares, uno de cada progenitor. Cada cromosoma está conformado por una cadena larga de ácido desoxirribonucleico (DNA). Ésta se enreda a intervalos en torno a un centro de proteínas histonas para conformar un **nucleosoma** (figura 1-2A). Así, un cromosoma es como un collar de cuentas. El complejo completo de DNA y proteínas se denomina **cromatina**. Cuando la célula no está en división, sólo es posible observar en el núcleo cúmulos de cromatina. Durante la división celular, el material enrollado en torno a las histonas se extiende, quizá mediante la acetilación de esas proteínas, y los cromosomas se hacen visibles.

El núcleo está circundado por una membrana doble que tiene poros (poros nucleares) a través de los cuales pasa el ácido ribonucleico mensajero (mRNA), y algunas de las proteínas que se sintetizan en el citosol (el líquido intracelular y todos los solutos que contiene) pueden ingresar al núcleo. Los poros nucleares se encuentran protegidos por dos anillos que se abren

y cierran para regular el paso de moléculas grandes. Para el transporte a través del poro nuclear son necesarias las proteínas denominadas **importinas** y **exportinas**.

Nucleolo. El núcleo de la mayor parte de las células, en especial de las que están en crecimiento, contiene uno o más nucleolos (figura 1-1). El nucleolo es el sitio en que ocurre la síntesis del ribosoma. Contiene los genes necesarios para sintetizar ribosomas, junto con una cantidad considerable de RNA y proteínas, que representan ribosomas en distintas fases de producción. Las células en proceso activo de síntesis proteica tienen nucleolos prominentes.

Los **ribosomas** son los sitios en que se sintetizan las proteínas (figuras 1-1 y 1-2B). Son gránulos pequeños de RNA. Los ribosomas pueden encontrarse libres en el citosol o unidos a la superficie del retículo endoplásmico rugoso. Los **ribosomas libres** sintetizan proteínas del citoesqueleto y del citoplasma, como la hemoglobina. Las proteínas que sintetizan también encuentran su camino hacia el núcleo, las mitocondrias y los peroxisomas. Los **ribosomas unidos** se ubican en el RE rugoso. Sintetizan todas las proteínas de membrana y casi todas las proteínas destinadas a la secreción. Las proteínas que se sintetizan se extruyen hacia el interior del RE rugoso. Los ribosomas unidos y libres tienen estructuras idénticas y son intercambiables, así la célula puede ajustar el número relativo de cada tipo al tiempo que cambia su metabolismo. Los dos tipos de ribosomas suelen encontrarse en cúmulos que se denominan **polirribosomas**, unidos a una molécula de mRNA, disposición que incrementa la velocidad de la síntesis de los polipéptidos. El ribosoma de los eucariotas y los procariotas son por completo disímiles. Así, en las infecciones bacterianas los antibióticos como tetraciclina y estreptomycinina tienen capacidad para inhibir de manera selectiva los ribosomas procariotas de las bacterias, pero no los de las células humanas.

Aparato secretorio (exocítico)

Retículo endoplásmico rugoso. El retículo endoplásmico, ya sea rugoso o liso, está constituido por una serie de túbulos membranosos ubicados en el citoplasma de la célula (figuras 1-1 y 1-2B). El RE rugoso cuenta con ribosomas unidos a su cara citoplásmica. Se encarga de la síntesis de proteínas y el plegamiento inicial de las cadenas polipeptídicas. Una vez que se forma una cadena polipeptídica, se modifica (modificación postransduccional) para constituir la proteína definitiva mediante alteraciones químicas de los residuos



Figura 1-1 Célula epitelial y algunos de sus organelos. RE, retículo endoplásmico.

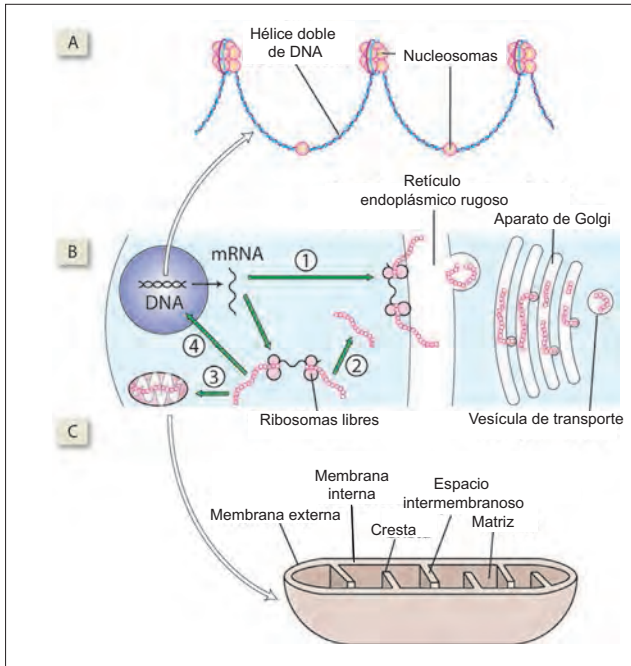


Figura 1-2. **A)** La hélice doble del DNA se observa magnificada y se aprecia como un "collar de cuentas". El DNA constituye los hilos, en tanto los nucleosomas (proteínas histonas) conforman las cuentas. **B)** Los péptidos que se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso en su mayoría terminan en el aparato de Golgi (1), en tanto los que producen los ribosomas libres se convierten en proteínas citoplásmicas (2) o se desplazan dentro de las mitocondrias (3) o el núcleo (4). **C)** La mitocondria se ve magnificada, y pueden verse sus membranas externa e interna, la matriz y los espacios intermembranosos. mRNA, ácido ribonucleico mensajero.

aminoácidos, escisión de la cadena polipeptídica, plegamiento y empaquetado de la proteína, para alcanzar su configuración definitiva, muchas veces compleja.

La mayor parte de las proteínas que se sintetizan en los ribosomas tienen una secuencia aminoterminal especial de 15 a 30 aminoácidos, que se denomina **péptido señal**. Al tiempo que la proteína ingresa al RE rugoso, el péptido señal permanece en el extremo guía; así, también se denomina **secuencia líder**. El péptido señal, y el resto de la estructura, es guiado hacia el RE por la partícula de reconocimiento de señal (SRP, por sus siglas en inglés) que se ubica en el citosol. El proceso es análogo al de una aguja que conduce un hilo. La SRP se une a los receptores de la superficie del RE, y de esa manera ancla al péptido señal en el organelo. A partir de ese momento, el péptido señal se disocia de la SRP y se une a la proteína (translocón) que forma los poros del retículo endoplásmico. El péptido señal se escinde entonces del resto de la estructura por la acción de una peptidasa de señal. En el caso de las hormonas, la eliminación del péptido señal tiene como resultado la conversión de la prohormona en hormona (variantes precursoras de la hormona). Antes de su secreción, se cortan residuos aminoácidos adicionales en el aparato de Golgi, lo que genera la formación de la hormona.

El paso final de la modificación posttransduccional es el plegamiento de la proteína. La forma en que la proteína se pliega se define a partir de la secuencia de aminoácidos de la cadena polipeptídica. En ocasiones, se requieren moléculas proteicas especiales denominadas **chaperonas moleculares** para asegurar un plegado apropiado de la

proteína. Si una cadena polipeptídica completa se pliega demasiado pronto, pierde su capacidad para ingresar al RE. Esta falla no suele ocurrir debido a que la cadena polipeptídica entra al RE antes de que termine su síntesis. De esta manera, mientras la proteína señal está ingresando al RE el otro extremo del polipéptido aún se está elongando puesto que la transducción continúa. El proceso se denomina **inserción cotransduccional**. La cadena polipeptídica ancla sobre el RE al ribosoma en que se sintetiza. El RE se denomina RE liso cuando cuenta con gran número de ribosomas anclados a él.

El **aparato de Golgi** (figuras 1-1 y 1-2B) es un apilamiento de seis o más sacos circundados por membrana (cisternas). La célula contiene uno o más aparatos de Golgi, por lo general cerca del núcleo. Cada aparato de Golgi es una estructura polar con un lado *cis* (convexo) y uno *trans* (cóncavo). Vesículas membranosas que contienen proteínas recién sintetizadas se desprenden del RE rugoso y se fusionan con el lado *cis* del aparato de Golgi. Las proteínas pasan entonces de cisterna en cisterna para llegar por último al lado *trans*, a partir del cual se desprenden en vesículas hacia el citoplasma y por último se exocitan (figura 1-2B).

Las vesículas secretoras que geman de la cara *trans* del aparato de Golgi se liberan hacia el exterior de la célula mediante exocitosis. El desplazamiento de la vesícula desde el cuerpo de Golgi hasta el exterior puede ocurrir a lo largo de vías constitutivas o no constitutivas. En la **vía constitutiva** o no regulada, el contenido de las vesículas secretoras se exocita de inmediato. La exocitosis no sólo genera secreción, sino también la incorporación de trozos de membrana nueva a la membrana celular existente. También se desprenden vesículas de la membrana celular mediante endocitosis. Estas vesículas, denominadas **endosomas**, se convierten de manera eventual en lisosomas (véase más adelante). En la vía no constitutiva o regulada, las vesículas secretoras se liberan de forma controlada sólo por efecto de un estímulo externo apropiado, como ocurre en las células glandulares y en las terminales de la neurona.

Aparatos para las reacciones metabólicas

Las **mitocondrias** (figuras 1-1 y 1-2C) son estructuras con aspecto de salchichas formadas por una membrana externa y una interna, que se pliega para formar salientes (crestas). El espacio entre las dos membranas se conoce como **intermembranoso**, y el que se ubica por dentro de la membrana interna se llama **espacio de la matriz**. La **membrana interna** de cada mitocondria está conformada por enzimas que participan en las oxidaciones biológicas, y aportan materias primas para las reacciones que tienen lugar en el espacio de la matriz. El espacio de la matriz contiene enzimas del ciclo del ácido cítrico y otras que se requieren para la β -oxidación de los ácidos grasos. La membrana interna contiene deshidrogenasa de succinato y sintetasa de trifosfato de adenosina (ATP). El espacio intermembranoso contiene adenilcinas y creatincinas. Las enzimas que están en la matriz, la membrana interna y el espacio intermembranoso son **enzimas marcadores** de las mitocondrias; es decir, no se encuentran en otros sitios.

Las mitocondrias tienen su propio genoma, lo que sugiere que alguna vez fueron microorganismos autónomos que desarrollaron una relación simbiótica con las células eucariotas. En comparación con el genoma del núcleo, el de las mitocondrias contiene menos DNA. El DNA mitocondrial codifica ciertas enzimas clave de la fosforilación oxidativa.

Todas las mitocondrias del cigoto provienen de óvulo; así, el origen hereditario del DNA mitocondrial es puramente materno. El DNA mitocondrial muta con mayor frecuencia que el del núcleo. Las mutaciones del DNA mitocondrial producen gran número de enfermedades raras.

Los **peroxisomas** son almacenes celulares de enzimas metabólicas. La matriz del peroxisoma contiene cerca de 50 enzimas que catalizan distintas reacciones metabólicas. Los peroxisomas en el hígado detoxifican el alcohol y otros compuestos dañinos. Las enzimas marcadoras de los peroxisomas son la catalasa y la oxidasa del urato.

La membrana del peroxisoma también cuenta con un mecanismo elaborado para importar varias enzimas hacia su matriz. Una mutación autosómica que genera un defecto del transporte de membrana del peroxisoma causa el síndrome de Zellweger, que es mortal durante la infancia. Por el contrario, el clofibrato, medicamento que se utiliza para disminuir los lípidos de la sangre, produce aumento del número de peroxisomas. Es sólo uno de los distintos **proliferadores del peroxisoma**, que se sabe aumentan el número de estos organelos.

El **retículo endoplásmico liso** (figura 1-1) es el sitio en que se sintetizan los esteroides. Las células que secretan esteroides tienen gran cantidad de RE liso. Las enzimas responsables de la síntesis de los fosfolípidos de membrana residen en la superficie citoplásmica de las cisternas del RE. Al tiempo que los fosfolípidos se sintetizan en ese punto, se autoensamblan en capas bimoleculares, con lo que expanden la membrana y facilitan el desprendimiento de **vesículas lipídicas** a partir de ella. Estas vesículas viajan hacia otros sitios y donan sus lípidos a otras membranas.

El RE liso es también el sitio en que se detoxifican medicamentos y venenos en otras células, en especial las hepáticas. La detoxificación hepática tiene implicaciones importantes en la farmacología y la medicina. El RE del hepatocito también es el organelo en que se libera a la glucosa-6-fosfato de su radical fosfato antes de liberar la glucosa hacia la sangre. La glucosa-6-fosfatasa es la enzima marcadora del RE liso. En el músculo estriado (esquelético y cardíaco), el RE liso se denomina **retículo sarcoplásmico**. Almacena Ca^{2+} en concentración alta y desempeña un papel importante en la contracción muscular.

Aparato para la digestión

Los **lisosomas** (figura 1-1) son bolsas membranosas que contienen enzimas hidrolíticas. La célula usa las enzimas lisosómicas para digerir moléculas grandes de proteínas, polisacáridos, grasas y ácidos nucleicos. Los lisosomas geman a partir de la cara *trans* del aparato de Golgi. Las enzimas lisosómicas se sintetizan en el RE rugoso y se procesan en el aparato de Golgi. La enzima marcadora de los lisosomas es la fosfatasa ácida.

La membrana lisosómica tiene una bomba de hidrogeniones que introduce H^+ desde el citosol y reduce el pH de lisosomas hasta 5.0, que es el óptimo para las enzimas lisosómicas. Los gránulos característicos de los leucocitos granulocíticos son los lisosomas. Las vacuolas fagocíticas se fusionan al lisosoma, cuyas enzimas digieren la materia fagocitada. Los productos de la digestión enzimática se absorben hacia el citosol, en tanto el resto se exocita. Los lisosomas también envuelven a los componentes viejos de la célula en la que se localizan, forman vacuolas autofagocíticas, y retornan los productos digeridos para que la célula los reutilice. Cuando muere una célula, las enzimas lisosómicas producen autólisis de los remanentes. La apoptosis generada por las enzimas lisosómicas es muchas veces importante

en el proceso de desarrollo. Por ejemplo, en la fase embrionaria las manos tienen pliegues interdigitales hasta que los lisosomas digieren esos tejidos.

Las escasas enzimas que escapan de los lisosomas hacia el citosol se inactivan por la ausencia de un pH ácido. Sin embargo, las fugas grandes producen destrucción celular. En la gota, los fagocitos ingieren cristales de ácido úrico, y esa ingestión desencadena una liberación de enzimas lisosómicas hacia el exterior de la célula que contribuye a la respuesta inflamatoria en las articulaciones.

Cuando hay carencia congénita de una enzima lisosómica, se producen enfermedades raras, pero bien definidas, que se conocen como **trastornos por almacenamiento lisosómico**. En estos, los lisosomas se ingurgitan con sustratos indigeribles. Por ejemplo, en la enfermedad de Tay-Sachs falta una enzima que digiere lípidos. Esto conduce a una disfunción cerebral debida a la ingurgitación de las células cerebrales por lípidos.

Aparato citoesquelético

El citoesqueleto (figura 1-1) comprende tres tipos de filamentos: microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios. Los tres están constituidos por subunidades proteicas. No sólo mantienen la estructura de la célula sino permiten que cambie su forma y se mueva.

Los **microtúbulos** y **microfilamentos** son polímeros largos que se desplazan por medio de la despolimerización en uno de sus extremos (extremo negativo) y la polimerización en el otro extremo (extremo positivo). Ambos sirven como “rieles” sobre los cuales ciertas proteínas llamadas **motores moleculares** pueden “caminar” (figura 1-3B). Ambos proporcionan cierto grado de resistencia estructural a la célula. Sin embargo, también tienen diferencias.

Los **microtúbulos** son estructuras tubulares, de entre 15 y 20 nm de diámetro. Un microtúbulo está formado por subunidades de tubulina α y tubulina β que forman pilas de anillos que contienen 13 subunidades (figura 1-3A). Los motores moleculares del microtúbulo son la **cinesina** y la **dineína**. Los microtúbulos suelen participar en el desplazamiento de los componentes celulares, transportan gránulos secretorios, vesículas y mitocondrias de un sitio de la célula a otro. Un extremo de su motor molecular se une a la vesícula transportadora, en tanto el otro extremo “camina” sobre el microtúbulo. También forman husos mitóticos, que desplazan a los cromosomas durante la mitosis. El medicamento antineoplásico paclitaxel se une a los microtúbulos y los estabiliza en tal grado que los organelos no pueden desplazarse, los husos mitóticos no pueden formarse y esto conduce a la muerte celular. La colchicina y la vinblastina impiden el ensamblaje de microtúbulos.

Los **microfilamentos** son estructuras filamentosas cercanas a 35 nm de diámetro. Están constituidas por dos cadenas de actina F (actina filamentosas) que se enrollan a manera de hélice (figura 1-3D). Cada cadena de actina F es un polímero de subunidades de actina G (actina globular). El motor molecular de los microfilamentos es la miosina. Los microfilamentos participan en la motilidad de la célula misma. La función mejor conocida de los microfilamentos es su papel en la contracción muscular: los filamentos de actina en el músculo son microfilamentos. Los microfilamentos se unen a la membrana plasmática por medio de proteínas de anclaje. Los microfilamentos y las proteínas de anclaje constituyen una matriz densa bajo la membrana celular, que es en especial abundante en las **zónulas adherentes** (uniones intercelulares). Los microfilamentos son abundantes en los lamelipodios, procesos que surgen de las células cuando éstas se arrastran sobre una superficie.

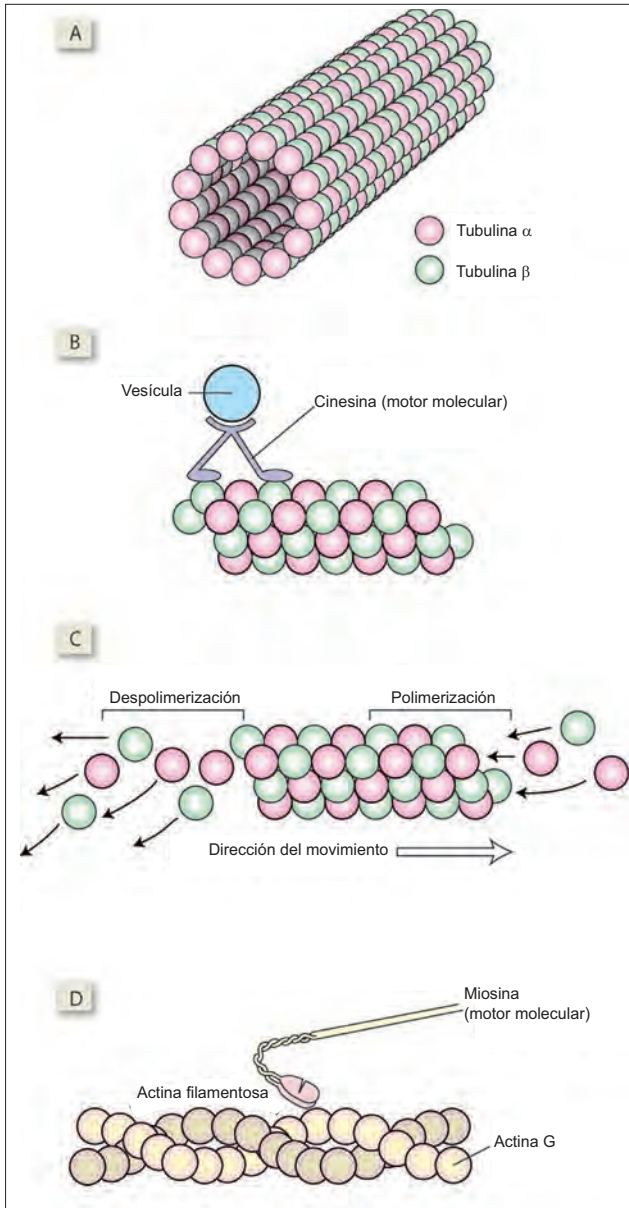


Figura 1-3. Microtúbulos y microfilamentos. **A)** Un microtúbulo está constituido por tubulina α y tubulina β . Trece de esta subunidades forman anillos que se apilan hasta formar un tubo hueco. **B)** Una molécula de cinesina que porta una vesícula se desplaza sobre un microtúbulo. **C)** Los microtúbulos pueden desplazarse por el citoplasma mediante la despolimerización de uno de sus extremos y la polimerización del otro. **D)** Dos cadenas de actina F se enredan sobre sí mismas y son movilizadas por la molécula de miosina.

También existen haces de microfilamentos en el núcleo de las microvellosidades, donde confieren soporte estructural. De igual manera, cuando una célula se divide se separa en dos por medio de una banda de constricción formada por microfilamentos.

Los **filamentos intermedios** tienen un diámetro (8 a 10 nm) que se ubica entre el de microtúbulos y microfilamentos. Están formados por citoqueratina. A diferencia de los microtúbulos o microfilamentos, estas proteínas son muy estables y permanecen polimerizadas en su mayoría. También son más abundantes que cualquiera de las otras dos estructuras. Se comportan como los “huesos” de la célula, y le dan resistencia estructural. Por ejemplo, el núcleo se

asienta en una celda constituida por filamentos intermedios. En los axones, los filamentos intermedios se denominan **neurofilamentos**: éstos mantienen el diámetro del axón. Los filamentos intermedios también se encuentran en las desmosomas (uniones intercelulares).

El **centrosoma** se ubica cerca del núcleo. Está formado por dos centriolos, que son cilindros cortos dispuestos en un ángulo recto entre sí (figura 1-4). Grupos de tres microtúbulos corren en sentido longitudinal en las paredes de cada centriolo. Existen nueve de estos tripletes distribuidos a intervalos regulares en torno a la circunferencia.

Los centriolos están circundados por una cantidad pequeña de tubulina γ . Los microtúbulos se extienden a partir de esta tubulina γ y se distribuyen en el material periférico al centriolo; así, el centrosoma también se denomina **centro organizador de microtúbulos**. Cuando se divide una célula los centrosomas se duplican por sí mismos, y cada par se separa para conformar un polo del huso mitótico, que está constituido por microtúbulos.

Los **cilios** y los **flagelos** son procesos móviles de las células. Los cilios suelen presentarse en gran cantidad en la superficie celular, en tanto los flagelos suelen limitarse a uno o pocos por célula. Las dos estructuras tienen el mismo diámetro, pero los flagelos son casi 10 veces más largos. También difieren en su patrón de movimiento. La dineína es el motor molecular responsable del movimiento de los flagelos y los cilios. La propulsión de un espermatozoide es un ejemplo de acción flagelar. La mucocinesis en las vías respiratorias se genera por la acción ciliar.

Tanto flagelos como cilios se asemejan al centriolo en cuanto a que cuentan con una disposición de nueve estructuras tubulares en su pared, pero también contienen un par adicional de microtúbulos en el centro (figura 1-4). Además, tienen dos y no tres microtúbulos en cada una de las nueve estructuras ubicadas en su circunferencia. La estructura de microtúbulos de un cilio o flagelo se ancla a la célula mediante un **cuerpo basal**, que tiene estructura idéntica a la del centriolo. Es a partir del cuerpo basal que el cilio y el flagelo comienzan a crecer.

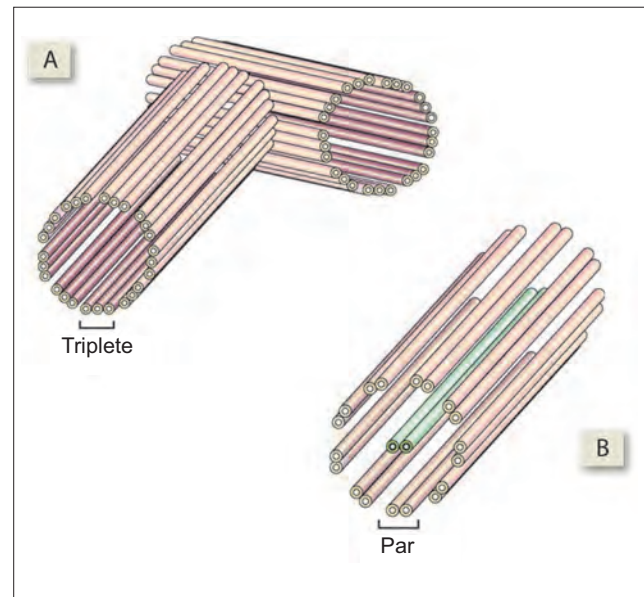


Figura 1-4. **A)** Par de centriolos dispuestos en ángulo recto. Cada centriolo está constituido por nueve tripletes periféricos formados por microtúbulos. **B)** Un cilio o un flagelo está constituido por nueve pares periféricos y un par central de microtúbulos.

Uniones intercelulares

Las uniones intercelulares (figura 1-5) fijan a las células entre sí y a la membrana basal. Son de cuatro tipos: zona ocluyente, zona adherente, desmosoma y unión en brecha. Las uniones en brecha no sólo fijan a las células en contigüidad, sino que permiten el paso de agua, electrolitos y corrientes de iones a través de ellas.

La **zona ocluyente** o **unión estrecha** es un reborde semejante a una banda que se ubica justo bajo el ápice de la célula. Las membranas de los rebordes adyacentes presentan aposición estrecha, lo que deja poco espacio entre ellas. Algunas son tan cerradas que no permiten que el agua y los iones pasen a través de ellas; es por eso que se denominan uniones **estrechas** herméticas. Otras que son más permeables se denominan uniones estrechas **permeables**. Éstas desempeñan funciones importantes en los túbulos renales. Las uniones estrechas también ayudan a mantener la polaridad de las células. Las proteínas de la membrana en la región apical de la célula no pueden flotar a través de la banda de la zona ocluyente.

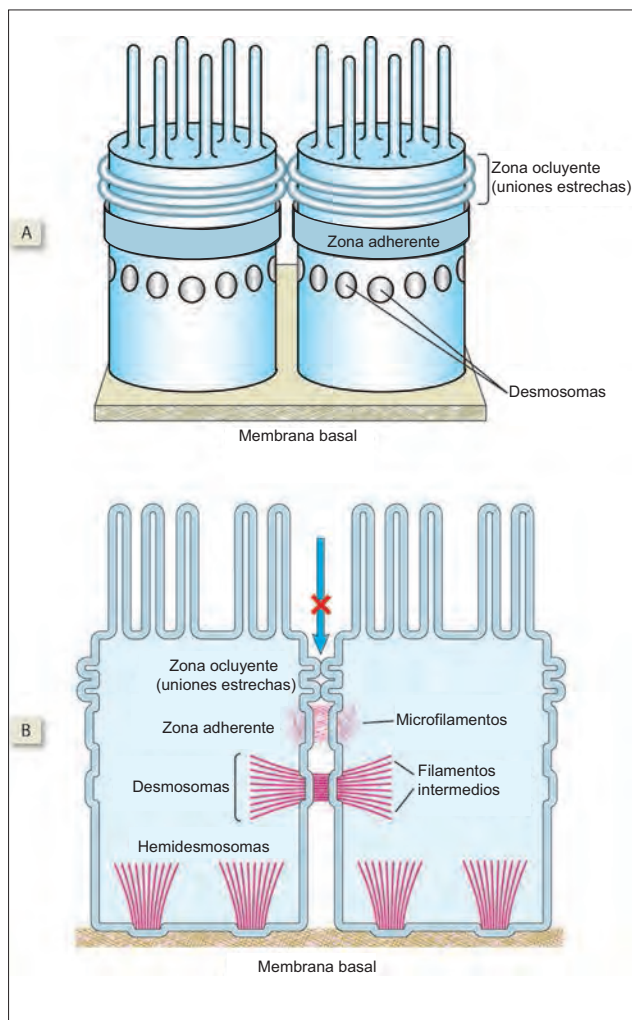


Figura 1-5. Uniones intercelulares. **A)** La zona ocluyente y la zona adherente conforman un anillo continuo en torno a la célula. Los desmosomas forman un anillo discontinuo en torno a la célula. **B)** Corte longitudinal de dos células, que muestra las uniones intercelulares. La zona ocluyente forma las uniones más herméticas y no suele permitir el movimiento de electrolitos a través de ellas.

La **zona adherente** es otra banda ubicada de inmediato por debajo de la zona ocluyente. Sin embargo, la banda está formada no por un reborde sino por microfilamentos que transcurren bajo la superficie de la membrana. Las membranas de las células adyacentes tienen una aposición menos estrecha aquí, lo que define un espacio cercano a 20 nm. Al igual que la zona ocluyente, unen con fuerza células adyacentes y también confieren polaridad a la célula al impedir el desplazamiento de proteínas integrales de la membrana. Sin embargo, tienen cierta permeabilidad al agua y los iones.

El **desmosoma** o **mácula adherente** no es una banda, sino una fila de parches de unión ubicada bajo de la zona adherente (mácula = mancha). Al igual que la zona adherente, estas uniones localizadas dejan hendiduras de 20 nm entre las membranas adyacentes. Los filamentos intermedios de las dos células adyacentes convergen en su lado respectivo de la unión. El desmosoma así no sólo une células adyacentes sino que confiere estabilidad estructural a todo el epitelio, al unir y anclar el citoesqueleto de las células adyacentes. Un **hemidesmosoma** (la mitad de un desmosoma) fija la célula a la membrana basal.

La **unión en brecha** consiste en un par de **hemicanales** o **conexones** insertados en la membrana de células adyacentes (figura 1-6). Cada conexón está constituido por seis subunidades proteicas idénticas denominadas **conexinas**, que circundan un canal central. Cuando los conexones correspondientes de la célula adyacente enlazan un extremo con otro, forman un canal continuo que permite que las sustancias pasen a través de él, de una a otra célula. Cada conexina está constituida por cuatro segmentos peptídicos transmembrana. Ciertos conexones mutantes producen la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, una variante de neuropatía periférica.

En las uniones en brecha el espacio intracelular se hace más angosto, hasta alcanzar 3 nm, lo que ayuda a mantener las células juntas. Sin embargo, su significado fisiológico ver-

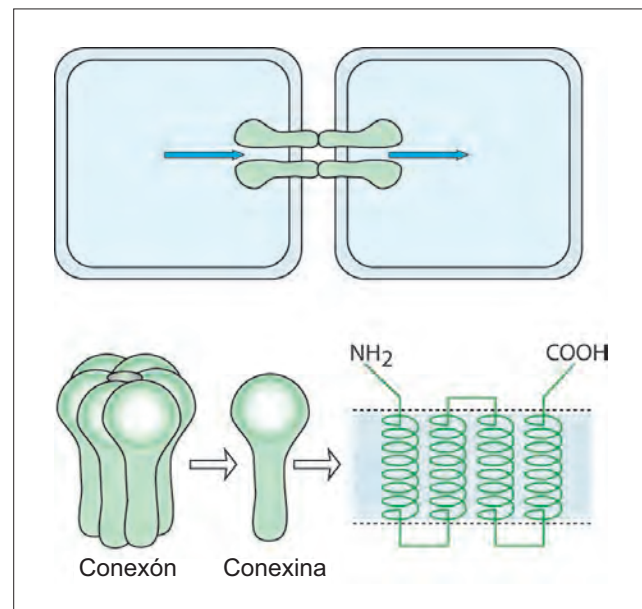


Figura 1-6. Las uniones en brecha que conectan células adyacentes están diseñadas para permitir la comunicación libre a través de ellas. Una unión en brecha está integrada por dos conexones, uno en la membrana de cada célula adyacente (arriba). Cada conexón está constituido por seis conexinas (abajo, izquierda). Cada conexina (abajo, centro) está formada por una cadena peptídica larga que atraviesa cuatro veces la membrana (abajo, derecha).

dadero deriva en que permiten que los iones fluyan a través de ellas –conducen una corriente iónica. Esto permite que la excitación eléctrica se disemine de una célula a otra, como en el músculo liso y el cardíaco. El tamaño del poro de una unión en brecha disminuye cuando la concentración intracelular de Ca^{2+} es alta o el pH es bajo, situaciones que se relacionan con frecuencia al daño celular. El cierre de la unión en brecha en respuesta a estos estímulos aísla a las células dañadas, de manera que el Ca^{2+} y el H^+ no pasan de las células dañadas a las normales.

Moléculas de adhesión celular

Las moléculas de adhesión celular (CAM, por sus siglas en inglés) son glucoproteínas de superficie que se ubican en la superficie de la membrana celular. Son importantes para la unión a otras células y también la matriz extracelular, donde se enlazan a las lamininas. Además de sostener juntos los tejidos, las CAM desempeñan papeles importantes en la inflamación y cicatrización de heridas, desarrollo embrionario, crecimiento axónico y metástasis tumorales. Los cuatro grupos importantes de CAM son las selectinas, integrinas, cadherinas y la superfamilia de inmunoglobulinas tipo G (IgG). Las **selectinas** se requieren para la captura de los neutrófilos que fluyen libres y les hacen rodar adosados a la pared endotelial. Las integrinas y la superfamilia IgG de inmunoglobulinas se localizan en el endotelio, permitiendo la adherencia firme de los neutrófilos al endotelio. Para que ocurra la migración de los neutrófilos a través de la pared endotelial (diapedesis) es necesario que se disocien los contactos intercelulares de las cadherinas.

Resumen

- Los organelos de la célula son estructuras intracelulares limitadas por membranas, que desempeñan muchas funciones distintas en la célula.
- La síntesis de proteínas implica la participación del núcleo, nucleolo, ribosomas y retículo endoplásmico rugoso.
- La secreción de proteínas y otros productos de síntesis celular hacia el exterior de la célula requiere la participación del retículo endoplásmico rugoso en labor conjunta al aparato de Golgi.
- Las reacciones metabólicas de la célula ocurren en las mitocondrias, los peroxisomas y retículo endoplásmico liso.
- Las moléculas indeseables que se encuentran dentro de la célula son digeridas por enzimas que se ubican en los lisosomas.
- La célula contiene un citoesqueleto constituido por microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios.
- Las uniones intercelulares (zona ocluyente, zona adherente, desmosoma y unión en brecha) fijan a las células entre sí y a la membrana basal.

2 La membrana celular

Los organelos de la célula y sus solutos intracelulares (algunos inorgánicos y otros orgánicos) se encuentran dentro de la célula por efecto de su membrana. Ésta tiene permeabilidad limitada y selectiva; mantiene la concentración intracelular de electrolitos y compuestos biológicos, que es distinta de la que existe en el líquido extracelular. La función de la membrana celular es esencial para la salud y la supervivencia de las células.

Composición de la membrana

Las membranas son estructuras complejas compuestas de lípidos, proteínas y carbohidratos. La membrana de la célula contiene proteínas y lípidos en una **proporción de masa 50:50**. Una proteína de membrana promedio es varias veces mayor que la molécula lipídica promedio, pero las moléculas de lípidos son 50 veces más numerosas que las de proteínas. La proporción no es absoluta, y varía de una membrana a otra. La proporción exacta entre las dos varía a la par de la función de la célula. Por ejemplo, la capa de mielina de los nervios tiene cerca de 75% de lípidos y 25% de proteínas, en tanto las membranas que participan en la transducción de energía, como la membrana interna de las mitocondrias, tienen 75% de proteínas y 25% de lípidos.

Los lípidos más importantes de la membrana son los fosfolípidos, los glucoesfingolípidos y el colesterol. Los fosfolípidos de la membrana son de dos tipos: fosfoglicéridos (figura 2-1A), que son más abundantes, y esfingomielinas (figura 2-1B), que son prominentes en la capa de mielina. Entre los glucoesfingolípidos que existen en la membrana se encuentran cerebrósidos y gangliósidos (figuras 2-1C y 2-1D). Ambos derivan de la esfingosina. La membrana celular tiene colesterol ya que éste desempeña un papel importante al definir la fluidez de la estructura (véase más adelante).

La membrana plasmática contiene más de 100 proteínas diferentes: enzimas, proteínas transportadoras, proteínas estructurales, antígenos (p. ej., de histocompatibilidad) y receptores para distintas moléculas. La cara externa de las proteínas de membrana tiene cadenas de oligosacáridos (carbohidratos) unidas a ella.

Estructura de la membrana

Bicapa de lípidos

Los lípidos de la membrana son anfipáticos; esto significa que contienen tanto regiones hidrofóbicas como hidrofílicas. La región hidrofílica (polar) corresponde a su cabeza globular; las regiones hidrofóbicas (no polares) son sus colas de ácidos grasos. Los lípidos de la membrana están organizados en una bicapa continua (figura 2-2A), en que las regiones hidrofóbicas de los fosfolípidos se encuentran protegidas del ambiente acuoso, en tanto las hidrofílicas están inmersas en agua. Las proteínas están dentro de esta bicapa de lípidos, y se clasifican en proteínas integrales y proteínas periféricas.

Las **proteínas integrales** se anclan a las membranas mediante una interacción directa con la bicapa lipídica. Algunas atraviesan todo el grosor de la membrana, y lo hacen con frecuencia varias veces (figura 2-2B). Otras se

localizan en mayor cercanía al exterior o el interior de la membrana.

Las proteínas integrales son anfipáticas, pues contienen dos extremos hidrofílicos separados entre sí por una región hidrofóbica intermedia que atraviesa el núcleo hidrofóbico de la bicapa. Los extremos hidrofílicos de la proteína integral se ubican por fuera de la membrana, ya sea en su superficie externa o interna. Las proteínas inte-

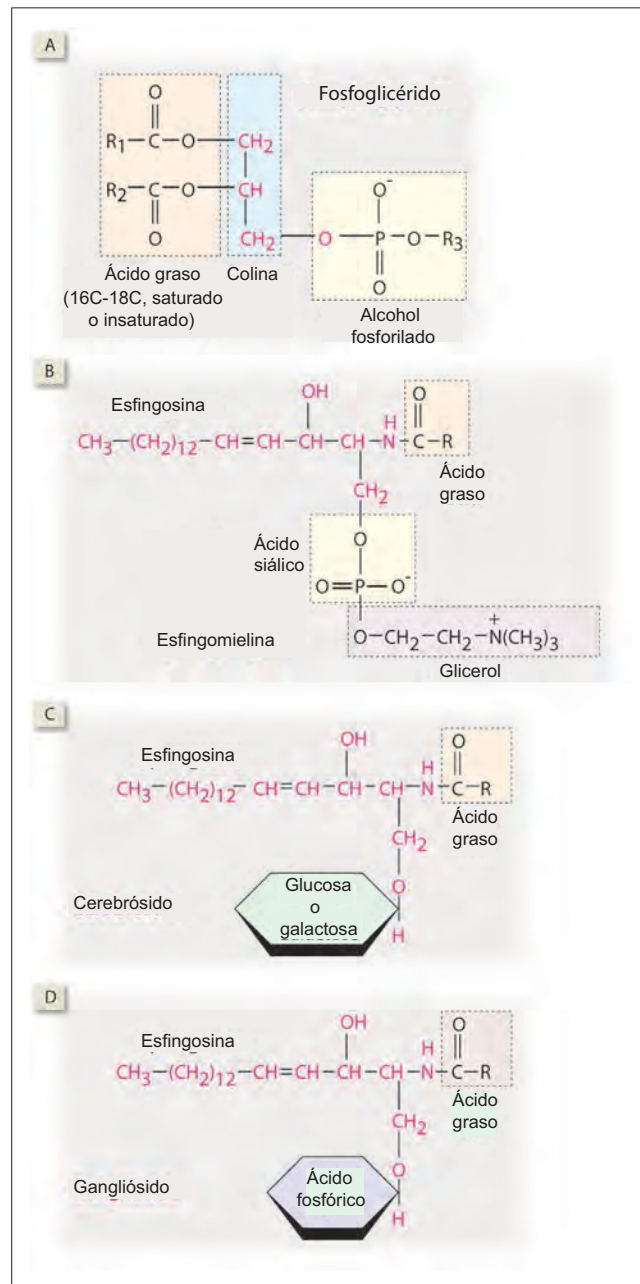


Figura 2-1. (A, B) Estructura química de los fosfolípidos y (C, D) los glucoesfingolípidos de la membrana.

grales fungen como: 1) **canales**, que permiten el paso de iones específicos a través de la membrana, 2) **portadores** (o transportadores), que translocan sustancias a través de la membrana al unirse a ellas, 3) **bombas**, son portadoras que escinden el trifosfato de adenosina (ATP) y utilizan la energía que se genera para transportar sustratos a través de la membrana, 4) **receptores** (se ubican en el exterior), que se unen a moléculas específicas y generan una señal química que desencadena reacciones intracelulares, y 5) **enzimas** que catalizan reacciones en las superficies de la membrana, tanto exterior como interior.

Las **proteínas periféricas** no tienen interacción directa con los fosfolípidos de la bicapa. Se asocian a las proteínas integrales mediante interacciones electrostáticas que se localizan en las dos superficies de la membrana. Las proteínas periféricas fungen como moléculas de adhesión celular (CAM) que anclan las células a otras adyacentes y a la lámina basal. También contribuyen al citoesqueleto cuando se ubican en la cara citoplásmica de la membrana. Por ejemplo, la anquirina, una proteína periférica que se ubica por dentro de la membrana, ancla a la espectrina (una proteína del citoesqueleto en el eritrocito) a la banda 3 (una proteína integral de la membrana del eritrocito). La anquirina desempeña un papel importante en la conservación de la configuración biconcava del eritrocito (figura 2-2C).

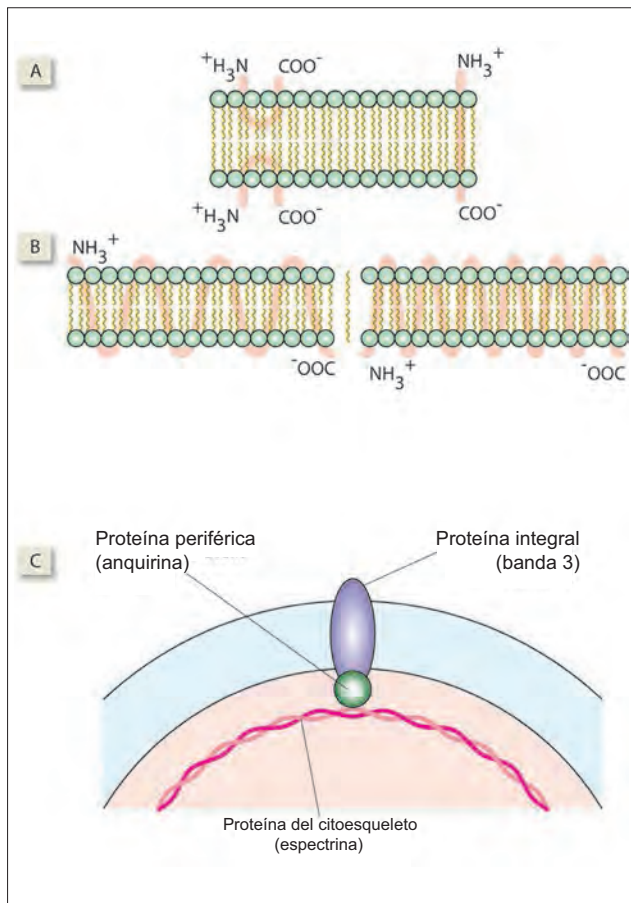


Figura 2-2. Proteínas integrales. **A)** Proteínas integrales cuyos residuos polares se proyectan hacia el exterior. **B)** Molécula de proteína G que atraviesa la membrana siete veces, y molécula transportadora de glucosa que traspasa la membrana 12 veces. **C)** Proteína periférica que ancla la proteína integral a la proteína del citoesqueleto de un eritrocito.

Mosaico fluido

El modelo de mosaico fluido de la estructura de la membrana se equipara con icebergs (proteínas de membrana) que flotan en un mar donde predominan las moléculas fosfolípídicas (figura 2-3A). Los fosfolípidos también flotan en el

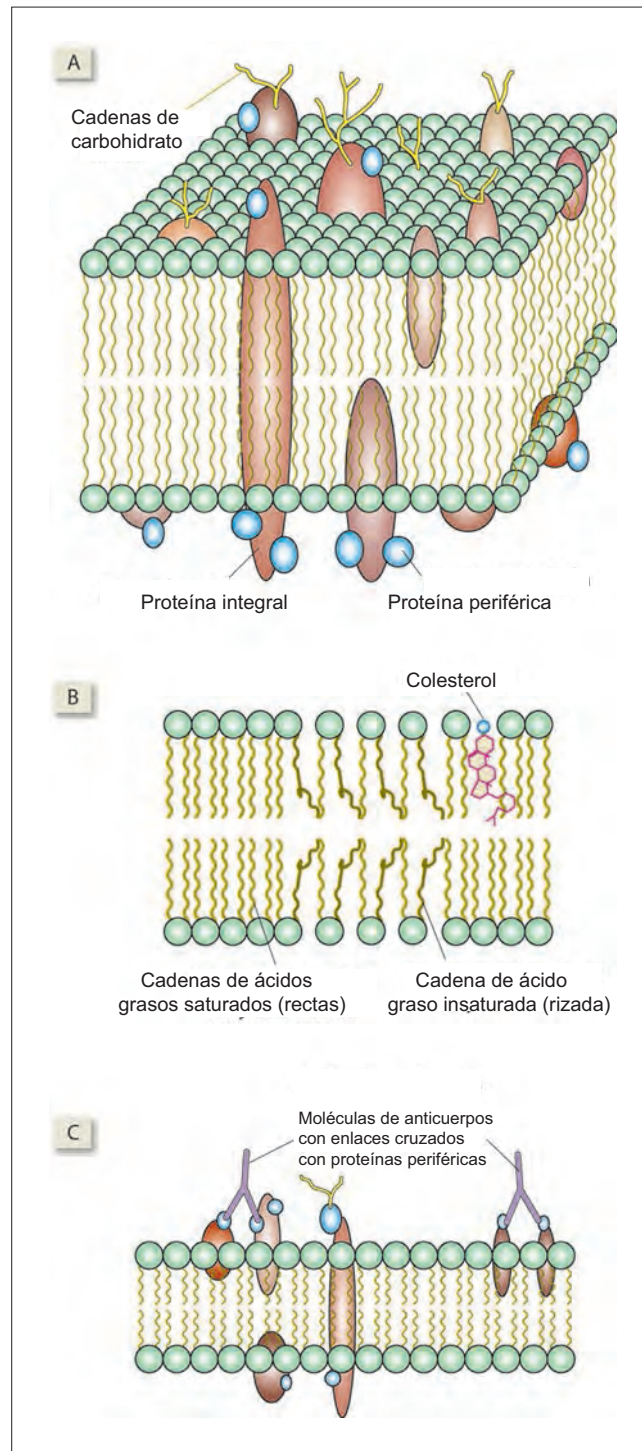


Figura 2-3. Estructura de la membrana. **A)** Membrana celular donde se observan las proteínas integrales y periféricas. **B)** Intercalado de cadenas rizadas de ácidos grasos no saturados y moléculas de colesterol, que genera el espaciado de las moléculas fosfolípídicas y modifica la fluidez de la membrana. **C)** Moléculas de anticuerpos que forman enlaces cruzados con las proteínas periféricas. Los enlaces limitan la movilidad de las proteínas integrales y la fluidez de la membrana.

plano de la membrana. Este desplazamiento, que se denomina **difusión translacional**, puede ser rápido, de varios micrómetros por segundo. Varios procesos de transporte de la membrana y diversas actividades enzimáticas dependen de que la membrana celular tenga fluidez óptima. Al tiempo que la fluidez de la membrana aumenta, su permeabilidad al agua y a los solutos hidrofílicos pequeños se incrementa. La fluidez de una membrana celular depende de la composición lipídica que tenga, su densidad de proteínas integrales y temperatura.

Papel de los ácidos grasos. Una bicapa lipídica constituida por un solo tipo de fosfolípido cambia de un estado líquido a uno cristalino rígido (estado de gel) en un punto de congelamiento característico. Este cambio de estado se conoce como fase de transición, y la temperatura a la que ocurre se denomina temperatura de fase de transición (T_m). La T_m es más alta (la fluidez es baja) cuando las cadenas de ácidos grasos que la constituyen son largas y están en su mayoría saturadas (con enlaces dobles). Las cadenas largas tienen más interacción entre sí, lo que hace más rígida a la membrana. Los ácidos grasos saturados cuentan con colas rectas, en tanto los no saturados tienen colas rizadas. Cuando existen más rizos en las colas, la membrana se encuentra menos apretada, y por tanto su fluidez aumenta (figura 2-3B), un cambio con consecuencias para la función de la membrana.

Papel del colesterol. La presencia de colesterol en la membrana hace posible que ésta mantenga su fluidez en un intervalo amplio de temperaturas. El número de moléculas de colesterol que contiene la membrana puede igualar al de los fosfolípidos. Cuando existe una proporción alta colesterol:fosfolípidos, la temperatura de transición se abole del todo; es decir, la membrana siempre permanece fluida. El colesterol se encuentra entre los fosfolípidos de la membrana, con su grupo hidroxilo en la interfase acuosa y el resto de la molécula al lado de las colas de ácidos grasos de los fosfolípidos (figura 2-3B). A temperaturas que superan la T_m , el colesterol inmoviliza de manera parcial las porciones de las cadenas de ácidos grasos adyacentes a su molécula, y hace más rígida la membrana. A temperaturas por debajo de la T_m , minimiza la interacción entre las colas de hidrocarburos de los ácidos grasos y aumenta así la fluidez de la membrana.

Algunas regiones de la membrana que muestran densidad alta de proteínas integrales tienen fluidez baja por efecto de la interacción entre estas moléculas. Algunas interacciones proteicas que ocurren en el plano de la membrana pueden ser generadas por las proteínas periféricas de interconexión, como los anticuerpos de enlace cruzado (figura 2-3C). Estas proteínas periféricas pueden restringir así la movilidad de las proteínas integrales de la membrana.

Asimetría de la membrana

Las membranas son estructuras asimétricas. La asimetría es de dos tipos: regional e interna-externa.

La **asimetría regional** se refiere a la especialización de la membrana celular en distintos sitios de la célula. Por ejemplo, en los túbulos renales (véase capítulo 53) y las células de la mucosa intestinal (véase capítulo 70), sólo la membrana que está frente al lumen (tubular o intestinal) presenta pliegues, que forman microvellosidades. De manera similar, sólo las membranas contiguas a las células adyacentes muestran zonas especializadas para las uniones estrechas intercelulares.

La **asimetría interna-externa** (transversa) hace referencia a diferentes estructuras del cuerpo de la membrana celular. Por ejemplo, los fosfolípidos no tienen distri-

bución simétrica en todo el grosor de la membrana. Los fosfolípidos que contienen colina (lecitina y esfingomielina) se ubican en especial en la capa molecular externa; los aminofosfolípidos (fosfatidilserina y cefalina) se sitúan en forma preferencial en la capa interna. El colesterol suele ser más abundante en el exterior que en el interior. Los glucolípidos se encuentran en forma exclusiva en el exterior de la membrana. Las proteínas también se ubican de manera diferencial en las regiones externa, interna o intermedia de la membrana. Los carbohidratos sólo están unidos a las proteínas de la membrana en la cara externa. Además, ciertas enzimas se localizan de forma exclusiva en el exterior o el interior de las membranas, como en la mitocondrial y la plasmática.

Trastornos de la membrana

La mutación de las proteínas de membrana afecta su función de receptores, transportadores, canales de iones, enzimas y componentes estructurales. Por ejemplo, en la **esferocitosis hereditaria** existe una mutación de los genes que codifican la espectrina, lo que desencadena una tendencia del eritrocito para adquirir forma esférica y no biconcava (véase capítulo 21). Las proteínas de la membrana pueden desencadenar la producción de anticuerpos por el sistema inmunitario; cuando el anticuerpo se une a la proteína de membrana, altera su función. Los autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina en el músculo esquelético provocan **miastenia grave**. La isquemia puede afectar con rapidez la integridad de varios canales iónicos de la membrana. La fragilidad de los eritrocitos tiene dependencia crítica de la proporción proteína:colesterol en su membrana.

Transporte en la membrana

Difusión simple

Debido a que la difusión simple no implica un gasto de energía biológica, puede ocurrir sólo a partir de una región con una concentración alta de soluto hacia otra con concentración baja de soluto. La difusión simple resulta del movimiento aleatorio de las moléculas, y ocurre en ambas direcciones a través de la membrana. Sin embargo, la difusión que sigue el gradiente de concentración es más intensa de aquélla que ocurre en sentido opuesto. De esta manera, la **difusión neta** siempre sigue el gradiente de concentración. La velocidad de la difusión simple guarda proporción directa con el gradiente de concentración a través de la membrana (figura 2-4) y la permeabilidad de la membrana al soluto. La permeabilidad de la membrana a una sustancia depende del tamaño de la molécula, su solubilidad en lípidos y su carga eléctrica.

Los gases como oxígeno (O_2), bióxido de carbono (CO_2) y nitrógeno (N_2), y también las moléculas hidrofóbicas como las hormonas esteroideas y los ácidos orgánicos débiles y bases, se difunden con facilidad a través de la membrana celular.

Las moléculas pequeñas y sin carga polar, como el agua y la urea, pueden difundirse a través de la bicapa lipídica, pero no en cantidades suficientes desde la perspectiva fisiológica. Cantidades mayores de agua pasan a través de canales de la membrana llamados **acuaporinas**, que existen en todas las células. Las acuaporinas no permiten que los iones las atraviesen. Las moléculas de acuaporina se almacenan en los endosomas de las células. Cuando reciben un estímulo adecuado, se translocan con rapidez hacia la membrana celular. De manera similar, la urea utiliza transportadores específicos para atravesar la membrana en cantidades mayores.

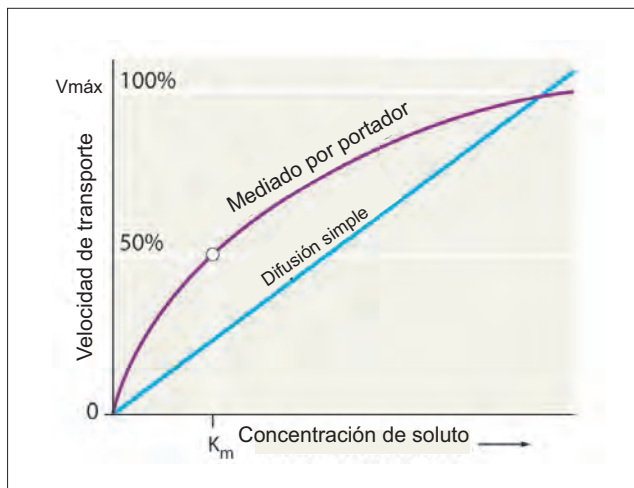


Figura 2-4. Cinética química de la difusión simple (línea azul) y del transporte de membrana mediado por portadores (línea violeta). Obsérvese que si bien la velocidad de transporte mediado por portador alcanza una meseta cuando existe concentración alta de soluto, en la difusión simple no existe ese límite.

Las moléculas hidrofílicas grandes y sin carga, como la glucosa, no pueden difundirse a través de la bicapa lipídica. Las membranas biológicas utilizan un transporte mediado por portadores para la glucosa.

Las moléculas con carga, ya sean grandes (aminoácidos) o pequeñas (iones Na^+ , K^+ , Cl^- y Ca^{2+}) no pueden difundirse a través de la bicapa lipídica. Los aminoácidos utilizan transportadores de membrana para atravesarla. Los iones cruzan las membranas, con frecuencia en grandes cantidades, a través de canales. Los canales de iones no permiten que el agua pase a través de ellos.

Transporte mediado por portadores

El transporte de membrana también puede ser un transporte mediado por portadores, que recurre a ciertas proteínas integrales de la membrana para que funjan como portadoras o transportadoras de sustratos específicos. Puede ocurrir sin gasto de energía (difusión facilitada) o implicar un gasto energético (transporte activo). Cuando un portador sólo transporta una sustancia, se denomina **uniportador**. Cuando transporta más de una sustancia en la misma dirección, se denomina **cotransportador** o **simportador**. Cuando transporta dos sustancias en direcciones opuestas se conoce como **contratransportador** o **antiportador**.

La velocidad a la que ocurre el transporte mediado por portadores depende del gradiente de concentración a través de la membrana (figura 2-4), el número de portadores disponibles (que constituye el parámetro que limita la velocidad), y la velocidad de unión y disociación del portador y su sustrato. La velocidad del transportador no puede exceder cierto límite, que se denomina $V_{\text{máx}}$. A la $V_{\text{máx}}$, se encuentran ocupados todos los sitios de unión para el sustrato en el portador. La concentración de sustrato con la que se alcanza 50% del transporte máximo se denomina constante de unión (K_m) del portador.

El transporte mediado por portadores puede bloquearse con inhibidores que tienen similitud estructural con el sustrato fisiológico y compiten con éste por el sitio de unión en el portador. Una vez que se unen al portador, estos inhibidores pueden no disociarse con facilidad, con lo que bloquean el mecanismo de transporte. Por ejem-

plo, en transporte de glucosa mediado por portador se bloquea con flordizina.

Es frecuente que los inhibidores se clasifiquen como competitivos y no competitivos. Si un inhibidor se enlaza de manera irreversible al portador, sin dar oportunidad al sustrato para que compita por un sitio en el mismo, la inhibición se denomina **no competitiva**. De hecho, el portador se inactiva. Sin embargo, si el inhibidor se une de manera reversible, el sustrato fisiológico tiene probabilidad de competir y dislocar al inhibidor del sitio de unión. Así, se dice que la inhibición es **competitiva**.

Es poco probable que los portadores, que son proteínas integrales de la membrana, se desplacen por todo el grosor de la estructura mientras transportan su sustrato. La asimetría interna-externa de las proteínas de membrana es muy estable como para permitir estos movimientos. Más bien, se propone un **mecanismo de ping-pong** (figura 2-5A). En este modelo, la proteína portadora existe en dos configuraciones principales: ping y pong. En el estado pong, se encuentra expuesta a concentraciones altas de soluto, y las moléculas de éste se unen a sitios específicos en la proteína portadora. El transporte se presenta cuando un cambio de conformación al estado ping expone al portador a una concentración más baja de soluto. La transición entre los estados ping y pong recibe la energía que se libera del enlace cuando el portador se une al soluto. Esto es válido para todo el transporte mediado por portadores. En el transporte activo (figura 2-5B), la unión del ATP al portador provee la energía necesaria para desplazar el soluto contra su gradiente electroquímico.

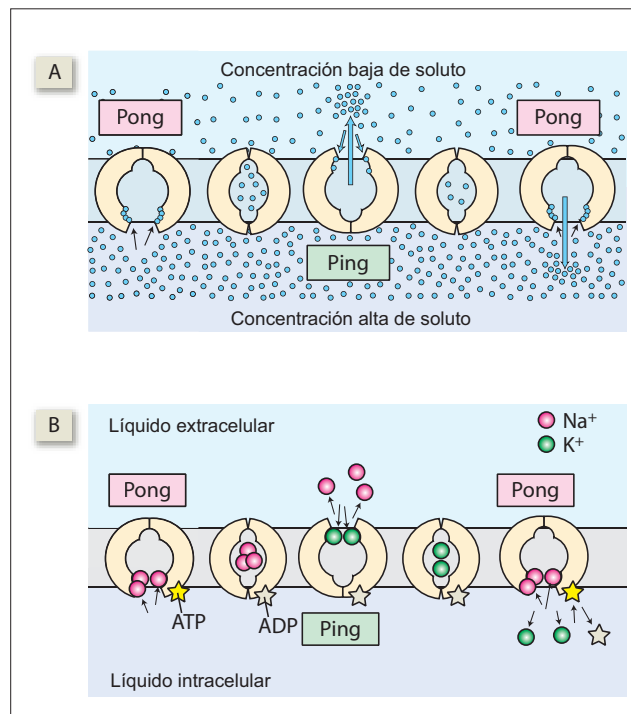


Figura 2-5. Modelo ping-pong del transporte mediado por portador. **A)** Difusión facilitada. Obsérvese que el transporte de solutos ocurre en ambas direcciones. Sin embargo, el transporte es mayor desde la concentración más alta hacia la más baja. **B)** Transporte activo. Los sitios de unión para los iones de sodio (Na^+) sólo se ubican en la cara interna, en tanto los sitios de unión para los iones potasio (K^+) se presentan en la cara externa del portador de membrana. Esto asegura que el Na^+ sólo pueda moverse hacia fuera, en tanto el K^+ sólo pueda ingresar. ADP, bifosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

Mientras las proteínas integrales de membrana utilizan el mecanismo de ping-pong para transportar iones, ciertos microbios sintetizan moléculas orgánicas pequeñas denominadas **ionóforos**, que transportan iones al desplazarse a través de la membrana. Estos ionóforos contienen núcleos hidrofílicos que se unen a iones específicos y un exterior hidrofóbico que les permite disolverse en la membrana y difundirse a través de ella.

El **transporte pasivo mediado por portadores**, también llamado **difusión facilitada**, sólo puede transportar sustratos a partir de una región con concentración alta hacia una de concentración baja. Al igual que la difusión simple es bidireccional –ocurre en ambas direcciones. Sin embargo, cuando la concentración en un lado es mayor que en el otro, la diferencia de la cinética de la interacción entre el soluto y el portador asegura que exista un **flujo neto** de soluto, que va de la concentración alta a la baja.

La glucosa y otras moléculas hidrofílicas grandes, que carecen de carga, muestran velocidad de difusión simple en extremo baja a través de la bicapa lipídica. Atraviesan la membrana con mayor rapidez mediante difusión facilitada. Algunos ejemplos de difusión facilitada son el cotransporte de Na^+ con monosacáridos o aminoácidos en las células de los túbulos renales (véase capítulo 55) y las células de la mucosa intestinal (véase capítulo 70). Un ejemplo de cotransporte facilitado lo constituye el antiportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ de las células de los túbulos renales y las parietales del estómago.

La difusión facilitada es más rápida que la difusión simple, pero la cantidad que puede transportarse se limita por efecto de la disponibilidad del portador. Las hormonas pueden regular la difusión facilitada al modificar el número de portadores disponibles. Por ejemplo, la insulina incrementa el transporte de glucosa hacia el interior de la célula al movilizar los transportadores de la glucosa desde un reservorio intracelular hasta la membrana.

El **transporte activo primario mediado por portadores** requiere el uso de energía. La energía deriva en su mayoría del ATP, al que hidroliza la proteína portadora misma, que también actúa como ATPasa. A diferencia del transporte pasivo, el activo puede transportar sustratos contra un gradiente de concentración. El mejor ejemplo conocido de una ATPasa portadora es la ATPasa Na^+/K^+ . Cuenta con sitios de unión tanto para el ATP como el Na^+ en la cara citoplásmica de la membrana, pero el sitio de unión al K^+ se localiza en su cara extracelular (figura 2-5B). Esta asimetría en cuanto a la ubicación de los sitios de unión explica por qué, a diferencia de la difusión facilitada, el transporte activo primario puede ocurrir sólo en una dirección. La ouabaína o la digital inhiben a esta ATPasa al unirse al sitio extracelular del transportador.

El **transporte activo secundario mediado por portadores** representa una combinación de transporte activo primario y difusión facilitada. Se ejemplifica en el transporte de glucosa a través de las células tubulares renales y las células mucosas del intestino (figura 2-6). La cara basolateral de la célula disminuye la concentración intracelular de Na^+ mediante el transporte activo primario de estos iones hacia el exterior. La concentración baja de Na^+ intracelular genera el gradiente de concentración necesario para que este ion se difunda de manera pasiva a través del borde luminal mediante cotransporte facilitado con glucosa. Así, la ATPasa Na^+/K^+ promueve de manera indirecta el desplazamiento de glucosa hacia el interior de la célula, y la glucosa puede desplazarse con-

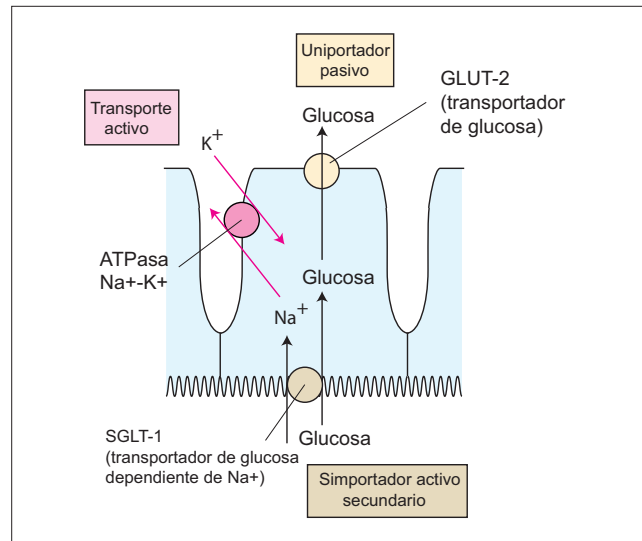


Figura 2-6. Transporte pasivo, activo y activo secundario. El transportador 1 de glucosa dependiente del sodio (*sodium dependent glucose transporter-1*, SGLT-1) moviliza a la glucosa contra su gradiente de concentración. La energía que requiere este transporte a contraflujo deriva del gradiente de concentración favorable para el ion sodio (Na^+), con el que se cotransporta. El gradiente de concentración de Na^+ lo genera la adenointrifosfatasa (ATPasa) Na^+/K^+ .

tra su gradiente de concentración en tanto el Na^+ difunde siguiendo su gradiente de concentración.

Endocitosis

La endocitosis es el proceso por el cual las células captan macromoléculas y partículas grandes a partir del ambiente extracelular. Para este proceso se requieren una ATPasa, Ca^{2+} y microfilamentos. La endocitosis ocurre mediante la invaginación de la membrana plasmática, de manera que permite que englobe una pequeña gota del líquido extracelular y su contenido. La invaginación se separa por su cuello, para formar una vesícula endocítica. La vesícula transfiere entonces su contenido hacia otros organelos mediante la fusión de sus membranas. De manera alternativa, puede fusionarse de nuevo con la membrana plasmática.

La endocitosis se denomina fagocitosis o pinocitosis, con base en lo que se endocita. La endocitosis de células, bacterias, virus o detritos se denomina **fagocitosis**. Las vesículas endocíticas que contienen estas partículas se fusionan con los lisosomas para formar lisosomas secundarios, en los que las partículas ingeridas se digieren. La endocitosis de agua, moléculas nutrientes y segmentos de membrana celular se denomina **pinocitosis**.

La **pinocitosis de la fase fluida** es un proceso inespecífico en el que la célula captura el líquido y todos sus solutos en forma indiscriminada. La pinocitosis vigorosa de fase líquida se relaciona con la internalización de una cantidad considerable de membrana plasmática. Para evitar la reducción del área de superficie de la membrana, ésta se restituye de manera simultánea mediante la exocitosis de las vesículas. Es así como la membrana plasmática se recicla de manera constante.

La **pinocitosis de absorción** también se denomina pinocitosis mediada por receptores. Es responsable de la captura de determinadas macromoléculas para las que existen receptores específicos en la membrana celular. Este tipo de captura minimiza el ingreso indiscriminado de líquido y otras macromoléculas solubles. Las vesículas que se forman durante la pinocitosis de absorción derivan de invaginaciones (fosetas) recubiertas

en su lado citoplásmico por un material filamentoso denominado **clatrina**, una proteína de la membrana periférica. Estas fosetas se nombran **fosetas recubiertas**.

Un ejemplo de pinocitosis de absorción lo representa la endocitosis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las moléculas se unen a su receptor en la membrana plasmática y los complejos receptor-LDL se internalizan por efecto de las fosetas recubiertas. Las vesículas endocíticas se funden con los lisosomas en la célula. El receptor se libera y se recicla hacia la superficie de la membrana celular, pero las LDL se metabolizan.

Los receptores de hormonas que se endocitan pueden desencadenar eventos intracelulares después del proceso. Posterior a la pinocitosis, estos receptores de hormonas conforman **receptosomas**, vesículas que evitan a los lisosomas y llevan su contenido hasta otros puntos intracelulares, como el aparato de Golgi.

En ocasiones, la endocitosis mediada por receptores puede constituir la pérdida de la célula. Los virus que producen hepatitis, poliomielitis y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) acceden a la célula mediante este mecanismo. La toxicidad por hierro también comienza con la captación excesiva de este metal mediante endocitosis.

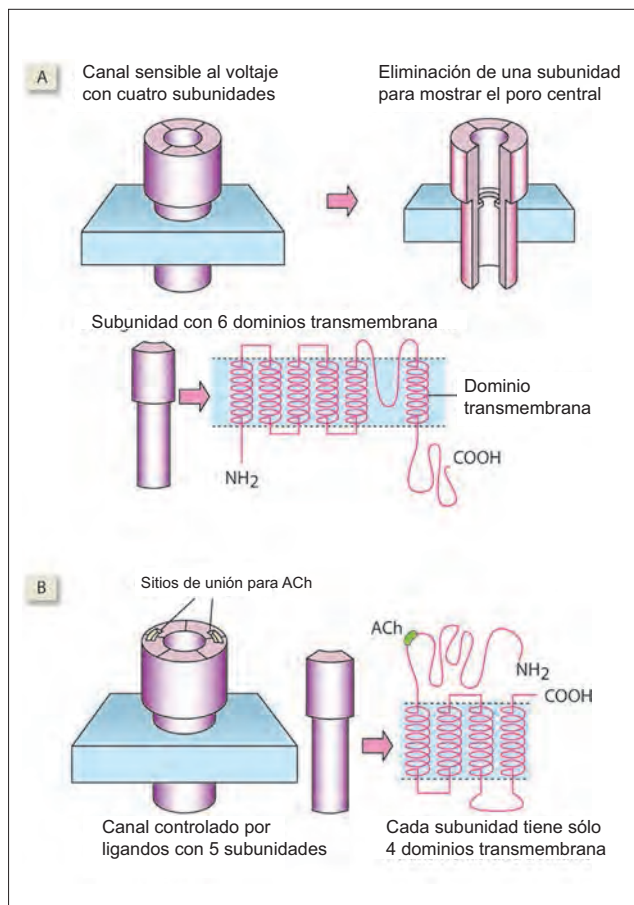


Figura 2-7 **A)** Estructura de un canal controlado por voltaje. Está integrado por cuatro subunidades, cada una contiene seis dominios transmembrana. Las subunidades delimitan un poro central. **B)** Estructura de un canal de cationes controlado por ligandos. Está constituido por cinco subunidades, cada una con cuatro dominios transmembrana. Las subunidades definen un poro central. Los sitios de unión para la acetilcolina (ACh) se ubican en el exterior en los sitios de unión entre dos subunidades adyacentes.

Exocitosis

La exocitosis es el proceso de liberación de macromoléculas sintetizadas en la célula hacia el exterior. La exocitosis se relaciona con incremento del área de la membrana plasmática. Al trabajar en paralelo con la endocitosis para transporte de líquidos, este proceso participa en la reconstrucción de la membrana. Las moléculas que se exocitan son de tres tipos. Algunas se unen a la superficie celular y se convierten en proteínas periféricas como los antígenos. Otras se vuelven parte de la matriz extracelular, como el colágeno y los glucosaminoglucanos. Algunas ingresan al líquido extracelular y se desempeñan como hormonas o neurotransmisores. Éstas se exocitan sólo cuando la célula recibe un estímulo.

Canales de la membrana

Los canales de iones son proteínas integrales de la membrana que definen un poro central. Atraviesan la membrana celular en todo su grosor y se proyectan tanto en su superficie externa como interna.

Las características estructurales de algunos canales de iones se muestran en la figura 2-7 y se resumen en el cuadro 2-1. Por ejemplo, un canal de iones de Na⁺ sensible al voltaje se conforma de cuatro subunidades, designadas α, β, γ y δ. Cada subunidad está constituida a su vez por seis segmentos transmembrana, que se denominan S1 a S6. En general, los canales tienen un número variable de subunidades y dominios transmembrana, que cuentan con designaciones distintas.

Especificidad de los canales de iones

Los canales de iones son muy específicos para ciertas sustancias. Si bien puede comprenderse que un ion de mayor tamaño no pueda pasar a través de un canal pequeño, se requiere una explicación para entender por qué los iones más pequeños no pasan a través de canales más grandes. Esto se explica mediante la **hipótesis del mejor ajuste**. La hidratación de los iones es un aspecto importante en esta hipótesis.

Mientras más pequeño es un ion, más fuerte se encuentra su carga, y más intenso es su campo eléctrico. Los iones más pequeños como el Na⁺ (radio del cristal, 0.095 nm) tienen campos eléctricos más intensos que los más grandes, como el K⁺ (radio del cristal, 0.133 nm). El resultado, los iones más pequeños atraen al agua con mayor intensidad. Así, la atracción electrostática intensa por el agua hace que el Na⁺ tenga una cubierta de agua más voluminosa.

Cuadro 2-1. Características estructurales de los canales iónicos

	Número de subunidades	Número de dominios transmembrana por subunidad
Canales de Na ⁺ y K ⁺ controlados por voltaje	4 subunidades. Todas son tipo α, y se designan I, II, III y IV	6 (S1, S2, S3, S4, S5 y S6)
Canal de cationes controlado por ligandos	5 subunidades. Dos son tipo α, el resto son una β, γ y δ	4 (M1, M2, M3 y M4)

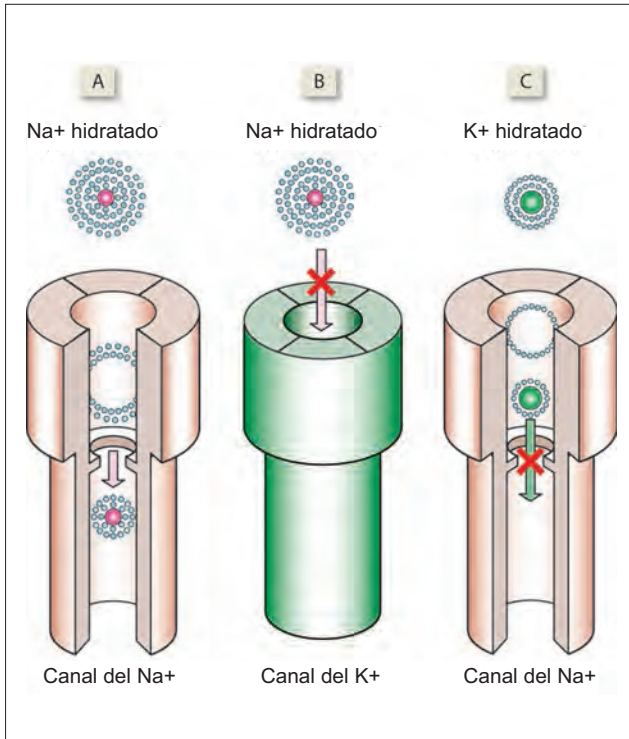


Figura 2-8. Teoría del mejor ajuste, relativa a la especificidad de los canales de iones. **A)** Un ion de sodio (Na^+) pasa a través de los poros externos e internos. **B)** Un ion de sodio hidratado no puede pasar a través del poro externo de un canal iónico para el potasio (K^+). **C)** Un ion K^+ hidratado no puede pasar a través del poro interno.

Para atravesar todo un canal, un ion necesita pasar dos barreras: un **poro externo**, y un **filtro de selectividad** que está a la mitad de la longitud del canal (figura 2-8). El ion ingresa por el poro externo en su estado de hidratación completa. Una vez que alcanza el filtro de selectividad interno, el ion pierde la mayor parte de su cubierta de agua y forma un enlace electrostático débil con los residuos polares (carboxilo) de los aminoácidos que se alinean en la pared del canal. Este enlace electrostático debe liberar una cantidad suficiente de energía para permitir que el ion pierda su cubierta de agua. La energía que se libera alcanza un nivel máximo cuando el ion sin cubierta se ajusta con precisión al interior del canal, y es menor si aquél flota libre dentro del canal.

El ion hidratado de Na^+ es más grande que el ion hidratado de K^+ , y el canal para el Na^+ tiene un diámetro mayor que el de K^+ . Un ion hidratado de Na^+ es demasiado grande para entrar por el poro externo del canal para el K^+ . El ion hidratado de K^+ es menor en diámetro que el canal de Na^+ , pero aún así no puede pasar a través de éste debido a que el filtro de selectividad del canal de Na^+ es demasiado amplio para un ion K^+ desprovisto de su cubierta de agua. De esta manera, la energía que se libera por efecto de la atracción electrostática entre el ion K^+ y la pared del filtro de selectividad del canal de Na^+ es insuficiente para eliminar la cubierta de agua del ion K^+ . Cuando su cubierta de agua se encuentra intacta, el K^+ no puede pasar a través del filtro de selectividad del canal de Na^+ .

Tipos de canales

Lo que hace únicos a los canales en comparación con otros mecanismos de transporte en la membrana es que tienen un

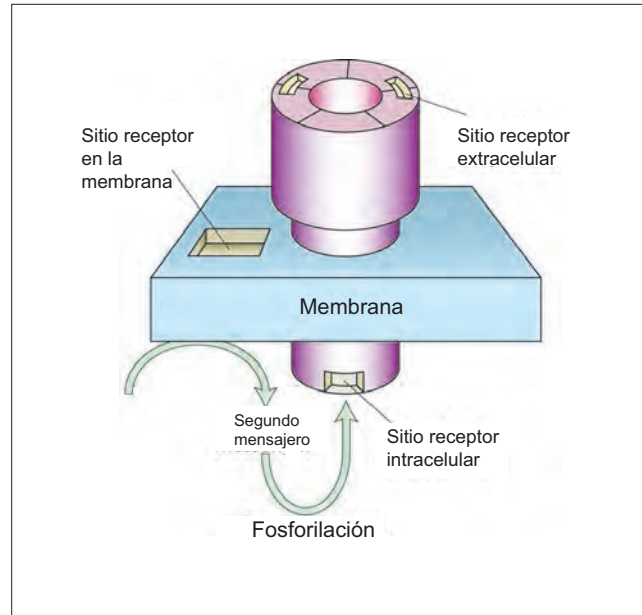


Figura 2-9. Los sitios de unión para los ligandos pueden ubicarse en la superficie externa de la membrana, o en regiones externas o internas de un canal de membrana.

control de compuerta (abierto o cerrado) preciso. Con base en los factores que generan su apertura y su cierre (control de compuerta), los canales de iones se clasifican en cuatro tipos.

En los **canales controlados por voltaje**, el mecanismo de compuerta depende de los cambios del potencial de membrana. Algunos ejemplos son los canales de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} controlados por voltaje.

Los **canales controlados por ligandos** se regulan por efecto de las sustancias químicas que se unen a ellos (ligandos). El ligando afecta la permeabilidad del canal en distintas formas (figura 2-9). 1) Puede unirse a la proteína receptora del canal en un sitio extracelular (p. ej., receptores de acetilcolina). 2) Puede unirse al canal en un sitio intracelular (p. ej., pronasa, anestésicos locales). 3) Puede unirse a los receptores de membrana y activar una cascada mediante un segundo mensajero, que desencadene la fosforilación de las proteínas del canal.

Los **canales con apertura mecánica** cuentan con poros que responden a los estímulos mecánicos, como el estiramiento de la membrana.

Los **canales en reposo** no tienen control alguno. Estos canales hacen una contribución sustancial al potencial de membrana.

De manera independiente a estos canales fisiológicos se pueden formar poros en la membrana en condiciones patológicas. La toxina de la difteria y algunos componentes activos del complemento sérico, como el fragmento C5b-C6-C7-C8-C9, pueden formar poros grandes en las membranas celulares y de esa manera proveer un acceso directo para que las macromoléculas pasen al interior de la célula.

Resumen

- La membrana celular controla el movimiento de los solutos hacia el interior y exterior de la célula.
- La membrana celular es una bicapa lipídica en la que se encuentran incrustadas distintas proteínas que desempeñan diversas funciones.

- El transporte de solutos a través de la membrana ocurre por cuatro procesos distintos: difusión pasiva (que sigue un gradiente), transporte mediado por portadores (que también sigue un gradiente), transporte primario activo (en contra de un gradiente) y transporte secundario activo (también contra un gradiente).
- Los canales son proteínas que atraviesan la membrana (algunos siempre están abiertos y otros se controlan mediante distintos estímulos) a través de los cuales los solutos pueden difundirse siguiendo un gradiente.

3 Genes y proteínas

Las características de una célula las determinan sus proteínas estructurales y las enzimas proteínicas que controlan sus funciones metabólicas. La estructura y las funciones de las proteínas las determinan su secuencia de aminoácidos, que a su vez dependen de la información que codifican los ácidos nucleicos en el núcleo celular. Es decir que los genes determinan la estructura y las funciones de la célula. Un cambio de la composición del ácido nucleico, la modificación de los genes, altera las proteínas que se sintetizan, en ocasiones con consecuencias deletéreas.

La información genética que se encuentra en el núcleo está codificada en la estructura del ácido desoxirribonucleico (DNA). El DNA puede duplicarse de manera que cada célula hija que se genera por la división celular tiene exactamente la misma información genética. El DNA también puede producir ácido ribonucleico mensajero (mRNA) y de transferencia (tRNA), que sale del núcleo y al encontrarse en el citoplasma da origen a la síntesis de proteínas. Este proceso de transferencia de información del DNA al RNA y a las proteínas en muchas ocasiones se denomina dogma central de la biología molecular.

Ácidos nucleicos

El DNA está constituido por subunidades básicas denominadas nucleótidos (figura 3-1A). Un nucleótido está formado por una base nitrogenada, un azúcar pentosa y hasta tres grupos fosfato. El azúcar pentosa puede ser desoxirribosa o ribosa. En concordancia, el ácido nucleico es DNA o RNA;

el DNA se encuentra en los cromosomas, pero también está en las mitocondrias. El RNA, si bien se sintetiza en el núcleo, se encuentra sobre todo en el citosol. Tanto en el RNA como en el DNA, los nucleótidos se encuentran unidos entre sí mediante enlaces fosfodiéster y forman cadenas largas de nucleótidos. Los códigos para la síntesis de los distintos tipos de aminoácidos residen en la secuencia de los diferentes nucleótidos del DNA. Existen cuatro nucleótidos en el DNA, que dependen del tipo de base nitrogenada que contienen, y son adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). De manera similar, los nucleótidos del RNA contienen adenina, guanina, citosina o uracilo (U). Las cadenas nucleótidas tienen dos extremos libres, un extremo 5' (que se lee "cinco prima") y un extremo 3'. La secuencia de nucleótidos en un segmento de DNA o RNA se indica de manera convencional a partir del extremo 5' y 3'.

El DNA cuenta con una estructura de hélice doble (figura 3-1B), y sus dos cadenas se interconectan mediante enlaces de hidrógeno. El RNA no suele adquirir una estructura en hélice doble, sino que se gira sobre sí mismo 10 veces para adquirir distintas configuraciones. Existen tres tipos principales de RNA: RNA ribosómico (rRNA), RNA de transferencia (tRNA) y RNA mensajero (mRNA). El rRNA, junto con otras proteínas forma los ribosomas en los que tiene lugar la síntesis de proteínas. El tRNA transporta aminoácidos específicos desde la reserva celular de éstos hasta los ribosomas, que son el sitio de la síntesis de proteínas. El mRNA actúa como template del código genético que contiene el DNA, y cuenta con la información necesaria para construir las proteínas que codifica un gen específico.

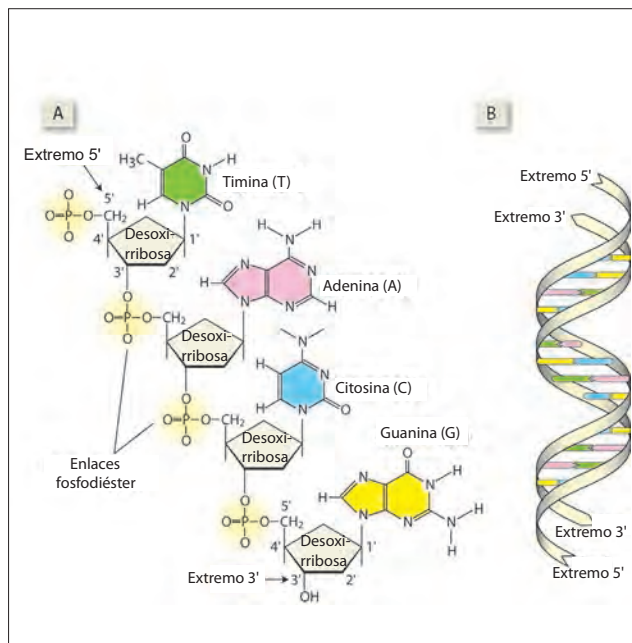


Figura 3-1. **A)** Nucleótidos del ácido desoxirribonucleico (DNA). Cada uno de los cuatro nucleótidos (T, A, C y G) está constituido por un azúcar pentosa idéntica y una base nitrogenada distinta. **B)** Estructura de hélice doble del DNA. Los nucleótidos de cada cadena de DNA forman enlaces de hidrógeno con su nucleótido complementario en la otra cadena.

Código genético

El código genético está constituido por palabras de tres letras (tripletes o codones), cada letra representa un nucleótido específico. Cada codón o triplete codifica la síntesis de un aminoácido específico. Es posible ordenar los cuatro nucleótidos para conseguir 64 tripletes distintos ($4^3 = 64$). De éstos, 61 codifican aminoácidos y los tres restantes (UAG, UGA, UAA) se denominan **codones de detención**. Debido a que el número de codones (61) supera el número de aminoácidos que deben codificarse (20), algunos aminoácidos cuentan con más de un codón de codificación (cuadro 3-1). Lo contrario no aplica: un codón nunca representa más de un aminoácido.

No todos los segmentos desplegados del DNA en el cromosoma codifican proteínas. Por ejemplo, si la secuencia de nucleótidos en un segmento desplegado de RNA es 5'-AUG-CCA-UUG-GAU-UAA-3', el polipéptido que codifica es metionina-prolina-leucina-ácido aspártico. UAA no codifica aminoácidos; más bien, señala que la cadena debe dejar de elongarse. Así, UAA es un codón de detención. Existen segmentos desplegados largos de DNA en las células eucariotas que no codifican proteínas. Estas regiones no codificadoras se denominan intrones. Los segmentos interpuestos que codifican proteínas se conocen como exones.

El término mutación hace referencia a un cambio permanente del código genético. Este tipo de cambio puede tener efectos letales (no obstante, no siempre es el caso) sobre un organismo, por efecto de las alteraciones de la proteína que codifica el segmento mutado de DNA.

Cuadro 3-1 Codones de aminoácidos y de detención

Glicina	GGU, GGC, GGA, GGG
Alanina	GCU, GCC, GCA, GCG
Valina	GUU, GUC, GUA, GUG
Leucina	UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG
Isoleucina	AUU, AUC, AUA
Serina	UCU, UGC, UCA, UCG, AGU, AGC
Treonina	ACU, ACC, ACA, ACG
Cisteína	UGU, UGC
Metionina	AUG
Ácido aspártico	GAU, GAC
Aspartina	AAU, AAC
Ácido glutámico	GAA, GAG
Glutamina	CAA, CAG
Arginina	CGU, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG
Lisina	AAA, AAG
Histidina	CAU, CAC
Fenilalanina	UUU, UUC
Tirosina	UAU, UAC
Triptófano	UGG
Prolina	CCU, CCC, CCA, CCG

Duplicación del DNA

Durante la división celular, cada una de las dos cadenas del DNA produce una copia idéntica de sí misma. Esto se conoce como **duplicación del DNA**. En las eucariotas (como las bacterias), la duplicación del DNA inicia en varios puntos a lo largo de su hélice, pero en las procariontas (como los humanos), la duplicación comienza en un solo sitio. El lugar debe contener una secuencia única de nucleótidos. En el sitio de la duplicación, las dos cadenas de DNA se desenredan y forman una horquilla de duplicación. Para el proceso de desenrollado de las cadenas se requiere la enzima DNA-helicasa. Sobre cada una de las cadenas separadas de DNA se ensambla una secuencia complementaria de nucleótidos. Debido a que la cadena de DNA se lee sólo en dirección 3' a 5', las cadenas complementarias del DNA crecen en direcciones opuestas, como se muestra en la figura 3-2A. Para la duplicación se requiere la enzima DNA-polimerasa. Para el inicio de la duplicación es necesario contar con un iniciador (**primer**) de RNA, un segmento corto del RNA que se adhiere al extremo 3' de las cadenas de DNA.

Transcripción

La transcripción es el proceso por el cual se sintetiza el mRNA utilizando una de las cadenas del DNA como template (figuras 3-2B y 3-3). La parte del template que cuenta con la secuencia de nucleótidos TATAAA (cajón TATA), que se lee en dirección 5' a 3', señala el inicio de la transcripción. Estas secuencias se denominan regiones promotoras del DNA.

La enzima RNA-polimerasa se une al DNA en la región promotora. La transcripción inicia unos cuantos nucleótidos adelante de la región promotora. Esto genera una cadena del RNA en crecimiento, que cuenta con los nucleótidos complementarios. La transcripción se detiene cuando la RNA-polimerasa alcanza la

región del DNA que se conoce como región de terminación.

Transducción

La transducción es el proceso de síntesis proteica que tiene como guía al mRNA (figura 3-3). El mRNA se forma en el núcleo, sale de éste para entrar al citosol y llega al ribosoma. La síntesis proteica tiene lugar en la superficie del ribosoma. Para la transducción se necesitan los aminoácidos para incorporar al péptido, el mRNA portador de codones, el tRNA portador de anticodones y con un sitio de unión para un aminoácido, y los ribosomas sobre los que puede llevarse a cabo el ensamblaje de las proteínas. También se requieren trifosfato de guanosa (GTP) y trifosfato de adenosina (ATP) como fuentes de energía, y varios factores proteicos necesarios para el inicio, elongación y terminación de la cadena peptídica.

La **iniciación** de la transducción comienza al unirse el mRNA con el ribosoma, de manera que el codón de inicio del mRNA (primer codón que debe transducirse) se ubica

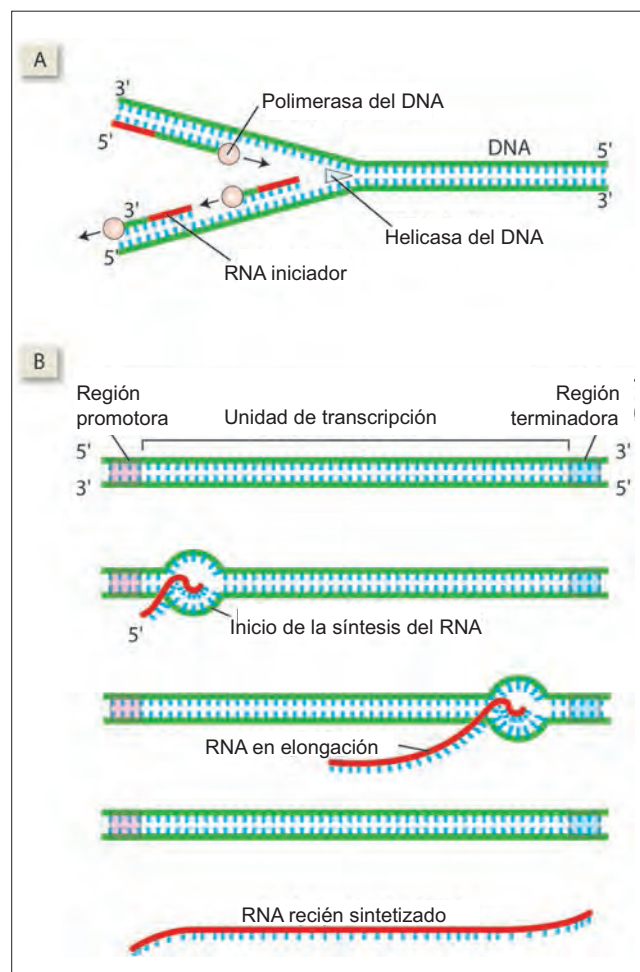


Figura 3-2. A) Proceso de copiado del DNA que muestra la horquilla de duplicación. Se requieren dos enzimas, una para abrir la hélice del DNA al tiempo que avanza la duplicación, y otra para agregar los nucleótidos sucesivos que se requieren para construir la cadena complementaria del DNA. B) La transcripción (síntesis RNA) es un proceso en el que se lee el DNA y se construye una cadena de RNA que contiene ese código. El RNA se utilizará para sintetizar la proteína que especifica el codón del DNA.

en el sitio P (P de péptido) del ribosoma, y su segundo codón se localiza en el sitio A (A de aminoácido) del ribosoma. A continuación, el tRNA que porta la metionina se une al codón de inicio AUG en el mRNA. Moléculas proteicas denominadas factores de iniciación se unen al complejo y le confieren estabilidad.

La **elongación** de la cadena peptídica ocurre cuando un segundo tRNA que porta al aminoácido correspondiente (p. ej., triptófano) se une al codón siguiente (UGG) en el mRNA, en el sitio A del ribosoma; Para esta unión se requieren GTP y un factor de elongación. A continuación, la molécula de metionina se une al triptófano, para formar un bipéptido. La reacción es catalizada por la enzima peptidil-transferasa y una molécula de rRNA. El tRNA que la metionina deja atrás se disocia del sitio P. El tRNA se desplaza hacia el sitio P vacante, llevando consigo su bipéptido y el segundo codón (UGC). Un tRNA nuevo que porta un tercer aminoácido se une al sitio A, y el ciclo se repite en su totalidad, lo que genera una cadena peptídica creciente.

La **terminación** de la transducción ocurre cuando un codón de detención (p. ej., UAA) del mRNA ocupa el sitio A. No existen tRNA para los codones de detención, la cadena peptídica no puede crecer más. En vez de esto, la cadena peptídica se libera del tRNA que la sostiene, mediante hidrólisis. Para la hidrólisis se requieren la peptidiltransferasa, factores de liberación y GTP.

Proteínas celulares: los productos de transcripción y transducción

Las proteínas que se generan a partir de los procesos de transcripción y transducción desempeñan muchas funciones en la célula: 1) algunas proteínas funcionan como componentes estructurales esenciales de la célula; 2) gran cantidad de proteínas funcionan como enzimas, que catalizan todas las actividades metabólicas de la célula; 3) algunas proteínas se "exportan" a partir de la célula y desempeñan como hormonas u otras moléculas de señalización.

Hay dos cuestiones que deben analizarse. En primer lugar, cada célula en un organismo cuenta con el mismo DNA, pero es evidente que las células difieren entre sí en muchos sentidos; no todas las células producen todas las proteínas posibles. ¿Cómo se genera esta diversidad en la diferenciación de las células? En segundo lugar, las células no son sistemas estáticos inmutables; la función celular se modifica en forma constante para contribuir al mantenimiento de la homeostasis. ¿Cómo es que ocurre la modulación de la función celular cuando la información básica codificada en su DNA no cambia?

La respuesta a las dos preguntas se encuentra en el hecho de que la transcripción de los genes **no es** un proceso automático obligado. Para la transcripción se requiere la presencia de proteínas (estas mismas, producto de la transcripción y la transducción de los genes) llamadas **factores de transcripción** (figura 3-3A). Algunos factores de transcripción promueven la de un gen específico, en tanto otras pueden inhibirla. Así, el hecho de que ciertos genes se expresen (es decir, se transcriban) y otros no, depende de la presencia de factores de transcripción.

Diferenciación y desarrollo de la célula

Un óvulo fecundado pasa por procesos repetidos de división celular, que constituyen al embrión y luego al feto. Cada una de esas células tiene exactamente la misma información genética codificada en su DNA, pero todas se diferencian con rapidez en una gran variedad de tipos celulares, en las

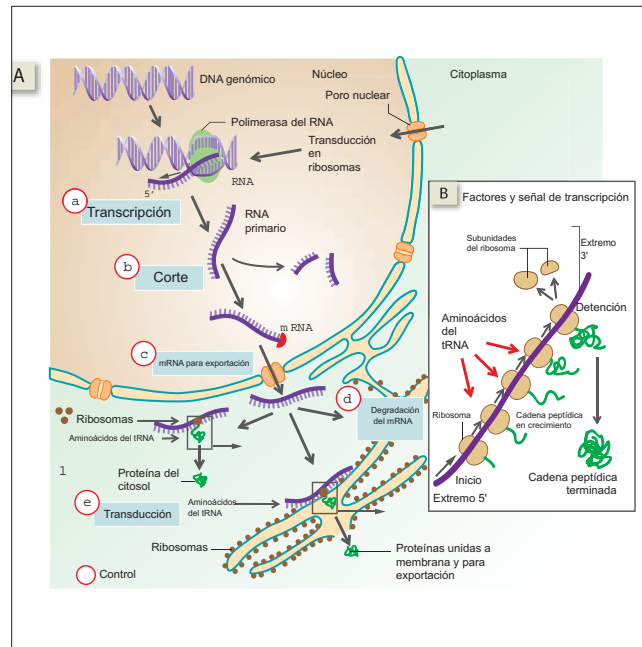


Figura 3-3. **A)** Transcripción del ácido desoxirribonucleico (DNA) para generar ácido ribonucleico mensajero (mRNA). El mRNA sale del núcleo y se utiliza entonces para producir los distintos tipos de proteínas que determinan la estructura y la función de la célula (transducción). **B)** Construcción de una proteína (cadena de péptidos) por un ribosoma. El RNA de transferencia (tRNA) porta los aminoácidos que se requieren hasta el ribosoma, para ensamblar el péptido que se sintetiza.

que cada uno hace cosas distintas. Esto implica que están expresando distintas series de genes.

Este proceso de diferenciación y desarrollo se determina por el hecho de que el óvulo no sólo obtiene DNA de la madre, sino también proteínas y mRNA. La distribución de estas sustancias no es uniforme; por esta razón, el tiempo en que se divide el óvulo fecundado y las células generadas lo hacen de manera repetida, cada célula hija recibe distintas proteínas y moléculas de mRNA que sirven como factores de transcripción. Se requieren cerca de 12 divisiones celulares antes de que inicie la transcripción y transducción en las células del cigoto (y que las proteínas y el mRNA de la madre se degraden). Así, qué genes se expresan en ese momento y cuáles no depende de la presencia de un grupo específico de factores de transcripción.

El resultado son células hepáticas que pueden producir y secretar albúmina, algo que las células musculares no pueden hacer; y células de los islotes pancreáticos que sintetizan insulina, lo que otras células no pueden hacer.

Modulación de la función celular

Las hormonas son mensajeros químicos que liberan las células endocrinas (véase capítulo 75) y son capaces de alterar las funciones de todas las células que cuentan con receptores para ellas. Existen dos clases de hormonas, las dos lipofílicas, que tienen capacidad para entrar al núcleo y unirse a receptores. El complejo hormona-receptor puede desempeñarse como factor de transcripción, ya sea al aumentar o disminuir la codificación repetida de una proteína específica.

Por ejemplo, cuando baja la concentración de sodio se produce un reflejo que de forma eventual genera la libera-

ción de la hormona aldosterona (una hormona esteroidea lipofílica) a partir de la corteza suprarrenal. Las células del tubo colector en los riñones tienen receptores para la aldosterona en su núcleo. El resultado es el aumento de la transcripción de los genes que se requieren para que las células del tubo colector sintetizen más proteínas transportadoras de sodio, necesarias para lograr una reabsorción más intensa de sodio (de manera que éste se conserve en situaciones en que su concentración es demasiado baja).

Resumen

- La información genética de un organismo, el plano con base en el cual se construye, la contienen las moléculas de DNA que se encuentran en el núcleo.
- El DNA del núcleo se duplica cada vez que la célula se divide.
- El código genético que contiene el DNA se interpreta durante el proceso de transcripción; el resultado es una serie de moléculas de mRNA que codifican la síntesis de proteínas.
- La transducción es la construcción de proteínas (las cuales sirven como enzimas que dirigen el metabolismo de la célula) que lleva a cabo el mRNA.
- La diferenciación y el desarrollo de la célula, así como la modulación de sus funciones, derivan de los cambios de las proteínas celulares (enzimas) que sintetiza la célula.

4 Sistemas de control y homeostasis

Se tiene familiaridad con un gran número de instrumentos contruidos por el hombre, que funcionan como sistemas de control. Éstos son diseñados para mantener alguna condición en un nivel o con una magnitud constante, de manera independiente a los disturbios (ya sean externos o propios del instrumento) que pudieran modificar el valor de ese parámetro. Por ejemplo, el control de crucero en un automóvil mantiene constante su velocidad de manera independiente a las pendientes del terreno a través del cual se conduce. Una planta para calefacción o enfriamiento en un edificio está diseñada para mantener una temperatura constante dentro del inmueble, no obstante la modificación de las temperaturas en el exterior. Por último, el agua de la caja del inodoro se controla mediante un sistema que incluye un flotador y una válvula que se abre y se cierra, para mantener el agua en el nivel deseado.

Cada uno de estos instrumentos es un sistema de control de retroalimentación negativa. En el organismo existe gran número de sistemas de control de este tipo que contribuyen a un estado que se denomina **homeostasis**.

Sistemas de control

Cada sistema de control contiene componentes que llevan a cabo funciones necesarias para que éste pueda desempeñar su labor de mantener un parámetro en condición constante.

En primer lugar, debe tomarse una decisión en torno a qué variable debe **regularse** (mantenerse constante). Un aspecto esencial de esta decisión es que la variable debe ser cuantificable si es que se desea regularla.

Así, debe existir un **sensor** en el sistema, cuyo impulso de salida (cualquiera que sea su naturaleza) sea proporcional a la magnitud de la variable que se regula. También debe haber un implemento con el cual sea posible establecer el valor deseado para la variable que se regula; este último se denomina **nivel predeterminado** o **valor de referencia**. En un sistema de calefacción y enfriamiento, la variable que se **regula** es la temperatura del edificio, el sensor es un termómetro (que genera un impulso eléctrico de salida proporcional a la temperatura) y el punto de referencia lo establece un aparato que indica la temperatura deseada. En muchos sistemas de control de temperatura, el sensor y el punto de referencia se integran en una sola unidad, que se coloca en el sitio en que debe regularse la temperatura.

El sistema de control debe ser capaz de comparar el valor del punto de referencia deseado con el valor real de la variable, misma que cuantifica el sensor. No resulta sorprendente que este componente se denomine **comparador**. El producto que el comparador emite es una **señal de error** que define la relación entre valores deseados y reales (“temperatura demasiado alta” o “temperatura demasiado baja”), y cuantifica la diferencia (“temperatura ambiental requiere incremento de 2°”).

La señal de error se utiliza para modificar la función de los **efectores** capaces de cambiar el valor de la variable que se regula. En un sistema de calefacción esto

corresponde a una caldera, que puede encenderse o ajustarse para incrementar el flujo de calor hacia el edificio.

Se dice que este tipo de sistemas incorpora la retroalimentación negativa debido a que el cambio que se genera en la función del efector siempre es opuesto al cambio que ocurrió en la variable que se regula.

El cuadro 4-1 enlista los componentes ordinarios de un sistema de control con retroalimentación negativa. La figura 4-1A ilustra la disposición de los componentes de un sistema de control genérico con retroalimentación negativa; y la figura 4-1B muestra un ejemplo de este tipo de sistema (un sistema de calefacción en un edificio).

Existe otra forma en la cual un sistema de control puede contribuir a mantener el valor de alguna variable de manera más o menos constante. Ésta se denomina **control preventivo**, y depende de la capacidad para predecir los cambios futuros de la variable que se regula. Por ejemplo, si el sistema de regulación de temperatura de un edificio cuenta con un termómetro fuera de la construcción, puede recurrir a la información respecto al cambio de la temperatura externa (un disturbio) para dar una señal en cuanto a la necesidad de que la caldera comience a funcionar antes de que la temperatura del edificio cambie. La combinación del control con retroalimentación negativa y el control preventivo puede mantener una variable regulada dentro de límites más estrechos.

Homeostasis

Uno de los conceptos del fisiólogo del siglo XIX Claude Bernard fue que el organismo trata de mantener constante el estado de su ambiente interno (*milieu interieur*). Esto es, el cuerpo **regula** los valores de gran número de variables fisiológicas con la intención de mantenerlas constantes ante los disturbios que ocurren en el ambiente externo y el organismo (funciones cambiantes, daño a los sistemas fisiológicos). Se cree que estas variables tienen regulación homeostática. El cuadro 4-2 enlista los sistemas homeostáticos más importantes que se analizan en este libro.

Los sistemas que se encargan de la regulación homeostática son los sistemas de control con retroalimentación negativa. Así como el sistema de calefacción, los sistemas fisioló-

Cuadro 4-1 Componentes de un sistema de control con retroalimentación negativa

Componente	Función
Sensor	Cuantifica el valor de la variable que ha de regularse
Nivel predeterminado o valor de referencia	Determina el valor en el que debe mantenerse la variable regulada
Comparador	Compara el valor del nivel predeterminado y el valor cuantificado
Señal de error	Diferencia entre el valor del nivel predeterminado y el valor real de la variable
Efector(es)	Componente(s) del sistema que determina el valor de la variable regulada

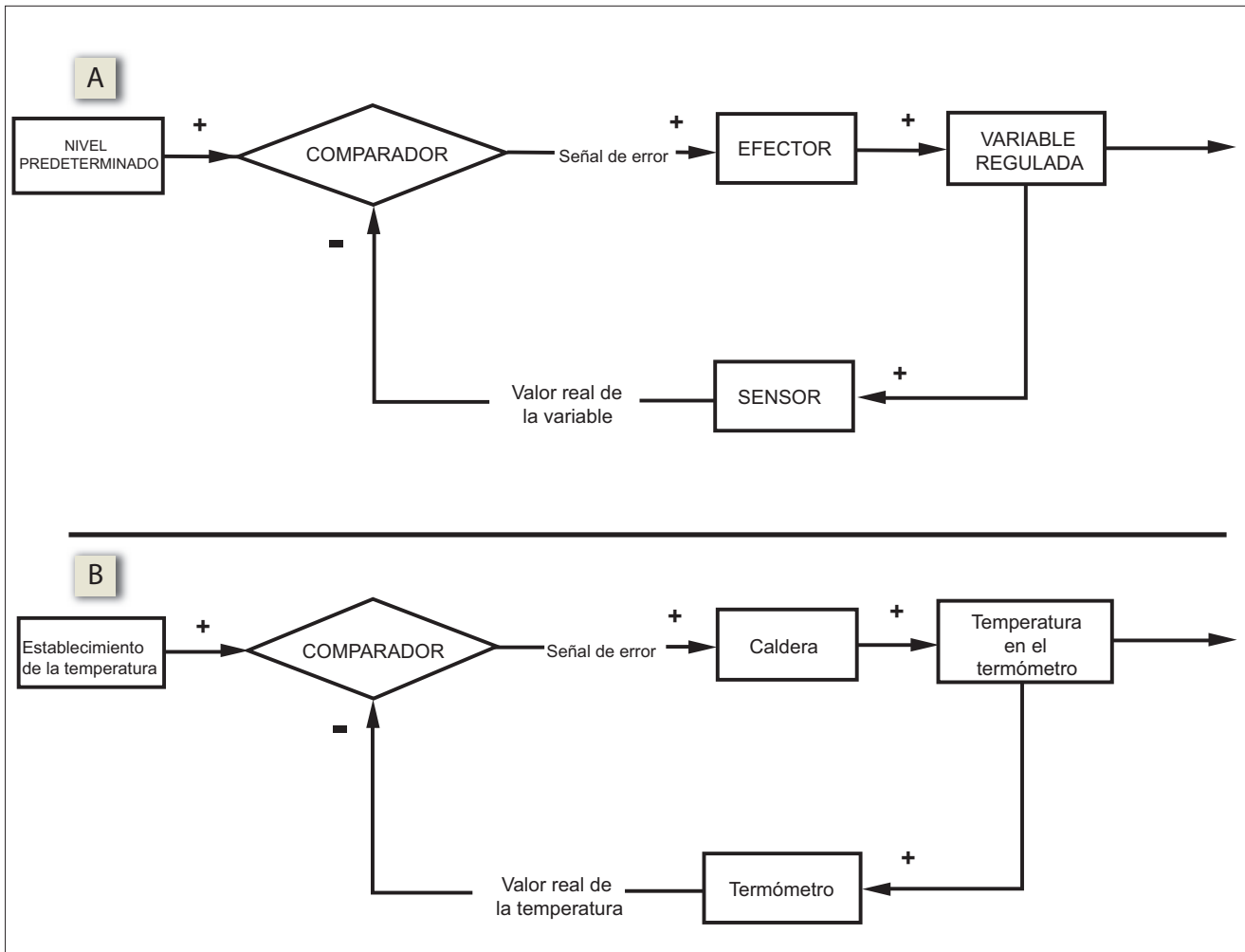


Figura 4-1. A) Sistema de retroalimentación negativa genérico que muestra sus componentes y la organización que tienen. B) Sistema de calefacción casero que muestra sus componentes; un sistema de este tipo constituye el ejemplo de un sistema con retroalimentación negativa. El signo (+) sobre la flecha indica que la relación entre las variables es directa: al tiempo que el impulso de entrada aumenta, el impulso de salida disminuye. El signo (-) indica que la relación entre las variables es inversa: al tiempo que el impulso de entrada aumenta, el impulso de salida disminuye, y viceversa.

gicos de retroalimentación negativa están constituidos por componentes estándares. Todos los sistemas homeostáticos cuentan con un sensor, un **receptor**, que puede cuantificar el valor de la variable que ha de regularse. Existe un mecanismo para determinar el nivel predeterminado, el valor de la variable regulada que el sistema tratará de mantener constante. El valor de referencia y el de la variable se comparan, así el impulso que genera el comparador es una señal

de error que representa la magnitud del cambio que necesita producirse para llevar de nuevo a la variable regulada a su nivel predeterminado. La señal de error modifica entonces el comportamiento de los efectores que determinan el valor de la variable regulada. Una modificación de la variable regulada tiene como consecuencia cambios en las funciones orgánicas, que hacen que la variable regulada recupere su valor de referencia.

Cuadro 4-2. Algunos sistemas homeostáticos importantes

Variable regulada	Sensor	Efector(es)	
Presión arterial	Barorreceptores carotídeos	Corazón, vasos sanguíneos	Véase capítulo 38
Temperatura corporal central	Termorreceptores en hipotálamo y piel	Músculo, glándulas sudoríparas, circulación cutánea	Véase capítulo 43
PO ₂ y PCO ₂ arteriales	Quimiorreceptores en el seno carotídeo y el tallo cerebral	Músculos respiratorios	Véase capítulo 50
Osmolaridad de los fluidos corporales	Osmorreceptores hipotalámicos	Túbos colectores renales	Véase capítulo 56
Concentración plasmática de potasio	Células de la corteza suprarrenal	Células de los túbulos renales	Véase capítulo 59
Concentración plasmática de glucosa	Células β del páncreas	Hígado, músculo y células adiposas	Véase capítulo 81

Abreviaturas: PCO₂, presión parcial de dióxido de carbono; PO₂, presión parcial de oxígeno.

Al estudiar un sistema fisiológico específico, no siempre es fácil identificar los componentes del sistema de retroalimentación negativa que lo regulan o los mecanismos que desempeñan esas funciones. Por ejemplo, la concentración plasmática de glucosa tiene regulación homeostática. El sensor del sistema es la célula β del páncreas, que cuantifica de manera efectiva la concentración de glucosa al definir, de hecho, la velocidad de ingreso de glucosa hacia la célula. De igual manera, esta célula determina el punto de referencia y utiliza la diferencia entre éste y la concentración real de glucosa del plasma para regular la liberación de la hormona insulina. Es la insulina la que modifica la función del hígado, músculos y células adiposas para que alteren su captación de glucosa y modifiquen de esa manera la concentración de esta última en el plasma.

En algunos casos el mecanismo por el cual se determina el punto de referencia se desconoce, o incluso el sitio en el sistema que se determina, no obstante el comportamiento de éste revela que existe este tipo de componente en algún punto.

No todos los parámetros fisiológicos tienen regulación

Es importante tener en cuenta el hecho de que no todas las variables fisiológicas tienen regulación homeostática. Por ejemplo, para regular la presión de la sangre (véase capítulo 38) el sistema cardiovascular modifica la función del corazón y vasos sanguíneos. Así, la presión de la sangre es la variable **regulada**, pero las variables que se **controlan** son la frecuencia cardíaca, el volumen de latido y la resistencia periférica. Al organismo no le importa el valor que asuma la

frecuencia cardíaca, en tanto sus cambios contribuyan a la regulación de la presión sanguínea.

Debe recordarse que sólo es posible regular una variable sensible de cuantificación. No obstante puede argumentarse que el flujo sanguíneo a los tejidos periféricos es la variable cardiovascular más importante, el organismo no cuenta con flujómetros, por lo que no puede regular el flujo en forma directa.

Fallas de la homeostasis

La capacidad del organismo para regular el ambiente interno no es perfecta. Los trastornos externos y los cambios normales del cuerpo pueden generar desviaciones de las variables reguladas a partir de sus niveles predeterminados. Por ejemplo, la concentración de la glucosa en la sangre se regula en ~ 100 mg/dL (véase capítulo 81). Sin embargo, después de una comida la glucemia se eleva muy por encima de este nivel, al tiempo que se ingieren los alimentos y los productos de la digestión se absorben hacia la sangre. Los mecanismos para control de la glucemia funcionan con normalidad (figura 4-2) y la glucosa en la sangre retornará de manera eventual a su nivel de regulación, no obstante el sistema no es capaz de mantener un valor constante de glucosa en la sangre en todas las condiciones.

La regulación homeostática puede fallar cuando un sistema particular participa en la regulación de dos variables distintas. Por ejemplo, la circulación cutánea se controla por medio de dos sistemas, uno que regula la presión arterial (véase capítulo 38) y otro que regula la temperatura corporal (véase capítulo 43). Durante el

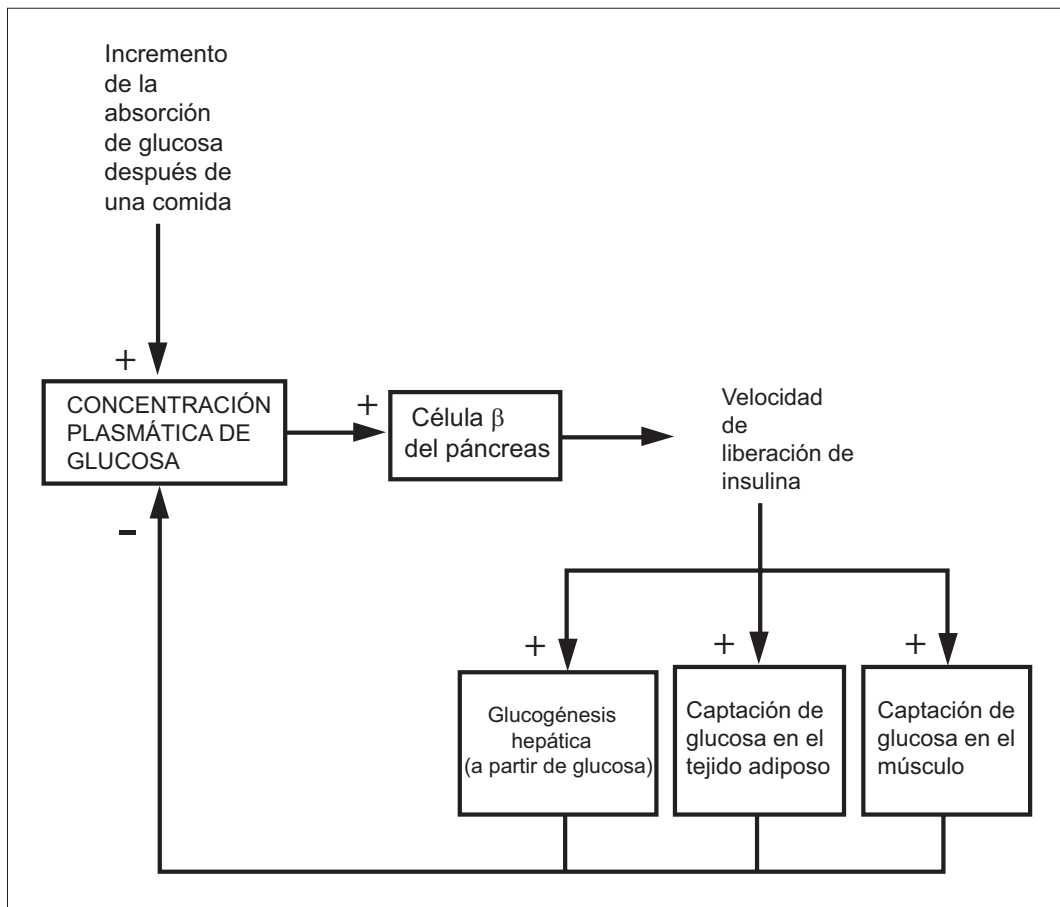


Figura 4-2. Sistema de retroalimentación negativa que contribuye a la regulación de la concentración plasmática de glucosa. La célula β alberga el sensor, el valor de referencia y el comparador para la glucosa. La insulina que liberan las células β modifica la función de tres tipos de células (las efectoras del sistema) para determinar la concentración plasmática de glucosa que existe. Cuando se presenta algún disturbio que aumenta la glucosa plasmática (la consecuencia de ingerir alimentos) el sistema actúa para reducir la concentración plasmática de glucosa.

ejercicio intenso, la necesidad de mantener la presión arterial adquiere prioridad sobre la necesidad de mantener la temperatura corporal constante, y el flujo sanguíneo cutáneo se modifica de tal manera que puede desarrollar hipertermia.

La homeostasis puede fallar cuando existe patología (enfermedad) en el organismo. Cuando este tipo de disturbios son limitados es frecuente que el cuerpo pueda compensarlos, y si ocurre un cambio en el ambiente interno, es discreto. Sin embargo, los disturbios mayores o crónicos pueden inducir incapacidad para mantener constantes uno o más parámetros fisiológicos. La muerte es una consecuencia de una incapacidad generalizada para mantener la homeostasis.

Resumen

- Un sistema de retroalimentación negativa puede utilizarse para regular (mantenerse constante cuando se presentan disturbios) el valor de alguna variable del sistema.
- Un sistema de retroalimentación negativa se conforma por elementos que pueden cuantificar la magnitud de la variable regulada, un nivel predeterminado que establece el valor que se desea para la variable, un comparador para generar una señal de error, y una serie de componentes cuya función pueda controlarse para determinar el valor de la variable regulada.
- En el organismo, el estado del ambiente interno (los valores de muchas variables fisiológicas) se mantiene constante cuando ocurren disturbios provenientes del mundo exterior y del organismo mismo. Este estado constante se denomina homeostasis.
- La homeostasis se mantiene por la acción de sistemas de retroalimentación negativa numerosos.

Sección II | Fisiología de los nervios y del sistema nervioso autónomo

Generalidades

Presentación de caso

Capítulos

- 5. Anatomía funcional del sistema nervioso**
- 6. Potencial en reposo de la membrana**
- 7. Excitación de la membrana y potencial de acción**
- 8. Electrofisiología de los canales de iones**
- 9. Conducción del potencial de acción**
- 10. Mecanismos sensitivos**
- 11. Transmisión en las uniones neuromusculares y las sinapsis**
- 12. Sistema nervioso autónomo**

Respuestas para aplicar su conocimiento

Análisis del caso

Generalidades

El sistema nervioso central (SNC) es uno de los sistemas de procesamiento y transmisión de información en el organismo (el otro es el sistema endocrino). El sistema nervioso recurre a las señales eléctricas para conducir impulsos que llevan información a través de neuronas específicas, y estas señales muchas veces viajan largas distancias. Las neuronas transmiten información a otras neuronas o a células efectoras (músculos o glándulas) utilizando transmisores químicos.

El sistema nervioso transmite con rapidez la información entre neuronas específicas, y entre neuronas específicas y células efectoras específicas. Opera de manera similar a un sistema telefónico.

El sistema nervioso media todas las interacciones del humano con el medio ambiente (sensitivas y motoras). También controla los órganos internos y los sistemas orgánicos para mantener la homeostasis.

Sección II Presentación de caso:

Ann Adams se está debilitando

Malestar principal

Ann Adams, una secretaria de 19 años de edad, se presenta por debilidad muscular intensa creciente, caída del párpado y el ángulo de la boca, y habla farfullante.

Padecimiento actual

La señorita Adams despertó ayer con debilidad en la mano y el brazo derechos. Al mirarse en el espejo, observó que el párpado del ojo derecho se encontraba caído y el ángulo derecho de la boca se observaba más bajo cuando trataba de sonreír. También observó que su habla era poco clara.

Al avanzar el día, sus síntomas avanzaron de manera gradual, lo que incluyó el deterioro del habla hasta el punto de volverse ininteligible. Descubrió que al reposar sus problemas mejoraban de manera transitoria, sólo para recurrir una vez que volvía a ejercitarse.

Esta mañana acude al médico debido a que sus problemas no se han resuelto. Además, desarrolló debilidad en el cuello, que le hace necesario sostener la cabeza con la mano para mantenerla en posición erecta.

Antecedentes médicos

La señorita Adams no tiene antecedentes de enfermedad importante o problemas neurológicos. No ha sufrido algún traumatismo reciente. Niega presentar fiebre o escalofríos. No utiliza medicamentos. En fecha reciente no ha viajado, no se ha expuesto a sustancias químicas o humo, ni ha convivido con personas enfermas.

Exploración física

- **Hábito externo.** Ann Adams es una mujer de raza blanca con aspecto deprimido, que llora en varias ocasiones durante la consulta.
- **Signos vitales**
 - Temperatura: 37.1 °C
 - Presión arterial: 102/70 mm Hg
 - Pulso: 94/min
 - Respiración: 16/min
- **Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.** Ptosis bilateral y ensanchamiento de los pliegues nasolabiales, siendo el derecho mayor que el izquierdo.
- **Exploración neurológica.** Estado mental normal. La señorita Adams es diestra. Su habla es fluida pero farfullante, y perdió volumen mientras avanzaba la exploración. El examen motriz revela fuerza general 4+/5+. Sin embargo, se observa que todos los grupos musculares pueden fatigarse en forma progresiva al actuar contra resistencia. Los reflejos tendinosos profundos son normales y no hay reflejos patológicos. El examen sensitivo es normal. La función cerebelosa y la marcha son normales.

Hospitalización

Se hospitaliza a la paciente para una valoración adicional.

Estudios de laboratorio

Biometría hemática completa, electrólitos (Ca, Cl, PO₄, Mg, K, Na), perfil bioquímico (albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, nitrógeno de urea en sangre, proteínas totales, ácido úrico, Ca, colesterol, creatinina, glucosa, PO₄, transaminasa glutámico oxaloacética), examen general de orina, electrocardiograma y radiografía simple de tórax, normales.

Estudios de conducción de nervios motores

El nervio cubital derecho se sometió a estimulación eléctrica mediante la colocación de electrodos de superficie en la piel ubicada sobre el nervio. La actividad eléctrica muscular que se generó y se registró mediante electrodos de superficie fue normal en amplitud y latencia.

Estudios de conducción de nervios sensitivos

Se estimuló al nervio cubital derecho en un punto distal y se cuantificó el potencial de acción compuesto en un punto proximal del nervio. La amplitud y latencia de la respuesta fueron normales.

Electromiografía

Se insertó un electrodo de aguja percutáneo en el músculo, y se cuantificó la actividad eléctrica de éste en respuesta a la estimulación de un nervio motor.

El registro del músculo abductor del meñique reveló al inicio una respuesta con amplitud normal. Después de cinco estímulos nerviosos repetidos (con frecuencia de 2/seg), la amplitud de la respuesta se redujo 8% (lo normal es un decremento < 10%).

Un registro del mismo tipo en el músculo deltoides derecho (hombro) indicó un decremento de 38% de la respuesta (lo normal es un decremento < 10%).

Prueba con edrofonio

Se administraron 2 mg de cloruro de edrofonio a la paciente (fármaco que inhibe la actividad de la enzima colinesterasa) por vía intravenosa. En 30 seg, su habla adquirió más fuerza y claridad, se sintió más fuerte y desapareció la ptosis. Sin embargo, casi 10 min después sus problemas reincidieron de manera gradual.

Estudio de anticuerpos

Un análisis para detección de anticuerpos contra receptores de acetilcolina en el suero reveló una concentración de 23 nmol/L (normal, < 0.5 nmol/L).

Tratamiento

Se inició a la paciente un tratamiento con bromuro de piridostigmina. La dosis inicial fue de 60 mg cada 4 h. Al inicio, la paciente observó una mejoría notoria de la fuerza muscular. Sin embargo, después de varios días comenzó a presentar diarrea, ansiedad y recurrencia de la debilidad.

Se ajustó la dosis en el transcurso de algunos días, y sus síntomas mejoraron hasta casi recuperar la normalidad.

En el momento del alta, su régimen era de 45 mg de bromuro de piridostigmina oral a las 7:30 am y a las 11:30 am, y 30 mg a las 2:30 pm y a las 9:30 pm.

Puntos de reflexión

1. La señorita Adams está experimentando debilidad muscular. ¿En qué sitio del sistema neuromuscular podrían originar debilidad los cambios patológicos?
2. En los estudios de conducción nerviosa, la estimulación eléctrica se utiliza para inducir actividad nerviosa. ¿Cuál es el mecanismo por el que esto ocurre?
3. Los estudios de conducción nerviosa que se realizaron con el objetivo de determinar la causa del problema de la señorita Adams generaron resultados normales. ¿Qué parámetros definen la velocidad de conducción de los nervios?
4. El problema de la señorita Adams parece ubicarse en la unión neuromuscular. ¿En qué sitio de esta estructura podría existir un problema funcional?
5. ¿Cómo podría la fisiología de la unión neuromuscular manipularse para ayudar a aliviar los síntomas de la señorita Adams?

5 Anatomía funcional del sistema nervioso

La estructura de las neuronas

La neurona o célula nerviosa (figura 5-1) se designa como una célula excitable debido a que puede conducir impulsos eléctricos, denominados potenciales de acción, que codifican distintos tipos de información motora y sensitiva. Una neurona tiene un cuerpo celular denominado soma y dos tipos de procesos, de manera específica, el axón y las dendritas.

Las células musculares (véase Sección III) también son células excitables, al igual que muchas células glandulares (véase Sección IX).

La neurona contiene la mayor parte de los organelos que se encuentran en una célula típica. Sin embargo, el centriolo, que es necesario para la mitosis, está ausente en la neurona madura, que no sufre mitosis. Las cisternas del retículo endoplásmico rugoso se encuentran dispuestas en paralelo y se denominan **cuerpos de Nissl**. Debido a su contenido de rRNA, los cuerpos de Nissl se colorean con intensidad

con tinciones cromofílicas y son muy visibles. También se encuentran polirribosomas libres en el citoplasma. Los cuerpos de Nissl se ubican en el soma y las dendritas, pero por lo general no se identifican en el tallo axónico y el axón. El retículo endoplásmico liso está distribuido en las estructuras de la neurona.

El **citoesqueleto** de la neurona está constituido por microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios. En las neuronas, los filamentos intermedios se denominan **neurofilamentos**. Mediante microscopía de luz, se observa una red de **neurofibrillas** (~2 μm de diámetro) en torno al núcleo, y se extienden hacia las dendritas y el axón. Las neurofibrillas son en realidad cúmulos de neurofilamentos y microtúbulos. En ciertos trastornos degenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la proteína de los neurofilamentos se modifica y desencadena la formación de lesiones características denominadas **marañas neurofibrilares**.

El **axón** se forma como un proceso elongado a partir del **cono axónico**, que es una extensión cónica del cuerpo celular. El axón es más grueso y largo que las dendritas de la misma célula. En algunas neuronas, el axón puede tener mielina. En ciertas neuronas de circuitos locales muy pequeños, p. ej., las células amacrinias de la retina, es posible que no exista un axón. La parte del axón que se ubica entre el cono y el inicio de la capa de mielina se denomina **segmento inicial**. En respuesta a los distintos impulsos sinápticos en las dendritas, el cono axónico y el segmento inicial dan origen a un potencial de acción, y se designan **zona desencadenante de espigas**. El axón conduce el potencial de acción a grandes distancias.

En ocasiones, el axón se define como el proceso que conduce las señales alejándolas del soma. De manera similar, en ocasiones las dendritas se definen como los procesos que llevan los impulsos hacia el soma. Sin embargo, estas definiciones tienen una visión limitada. En una célula pseudounipolar o en una célula bipolar, el axón lleva la información tanto desde el soma como hacia el mismo.

Las **dendritas** son procesos celulares múltiples que se ramifican en forma extensa justo después de surgir del soma. El árbol dendrítico que se genera provee la mayor parte de la superficie para la recepción de señales a partir de otras neuronas, mediante su sinapsis con terminales axónicas. Las dendritas tienen aspecto "espinoso", por efecto de proyecciones diminutas numerosas denominadas **espinas**, que existen en su superficie. Las espinas son los puntos de contacto sináptico, y se conectan con el tallo principal mediante un cuello delgado y terminan en una cabeza bulbosa. Cada espina forma por lo menos una sinapsis. Durante la transmisión sináptica, la concentración de calcio (Ca^{2+}) se eleva en la espina. El cuello delgado de la espina impide que las concentraciones altas de Ca^{2+} en la espina se distribuyan hacia el tallo principal y generen aumento de la duración de los potenciales postsinápticos en las dendritas.

El número de espinas se reduce tras la desaferentación neuronal o la privación nutricional, y muestran cambios estructurales en personas adultas y en aquellos con ciertas anomalías cromosómicas (trisomías 13 y 21). Los impulsos sinápticos producen potenciales locales que se suman en proporción algebraica en la superficie de las dendritas. Las dendritas cortas no suelen producir potenciales de acción, sino que conducen potenciales graduados que pueden sumarse. Las dendritas muy largas pueden conducir potenciales de acción.

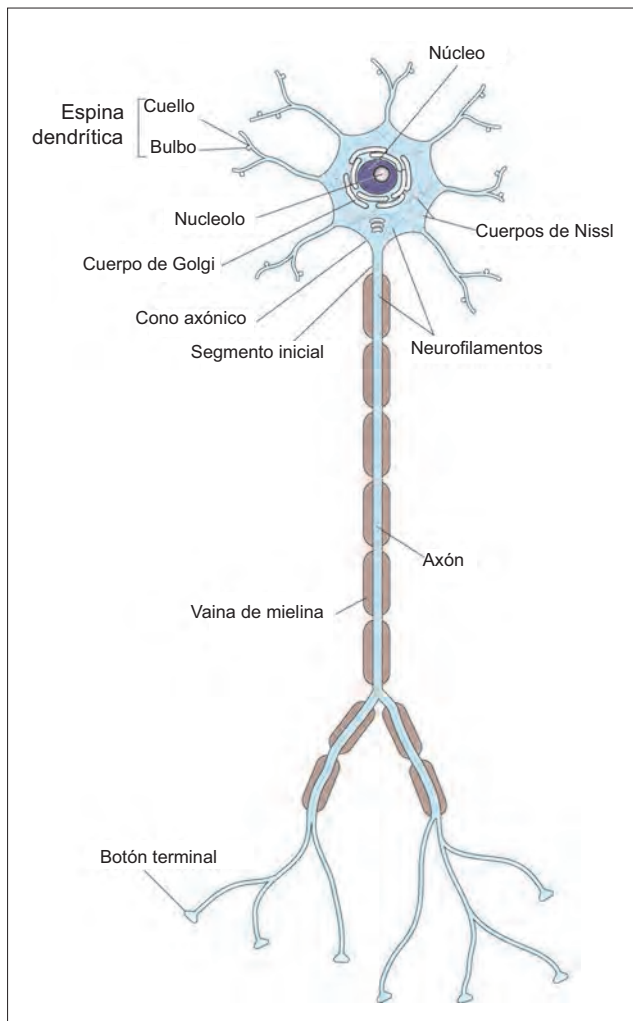


Figura 5-1. Estructura de una neurona. Obsérvese el bulbo y el cuello estrecho de las espinas dendríticas. No todas las neuronas tienen axones mielínicos como ésta.

Mielinización de las neuronas

La mielinización de los axones (presencia de tejido con resistencia alta que circunda al axón) aumenta su velocidad de conducción, pero incrementa en gran medida su diámetro. En los nervios motores, la velocidad es importante. Las neuronas motoras que van hacia los músculos y las fibras sensitivas que provienen de ellos (fibras propioceptivas) tienen mielinización intensa. Al interior del cerebro, las neuronas se extienden en distancias cortas y por esto la velocidad de conducción es menos importante. El espacio disponible dentro del cráneo es limitado, y resulta una ventaja contar con neuronas con mielina fina o amielínicas que ocupan menos espacio, lo que da cabida a un mayor número de neuronas dentro del cráneo.

La mielinización comienza *in utero* alrededor de los cuatro meses, y se completa cerca de los cinco años. Las raíces de los nervios motores se encuentran en gran medida mielinizadas al momento del nacimiento, pero el nervio óptico y las raíces sensitivas muestran un retraso de 3 o 4 meses. Los tractos corticoespinales necesitan un año para alcanzar la mielinización completa, y los axones de la comisura de los hemisferios cerebrales requieren siete años o más. Sólo después de que se completa la mielinización las neuronas adquieren funcionalidad total. En el neonato y el lactante, funciones como la visión, marcha y movimientos dirigidos sólo son posibles una vez que se completa la mielinización.

Mielinización periférica. La capa de mielina la generan células de la glía llamadas **células de Schwann**, que circundan al axón y forman en torno a él una capa delgada que se denomina **vaina de Schwann**. La vaina de mielina se compone de varias capas de membrana celular enrollada en espiral en torno al axón (figura 5-2A). La mielina se compacta mediante la eliminación del citoplasma intermedio. Los axones amielínicos también están cubiertos por una capa de membrana y por el citoplasma de la célula Schwann que los envuelve. Sin embargo, la mielina no es prominente.

En su exterior, la célula de Schwann está cubierta por una lámina basal y el endoneuro. La vaina de mielina se interrumpe en los **nodos de Ranvier**, en que el axón se encuentra cubierto por un manguito delgado de lámina basal. La persistencia de este manguito después de una lesión nerviosa ayuda a los axones en regeneración a extenderse en la trayectoria correcta.

Mielinización central. Las células de Schwann sólo se encuentran en los nervios periféricos. La mielinización de las neuronas en el sistema nervioso central se produce por un tipo de célula de la neuroglia que se denomina **oligodendrocito** (figura 5-2B). Un solo oligodendrocito puede mielinizar hasta 60 axones.

Clasificación morfológica de las neuronas

Neuronas de Golgi tipo I y II. Las células más grandes con axones largos se denominan neuronas de **Golgi tipo I** o neuronas de proyección. Incluyen a las neuronas que forman los nervios periféricos, los tractos largos en el cerebro y médula espinal. Las neuronas pequeñas con axones relativamente cortos se denominan neuronas de **Golgi tipo II** o neuronas de circuito local. El número total de células en el sistema nervioso humano se aproxima a un billón, la mayor parte de las cuales corresponde a neuronas de circuito local que sufrieron proliferación intensa a lo largo de la evolución. El incremento evolutivo del número de neuronas sensitivas fue menor. El número de neuronas motoras permaneció relativamente bajo, cercano a 2 millones.

Neuronas pseudopolares, bipolares y multipolares. Excepto en las fases embrionarias tempranas, no se encuentran **neuronas unipolares verdaderas** en los vertebrados. Sin embargo, las neuronas sensitivas primarias (neuronas que transmiten impulsos desde los receptores sensitivos hacia la médula espinal) son **seudounipolares** (figura 5-3A). Durante la fase temprana del desarrollo, estas neuronas son bipolares, pero más tarde las raíces de

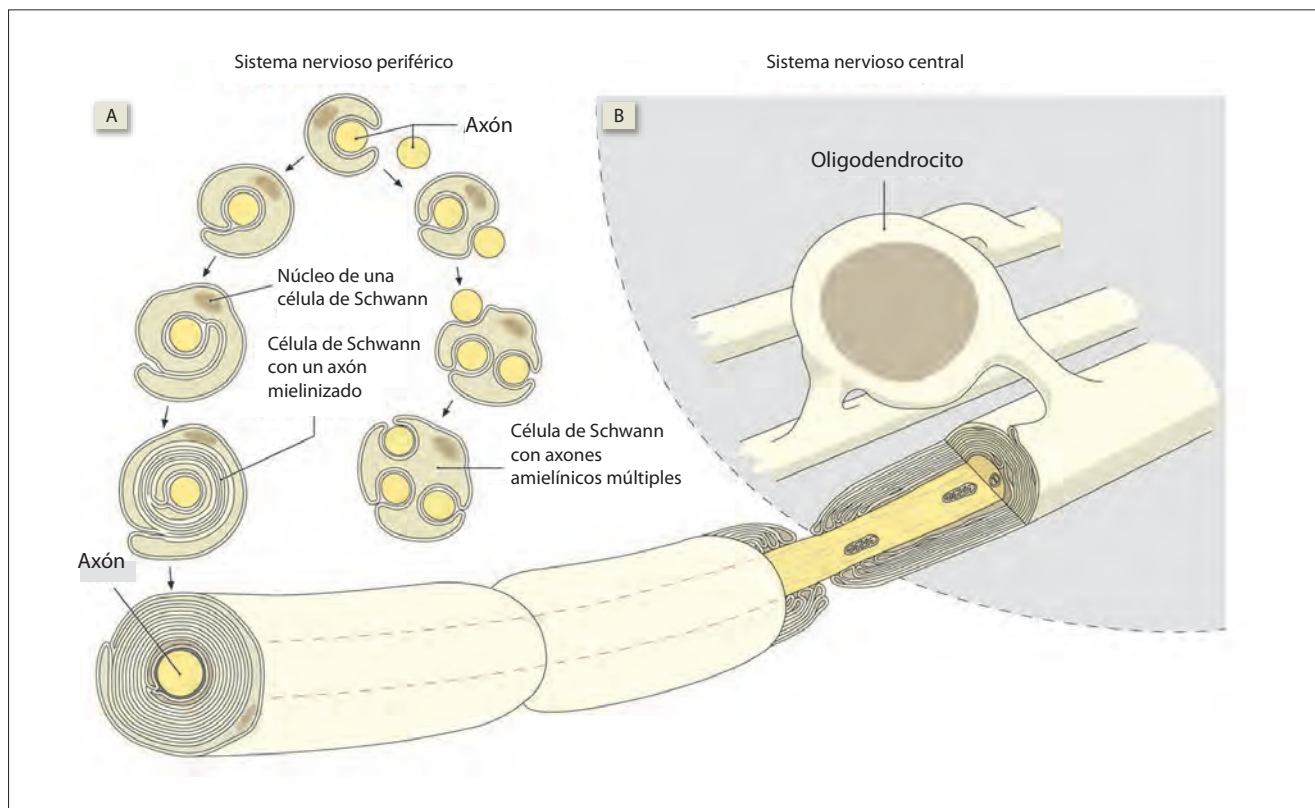


Figura 5-2. A) Mielinización de las neuronas periféricas por las células de Schwann. B) Mielinización de las neuronas centrales por los oligodendrocitos.

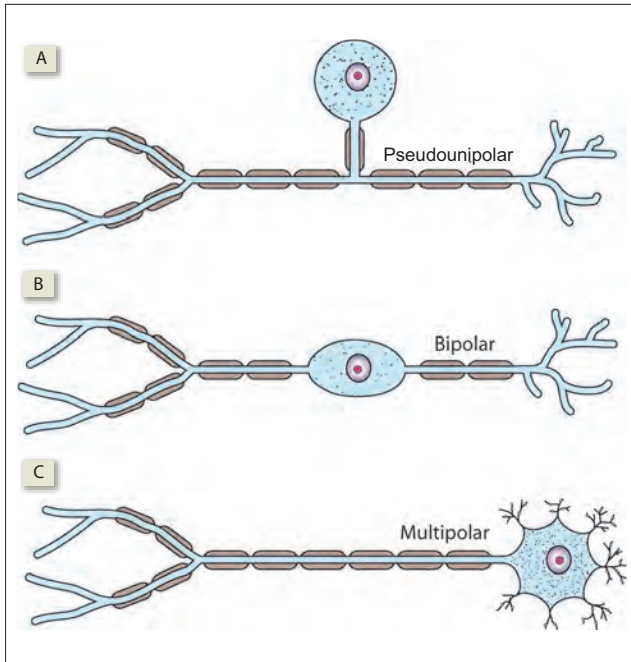


Figura 5-3. A) pseudounipolar, B) bipolar y C) multipolar. En estos tres tipos de neuronas la información se propaga de derecha (sitio en que el estímulo actúa sobre las neuronas) a izquierda (sitio en que la información se transmite a otras neuronas).

los dos procesos se desplazan en torno al pericarion y se funden para formar un solo tallo. Este último y sus dos ramas son axones mielinizados. Existen procesos dendríticos cortos en el extremo de la rama distal, con frecuencia asociados a algún tipo de estructura receptora. En las **neuronas bipolares** (figura 5-3B), se proyecta un axón a partir de cada extremo de un cuerpo celular fusiforme. Las células de este tipo se ubican en los ganglios vestibular y coclear, y en el epitelio olfatorio nasal. La mayoría de las neuronas de los vertebrados, en especial en el sistema nervioso central, son **multipolares** (figura 5-3C). Las dendritas se ramifican en forma profusa hasta conformar el árbol dendrítico. Suele existir un solo axón.

Organización de las neuronas

El sistema nervioso se divide en sistema nervioso central (SNC), constituido por el cerebro y la médula espinal; y el sistema nervioso periférico (SNP), constituido por neuronas que se ubican fuera del SNC. El sistema nervioso autónomo (SNA) es un sistema motor, o eferente, que incluye estructuras tanto del SNC como del SNP. Un cúmulo de cuerpos celulares neuronales que se ubica dentro del SNC se denomina **núcleo**. La congregación de cuerpos celulares neuronales fuera del SNC se denomina **ganglio**. Un haz compacto de axones dentro del SNC se denomina **tracto**. Un haz compacto de axones fuera del SNC se denomina **nervio**.

Transporte axoplásmico

El transporte axoplásmico, movimiento de sustancias entre el soma de la célula y terminales axónicas, resulta vital para las funciones de la célula nerviosa. Existen dos variantes de transporte axónico: rápido y lento. El transporte axoplásmico rápido tiene una velocidad de 20 a 400 mm por día, y puede ser anterógrado o retrógrado. El transporte axoplásmico lento ocurre a velocidad de 0.2 a 0.4 mm por día y siempre es anterógrado.

Transporte axoplásmico rápido

El **transporte anterógrado rápido** ocurre a lo largo de microtúbulos. Ocurre desde el soma hacia el axón terminal, y lo lleva a cabo el motor molecular **cinesina**. Transporta organelos limitados por membrana, como segmentos pequeños de retículo endoplásmico, mitocondrias, vesículas pequeñas, actina, miosina y la clatrina que se utiliza para reciclar la membrana de las vesículas sinápticas.

El **transporte retrógrado rápido** tiene lugar desde las terminales nerviosas hacia el cuerpo celular, y retorna los materiales para degradación o reutilización. Estos materiales incluyen proteínas y moléculas pequeñas captadas por el axón terminal. Recurre al motor molecular **dineína** y tiene una tercera parte de la velocidad del transporte anterógrado. El transporte retrógrado es el responsable de portar la toxina tetánica y los virus neurotrópicos, como herpes simple y la rabia, directamente hacia los cuerpos celulares ubicados en el SNC. Ha sido utilizado por los neuroanatomistas para identificar las vías neuronales.

Transporte axoplásmico lento

El transporte lento lleva subunidades proteicas de neurofilamentos, tubulina de los microtúbulos y enzimas solubles. También lleva cierta cantidad de citosol. El mecanismo de transporte axónico lento no se conoce bien: quizá el citoesqueleto se desplace como una unidad completa por efecto de la polimerización continua en el extremo guía y la despolimerización en el extremo terminal, y arrastre consigo a la matriz axoplásmica.

Neuroglia

La neuroglia, término que significa pegamento nervioso, es el tejido conectivo del cerebro. En el SNC, las células de la neuroglia son 10 veces más numerosas que las neuronas. Estas células proveen sostén estructural y trófico a las neuronas, y según su tipo desempeñan otras funciones importantes. Aunque se interconectan mediante uniones en brecha, las células de la glia no conducen potenciales de acción. Las células principales de la neuroglia son astrocitos, oligodendroglia y microglia (figura 5-4). Las células de Schwann

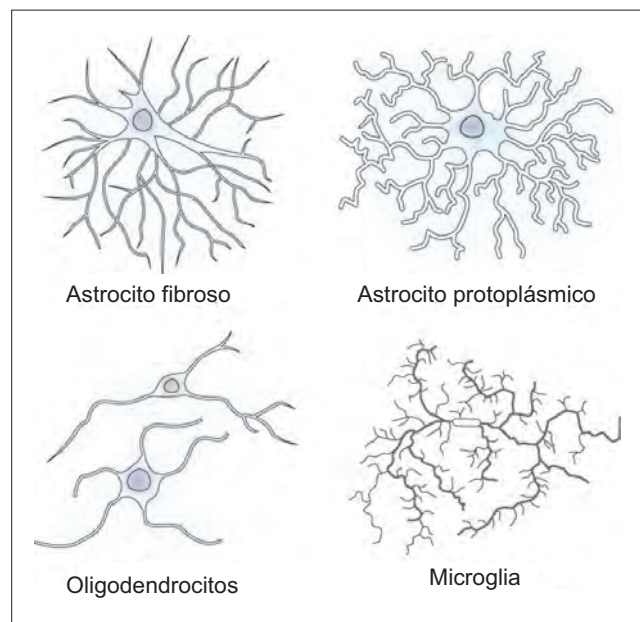


Figura 5-4. Cuatro tipos distintos de células de la neuroglia en el SNC.

de los nervios periféricos y las células del epéndimo de los ventrículos cerebrales también se consideran células de la neuroglia.

Los **astrocitos** son células de la glia con forma de estrella. Forman el esqueleto del SNC. En el tejido en desarrollo, los astrocitos proveen el marco a lo largo del cual migran las células neuronales jóvenes hasta su posición final. Constituyen un aislamiento en torno a las sinapsis, para prevenir la diseminación caótica de los impulsos nerviosos. Estos astrocitos en torno a las sinapsis son importantes en el reestablecimiento del contacto sináptico una vez que las sinapsis se disgregan. Los astrocitos proliferan y forman cicatrices cuando ocurre daño neuronal. Eliminan del tejido nervioso el potasio (K^+) y el exceso de neurotransmisores que se acumulan en el medio extracelular después de la actividad neuronal. A través de sus procesos y podocitos ubicados sobre las paredes de los vasos sanguíneos, los astrocitos contribuyen a la formación de la barrera hematoencefálica. Los astrocitos también almacenan glucógeno. Cuando un neurotransmisor como la noradrenalina los estimula, convierten al glucógeno en glucosa, y la liberan para que las neuronas la consuman.

Los **oligodendrocitos** se asemejan a los astrocitos, pero como su nombre lo indica cuentan con menos dendritas. Producen la mielinización de las neuronas del SNC.

Las **células de la microglia** se asemejan a los oligodendrocitos, pero como lo sugiere su nombre, su tamaño es menor. Son células fagocíticas que eliminan la mielina y los detritos celulares en las áreas lesionadas.

Resumen

- Las neuronas cuentan con un cuerpo celular (soma) y dos tipos de procesos que se originan en el soma: un axón y una serie de dendritas.
- Los axones de las neuronas motoras (y de algunas neuronas sensitivas) tienen mielina, y por tanto una velocidad de conducción mayor.
- El sistema nervioso tiene tres subdivisiones principales: sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso periférico (SNP) y sistema nervioso autónomo (SNA).

Respuestas para aplicar su conocimiento

5-1. A la señorita Adams se le realizaron dos estudios de conducción nerviosa en el nervio cubital (que se distribuye en dirección distal por la cara lateral del antebrazo y al que puede accederse con facilidad para este tipo de estudios). Los dos estudios tuvieron resultados normales. Si usted pudiera observar este nervio bajo un microscopio, ¿qué es lo que vería? Y, ¿de qué manera le ayudaría a interpretar los resultados del estudio de conducción nerviosa?

6 Potencial en reposo de la membrana

La conducción de un impulso nervioso o potencial de acción es un fenómeno eléctrico. La superficie interna de la membrana del nervio “en reposo” tiene una carga negativa respecto de su superficie externa, lo que determina una polaridad eléctrica en la membrana. Este potencial se denomina **potencial de membrana en reposo (PRM)**. Cuando esta polaridad sufre una inversión breve, funge como una señal que se conduce por una distancia grande a lo largo de la membrana del nervio. Esta señal se denomina **potencial de acción (PA)**. Antes de analizar el potencial de acción (véase capítulo 7) o su conducción a lo largo de la membrana del nervio (véase capítulo 13), es necesario comprender el origen del PRM. Éste se analiza en detalle más adelante.

Es importante señalar que las células musculares también tienen un PRM, que se origina por medio de los mismos mecanismos que se observan en las células nerviosas. Por otra parte, los cambios del PRM en el músculo desempeñan la misma función que en las células nerviosas.

Por último, debe recordarse que en todas las células, incluso en aquéllas para las cuales el procesamiento de información no constituye una función importante, presentan un potencial de membrana en reposo.

Potencial de difusión

La superficie interna de una membrana celular suele tener una carga negativa en comparación con su superficie externa (figura 6-1). La diferencia del potencial de la superficie interna de la membrana respecto del de la superficie externa se denomina **potencial de membrana**. Se le denomina así, debido a que está presente en toda la membrana. Los cationes y aniones se alinean en láminas sobre las superficies externa e interna de la membrana, respectivamente. El potencial de membrana se genera a partir de la difusión pasiva de los iones a través de la membrana. Por tanto, también se denomina **potencial de difusión**.

El potencial de la membrana cambia con intensidad al recibir estimulación eléctrica (cuando una corriente eléctrica fluye a través de la membrana, ya sea de manera experimental o por un proceso fisiológico). El potencial que se

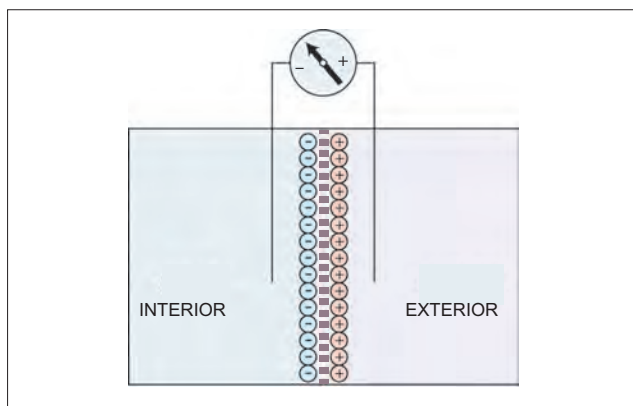


Figura 6-1. Es posible cuantificar un potencial aproximado de -80 mV a través de la membrana celular (el valor real varía poco en distintos tipos celulares). El potencial existe en esencia en la membrana, y los aniones y cationes se disponen en láminas sobre las superficies opuestas de esa estructura celular.

registra en el interior de la célula cuando ésta no se somete a estimulación se llama PRM, y se dice que la membrana se encuentra polarizada. La membrana axónica que carece de mielina cuenta con un PRM de -70 mV. El potencial de membrana es más negativo (-90 mV) en los músculos estriados, y menos negativo (-50 mV) en ciertos músculos lisos. Los principios generales del potencial de membrana son los mismos en todos los tejidos excitables. La mayor parte del análisis sobre el potencial de membrana en las secciones siguientes asume que existe un potencial de membrana de -80 mV. Cuando el interior de la membrana se vuelve más negativo, se dice que se encuentra **hiperpolarizado**. Cuando el interior de la membrana pierde negatividad, se dice que se encuentra **despolarizado**. Se dice que se **repolariza** cuando la despolarización de la membrana recupera su estado polarizado.

Origen del potencial de difusión

La actividad de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ en la membrana celular genera una concentración alta de Na^+ fuera de la célula (en el líquido extracelular [LEC]) y una concentración elevada de K^+ al interior de la célula (líquido intracelular [LIC]). También contribuye en forma directa a la generación de una

Modelos generales: energía y flujo

Es importante señalar que existen dos características del potencial de difusión que aparecen una y otra vez en muchos contextos mientras se estudia fisiología.

La acción de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ para la generación de un gradiente de concentración a través de la membrana celular, tanto de Na^+ como de K^+ , es una característica crucial para todas las células. También debe señalarse que la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ utiliza energía biológica en forma de trifosfato de adenosina (ATP) para transportar solutos en contra de sus gradientes de concentración. El bombeo de iones es necesario y requiere que se disponga de ATP para aportar la energía. En esencia, toda función del organismo implica un trabajo; por tanto, son esenciales las provisiones que permitan aportar ATP en forma continua a todas las células.

Es posible pensar en este fenómeno como un ejemplo de un **modelo general**, con el que se tendrá que trabajar de manera repetida. Por ejemplo, se observará (véase capítulo 14) que para la contracción del músculo se requiere ATP. Se hará referencia a este modelo como el modelo de producción y transformación de la energía (**modelo de energía**).

Existe otro **modelo general** que vale la pena resaltar. El Na^+ y K^+ se desplazan siguiendo sus gradientes de concentración, y al hacerlo generan un potencial de difusión. Para que cualquier cosa se desplace, calor o materia de algún tipo (cualquier soluto, agua, sangre, aire), debe existir un gradiente de energía y debe contarse con una vía a través de la cual pueda ocurrir el flujo. Sin embargo, cualquier vía de este tipo muestra cierta resistencia al flujo. Así, puede decirse que el flujo se define por efecto de la magnitud del gradiente que existe y guarda relación inversa con la resistencia que se opone al flujo. Se analizarán otros ejemplos de esto haciendo referencia al **modelo de flujo** al tiempo que se describen otros sistemas fisiológicos (flujo de sangre en la circulación, flujo de aire en las vías respiratorias).

concentración alta de Cl^- en el LEC. Es importante señalar que la concentración de un ion puede expresarse en milimoles por litro (mmol/L) o en miliequivalentes por litro (mEq/L). Un milimol es una unidad de medida del número de partículas existentes de cierta sustancia; un miliequivalente es una unidad de medida del número de cargas presentes. En el caso de los iones monovalentes, como Na^+ , K^+ o Cl^- , 1 mmol/L es exactamente lo mismo que 1 mEq/L.

El potencial de membrana se genera cuando estos iones escapan siguiendo su gradiente de concentración respectivo (es decir, cuando el Na^+ se desplaza desde el LEC hacia el interior de la célula, y el K^+ se fuga de la célula hacia el LEC). Los flujos de iones que se desplazan desde una concentración alta hacia una baja se denominan **corrientes de fuga** o **corrientes de canal**, para diferenciarlas de las **corrientes de bomba** que genera la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$. En su estado en reposo, la membrana tiene permeabilidad intensa al K^+ (permite mayor escape de K^+), pero su permeabilidad al Na^+ es menor (permite un escape menor de Na^+). De ahí que la cantidad de K^+ que escapa hacia el exterior en un tiempo determinado es mayor que la cantidad de Na^+ que ingresa a través de la membrana en el mismo periodo. Como resultado, se acumula exceso de K^+ dentro de las células, cuya cantidad es demasiado pequeña para modificar las concentraciones de K^+ en el LEC o el LIC, pero suficiente para hacer que el exterior de la membrana sea muchos milivoltios más positivo que el interior.

Potencial de difusión de un solo ion. Antes de tratar de comprender el potencial de difusión de un ion, es importante recordar que siempre que un ion se distribuye de manera desigual a ambos lados de una membrana, existe un potencial E_{ion} único que impide su difusión. Este potencial se denomina potencial de equilibrio del ion. Puede calcularse utilizando la ecuación de Nernst:

$$E_x = -61 \log_{10} \frac{[X]_i}{[X]_o} \quad (6.1)$$

Si se permite que los iones difundan, producen un potencial de difusión. A continuación se explica la razón por la cual el potencial de difusión que genera un ion corresponde con exactitud a su potencial de Nernst.

Modelo general: equilibrio de fuerzas

Una manera funcional de interpretar el potencial de difusión es que es un gradiente de potencial eléctrico, que equilibra con precisión el flujo de un ion producida por un gradiente de concentración. Así, constituye un ejemplo de otro modelo general, el modelo del equilibrio de fuerzas. En consecuencia, un cambio ya sea de la concentración o en el gradiente de potencial eléctrico genera un flujo de iones (una corriente).

Considérese el caso que se ilustra en la figura 6-2. Así, se asume que la membrana sólo es permeable al K^+ e impermeable al Na^+ y Cl^- . Además que el potencial de membrana, E_m , es de 0 mV al inicio. Ocurrirá la siguiente secuencia: 1) el K^+ difunde hacia fuera de la célula siguiendo su gradiente de concentración; la reducción resultante de la concentración intracelular de K^+ es tan discreta (< 10 pEq/dL) que es difícil que genere algún cambio del gradiente de concentración del K^+ o de su velocidad de difusión hacia el exterior. 2) Debido a que la membrana es impermeable tanto al Na^+ como Cl^- , la difusión del K^+ genera una carga negativa intracelular, que no se anula por la difusión de Na^+ en la dirección opuesta ni por la difusión

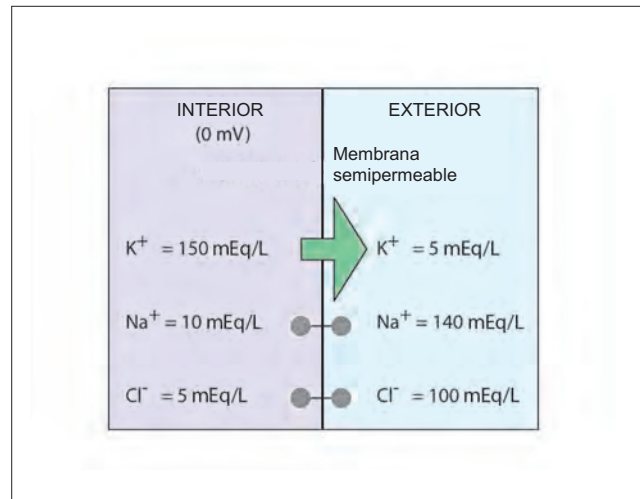


Figura 6-2. Distribución de los iones a través de una membrana semipermeable que sólo permite el paso de los iones de potasio. Los iones de K^+ se difunden hacia el exterior, lo que genera un potencial de difusión que equivale al potencial de Nernst del K^+ .

de Cl^- en la misma dirección. 3) La negatividad intracelular reduce la velocidad de difusión subsecuente del K^+ hacia el exterior, debido a que las cargas eléctricas opuestas se atraen. 4) Al tiempo que continúa la difusión de K^+ hacia el exterior, la membrana adquiere una carga negativa creciente en el interior y la difusión de K^+ hacia el exterior sigue decreciendo. 5) Cuando el potencial de membrana se aproxima a -90 mV (que es el potencial de Nernst para el K^+), la difusión neta de K^+ hacia el exterior se detiene (no obstante aún existe desplazamiento aleatorio de iones en ambas direcciones a través de la membrana). De esta manera, el potencial de difusión que genera un solo ion siempre es igual a su propio potencial de Nernst (figura 6-3).

La carga negativa intracelular atrae a los cationes extracelulares hacia la superficie externa de la membrana. De manera similar, la positividad externa atrae a los aniones intracelulares hacia la cara interna de la membrana. Así, las cargas opuestas se alinean sobre las superficies opuestas de la membrana. En conjunto, la membrana y las cargas opuestas sobre sus superficies opuestas constituyen un capacitor en placa paralela, en el que la membrana es la dieléctrica. La capacidad del capacitor en placa paralela guarda una relación proporcional inversa con el grosor de dieléctrica. Debido a que la membrana es muy delgada, su capacidad es alta. Es importante tomar en cuenta la capacidad de la membrana al pensar sobre la conducción de los impulsos nerviosos (véase capítulo 9).

Potencial de difusión de iones diversos. Cuando se difunden varios iones a través de la membrana, cada uno trata de conducir al potencial de membrana hacia su propio potencial de Nernst. El potencial de difusión (E_m) que resulta se denomina **potencial de equilibrio de la membrana**. Se calcula mediante la ecuación de Goldman:

$$V_m = 61 \log \frac{P_K[K_0] + P_{Na}[Na_0] + P_{Cl}[Cl_1]}{P_K[K_i] + P_{Na}[Na_i] + P_{Cl}[Cl_0]} \quad (6.2)$$

donde P_K , P_{Na} y P_{Cl} son la conductancia (permeabilidad) al K^+ , Na^+ y Cl^- , respectivamente.

Cuando sólo existe permeabilidad a un ion, la fórmula se reduce a la ecuación de Nernst.

En otras palabras, cuando la permeabilidad a un ion excede por mucho la de otros, el potencial de equilibrio

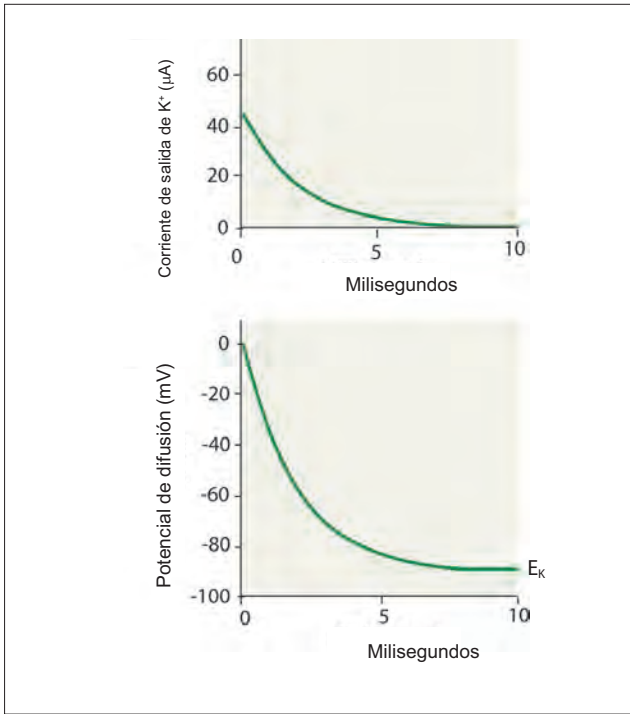


Figura 6-3. Consecuencias de la distribución de iones que se muestra en la figura 6-2. La difusión de iones de K⁺ hacia el exterior declina ante la acumulación de un potencial de difusión (que se opone al desplazamiento de los iones K⁺, con carga positiva). La difusión se detiene cuando el potencial de difusión iguala al potencial de Nernst del K⁺.

de la membrana se aproxima al potencial de Nernst de ese ion. Las implicaciones son las siguientes: 1) existe un equilibrio de corrientes, en el que cada ion que difunde trata de llevar al potencial de equilibrio hacia su propio potencial de Nernst; por ejemplo, el Na⁺ trata de llevar al PRM hacia +70 mV, el K⁺ trata de llevarlo hacia -90 mV y el Cl⁻ trata de llevarlo hacia -80 mV. 2) El ion que es más permeable y se encuentra alejado del potencial de equilibrio tiene más efectividad para conducir al potencial de equilibrio hacia su propio potencial de Nernst. 3) El potencial de equilibrio o el PRM, asume un valor de -80 mV. En este PRM, tanto el Na⁺ como K⁺ tienen efectividad moderada y se equilibran entre sí. La efectividad del ion Na⁺ deriva de la diferencia que existe entre su potencial de Nernst y el PRM. Por otra parte, la efectividad del K⁺ deriva de su permeabilidad moderada. El potencial de Nernst del Cl⁻ es igual que el PRM; por tanto, no tiene capacidad para influir sobre este último.

Corrientes de membrana

En la figura 6-4, la difusión de los iones K⁺ con carga positiva hacia el exterior tiende a hiperpolarizar la membrana. En otras palabras, el K⁺ conduce una corriente hiperpolarizante. Por otra parte, el Na⁺ conduce una corriente despolarizante hacia el interior. Mientras que el Cl⁻ conduce una corriente hiperpolarizante hacia el interior.

El número de iones que fluye hacia el exterior, por segundo y por centímetro cuadrado de membrana (densidad de corriente), puede calcularse mediante la ley de Ohm. Debido a que la recíproca de la resistencia es la conductancia, la ley de Ohm puede reescribirse como:

$$\text{Corriente (I)} = \text{potencial (E)} \times \text{conductancia (g)} \quad (6.3)$$

Corriente hacia el exterior por unidad de área de membrana (μA/cm²)

$$= \left[\begin{matrix} \text{potencial de} \\ \text{membrana} \end{matrix} - \begin{matrix} \text{potencial de Nernst} \\ \text{de un ion} \end{matrix} \right] \times \begin{matrix} \text{conductancia} \\ \text{iónica por unidad} \\ \text{de área de membrana} \end{matrix} \quad (6.4)$$

Así,

$$\begin{aligned} I_{Na} &= (E_m - E_{Na}) \times g_{Na} \\ I_K &= (E_m - E_K) \times g_K \\ I_{Cl} &= (E_m - E_{Cl}) \times g_{Cl} \end{aligned} \quad (6.5)$$

donde I_{Na}, I_K e I_{Cl} son las corrientes de membrana, E_{Na}, E_K y E_{Cl} son los potenciales de Nernst, y g_{Na}, g_K y g_{Cl} son las conductancias de la membrana a los iones Na⁺, K⁺ y Cl⁻, respectivamente. Estas fórmulas explican la razón por la cual la corriente de membrana de un ion tiene una relación proporcional directa con la diferencia que existe entre el potencial de membrana y el potencial de Nernst del ion. Esto se ilustra a partir del ejemplo que se presenta a continuación.

La figura 6-4 muestra las concentraciones intracelulares y extracelulares de Na⁺, K⁺ y Cl⁻, así como sus conductancias de membrana. Con base en estos datos, se calcularon y tabularon las corrientes de membrana de estos iones durante dos potenciales de membrana

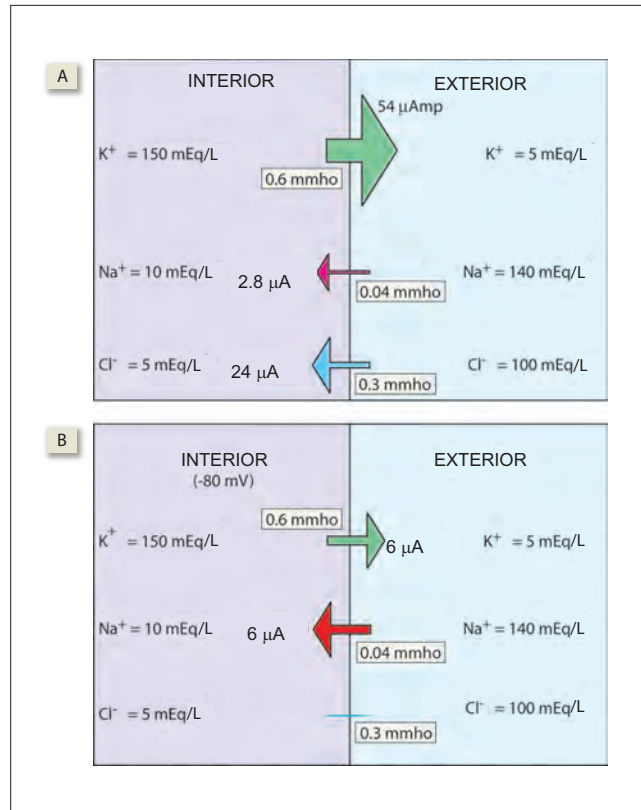


Figura 6-4. A) El potencial de la membrana es de 0 mV. La corriente total de hiperpolarización (78 μA) que generan el K⁺ y Cl⁻, que se difunden siguiendo sus gradientes de concentración, excede por mucho la corriente de despolarización (2.8 μA) que genera el Na⁺ al difundirse siguiendo su gradiente de concentración. B) El potencial de membrana es de -80 mV. En ese momento, la corriente hiperpolarizante de K⁺ hacia el exterior equilibra con precisión la corriente despolarizante de Na⁺ hacia el interior.

Cuadro 6-1. Cálculo de las corrientes iónicas (I_{ion}) con dos potenciales de membrana distintos, 0 mV y -80 mV, utilizando la fórmula $I_{ion} = (E_m - E_{ion}) \times g_{ion}$

Potencial de membrana (E_m)	Potencial de Nernst (E_{ion} , mV)	Conductancia de membrana (g_{ion} , mmho)	Corriente de membrana del ion (I_{ion} , μA)
0 mV	$E_K = -90$	$g_K = 0.6$	$I_K = 54$
0 mV	$E_{Na} = +70$	$g_{Na} = 0.04$	$I_{Na} = 2.8$
0 mV	$E_{Cl} = -80$	$g_{Cl} = 0.3$	$I_{Cl} = 24$
-80 mV	$E_K = -90$	$g_K = 0.6$	$I_K = 6$
-80 mV	$E_{Na} = +70$	$g_{Na} = 0.04$	$I_{Na} = 6$
-80 mV	$E_{Cl} = -80$	$g_{Cl} = 0.3$	$I_{Cl} = 0$

distintos, 0 mV y -80 mV (para lo cual se asumió que las conductancias de membrana de los iones no se modificaban con los cambios del potencial de membrana, lo cual no es del todo correcto, como se explica en el cuadro 6-1).

Cuando el potencial de membrana se encuentra en 0 mV, el K^+ desencadena una corriente hiperpolarizante intensa hacia el exterior (54 μA), el Na^+ conduce una corriente despolarizante débil hacia el interior (2.8 μA) y el Cl^- produce una corriente hiperpolarizante intensa hacia el interior (24 μA). Así, la corriente de hiperpolarización total (78 μA) que determinan el K^+ y Cl^- excede por mucho la corriente de despolarización del Na^+ (2.8 μA). De esta manera, el potencial intracelular se hace negativo.

Al incrementarse la carga negativa, la corriente de despolarización del Na^+ se incrementa y las corrientes de hiperpolarización de K^+ y Cl^- disminuyen. Cuando el potencial de la membrana alcanza -80 mV, el K^+ mantiene una corriente de hiperpolarización moderada hacia el exterior, el Na^+ mantiene una corriente despolarizante moderada hacia el interior, y la corriente de Cl^- se detiene debido a que -80 mV equivale a la E_{Cl} .

En ese momento, las corrientes de hiperpolarización y despolarización se igualan, y el potencial de membrana deja de modificarse. El potencial con el que se establece el equilibrio entre las corrientes de despolarización e hiperpolarización denota el PRM de esa membrana.

En términos matemáticos,

$$I_{Na} + I_K + I_{Cl} = 0 \quad (6.6)$$

$$\therefore \{(V_m - E_{Na}) \times g_{Na}\} + \{(V_m - E_K) \times g_K\} + \{(V_m - E_{Cl}) \times g_{Cl}\} = 0 \quad (6.7)$$

Al sustituir y despejar, se obtiene que

$$V_m = \frac{(E_K \times g_K) + (E_{Na} \times g_{Na}) + (E_{Cl} \times g_{Cl})}{g_K + g_{Na} + g_{Cl}} \quad (6.8)$$

Se trata de la ecuación de Hodgkin-Huxley para el cálculo del potencial de membrana. La ecuación de Goldman permite obtener valores más precisos, pero las implicaciones que esto tiene rebasan el alcance de esta obra. Tan sólo debe señalarse que para las mismas concentraciones iónicas y conductancias, la ecuación de Hodgkin-Huxley y la de Goldman generan valores con diferencias discretas.

Corriente de cloro. A partir de los análisis previos, debe quedar claro que el Na^+ siempre genera una corriente despolarizante hacia el interior, y el K^+ siempre conduce una corriente hiperpolarizante hacia el exterior. La corriente de Cl^- es un tanto distinta. A diferencia de los iones Na^+ y K^+ , los iones Cl^- no cuentan con una bomba que los transporte. Así, el gradiente de Cl^- se genera en su totalidad por efecto del PRM, que impulsa a los iones Cl^- a salir de la célula. De esta manera, el potencial de Nernst del Cl^- equivale al PRM. En consecuencia, no existe una corriente significativa de Cl^- a través de la membrana en reposo. Sin embargo, varios tipos de células nerviosas bombean el Cl^- hacia el exterior mediante el transporte activo secundario que recurre al cotransporte K^+-Cl^- . En estas células, el E_{Cl} es más negativo que el PRM, y el Cl^- genera una corriente hiperpolarizante débil hacia el interior.

Otra situación en la que el E_{Cl} y PRM difieren tiene lugar cuando hay un incremento masivo de la g_{Na} , como cuando ocurre un potencial de acción. En esta situación, el Cl^- genera una corriente hiperpolarizante moderadamente intensa hacia el interior.

Efecto de los cambios de las concentraciones iónicas en el líquido extracelular

Las concentraciones extracelulares de iones tienen una tendencia mayor a perturbarse si se las compara con las intracelulares. Cualquier variación de la concentración de iones en el LEC modifica el potencial de Nernst del ion. Sin embargo, el cambio del potencial de Nernst es menor para los iones que tienen concentración alta en el LEC (Na^+ , Cl^-) y mayor para el K^+ , que tiene concentración baja en el LEC. El cuadro 6-2 muestra que para un cambio determinado de concentración en el LEC (p. ej., 5 mEq/L), el porcentaje de cambio en la relación $[C_0]/[C_i]$ es mayor para el K^+ (100%) que para el Na^+ (3.6%) o Cl^- (5%). Los cambios en los potenciales de Nernst son igual de intensos. De ahí que las perturbaciones de la concentración extracelular del K^+ tengan un efecto marcado sobre el potencial de membrana. Como se mostró, un incremento de 5 mEq/L de la concentración del Cl^- en el LEC causa hiperpolarización ligera de la membrana, puesto que su potencial de Nernst cambia de -79.4 mV a -80.7 mV. Sin embargo, un incremento similar del K^+ en el LEC despolariza la membrana en

Cuadro 6-2. Efecto del incremento de la concentración de iones en el líquido extracelular (LEC) sobre el potencial de Nernst

Potencial de Nernst de los iones cuando su concentración en el LEC es normal			
Ion	Concentración en el LIC (mEq/L)	Concentración en el LEC (mEq/L)	Potencial de Nernst (mV)
Na^+	10	140	69.9
K^+	150	5	-90.1
Cl^-	5	100	-79.4
Potencial de Nernst de los iones cuando sus concentraciones en el LEC se incrementan 5 mEq/L			
Ion	Concentración en el LIC (mEq/L)	Concentración en el LEC (mEq/L)	Potencial de Nernst (mV)
Na^+	10	145	70.8
K^+	150	10	-71.7
Cl^-	5	105	-80.7

Abreviaturas: LIC, líquido intracelular; LEC, líquido extracelular.

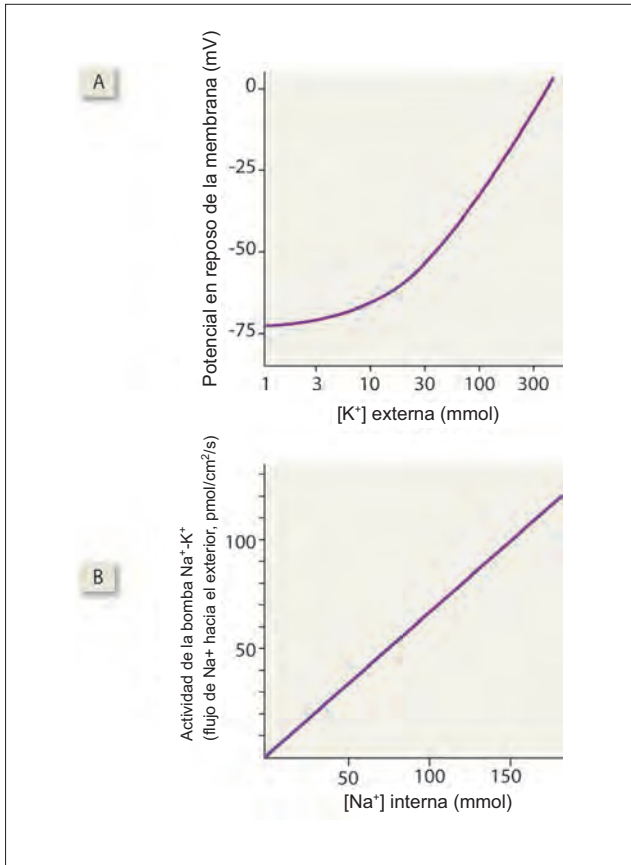


Figura 6-5. A) Efecto de una concentración extracelular creciente de K^+ sobre el potencial de membrana. B) Dependencia de la actividad de la bomba Na^+-K^+ sobre la concentración intracelular de Na^+ . ([A] Reproducida con autorización de Curtis HJ, Cole KS. *Membrane resting and action potentials from the squid giant axon*. J Cell Comp Physiol 1942;19:139).

grado notorio, puesto que su potencial de Nernst cambia antes de -90.1 mV a -71.7 mV. Es por esto que la adición de KCl a la solución que irriga un tejido excitable despolariza a las células (figura 6-5A).

Corriente de bomba

El papel de la bomba Na^+-K^+ en el desarrollo de los potenciales de membrana se interpreta en forma errónea con facilidad; toda vez que el potencial de membrana es una de las áreas mejor conocidas de la fisiología. Antes de analizar el papel de la bomba Na^+-K^+ en el potencial de membrana se analizan dos hechos que deben comprenderse.

Una bomba potente que trabaja con lentitud. Lo primero que debe entenderse es que la bomba Na^+-K^+ trabaja con debilidad en las células. Sirve para bombear hacia afuera el Na^+ que se difunde de nuevo hacia la célula, y bombea hacia dentro el K^+ que escapa de la célula. En la membrana en reposo, estos flujos de iones son discretos. Sin embargo, durante un PA se difunden hacia el interior grandes cantidades de Na^+ , y cantidades igualmente grandes de K^+ se difunden hacia el exterior. Estos iones se bombean de nuevo hacia los compartimientos extracelular e intracelular, respectivamente, para mantener la homeostasis en la célula.

Puede imaginarse la situación original, en que las concentraciones en el LEC y LIC son iguales, y la bomba Na^+-K^+ acaba de entrar en acción. La actividad de la bomba debe

ser muy intensa al inicio, puesto que la concentración intracelular de Na^+ es alta. Sin embargo, al tiempo que se bombea cada vez más Na^+ hacia el exterior, la corriente de la bomba se reduce. Esto se debe a que la actividad de la bomba Na^+-K^+ guarda una proporción directa con la concentración intracelular de Na^+ (figura 6-5B). A la concentración intracelular usual de Na^+ de 10 mEq/L, la corriente de la bomba es débil y sólo aporta cerca de -3 mV al potencial de difusión.

Una bomba electrogénica que resulta electroneutral. La segunda cuestión importante que debe entenderse es que, si bien la bomba Na^+-K^+ tiene potencial para generar carga eléctrica (debido a que bombea hacia el exterior tres iones de Na^+ por cada dos iones de K^+ que transfiere hacia el interior), la bomba no es capaz de generar un potencial de membrana significativo en fase alguna. Esto se debe a que tan pronto como la bomba produce un potencial negativo en el interior de la célula, los iones Cl^- salen de ella y restauran la electroneutralidad. Así, las bombas Na^+-K^+ expulsan tres iones Na^+ y un ion Cl^- por cada dos iones K^+ que transfieren hacia el interior. El papel real de la bomba Na^+-K^+ es que genera una concentración alta de K^+ al interior de la célula y una concentración alta de Na^+ fuera de ella, lo que dispone para el desarrollo de un PA.

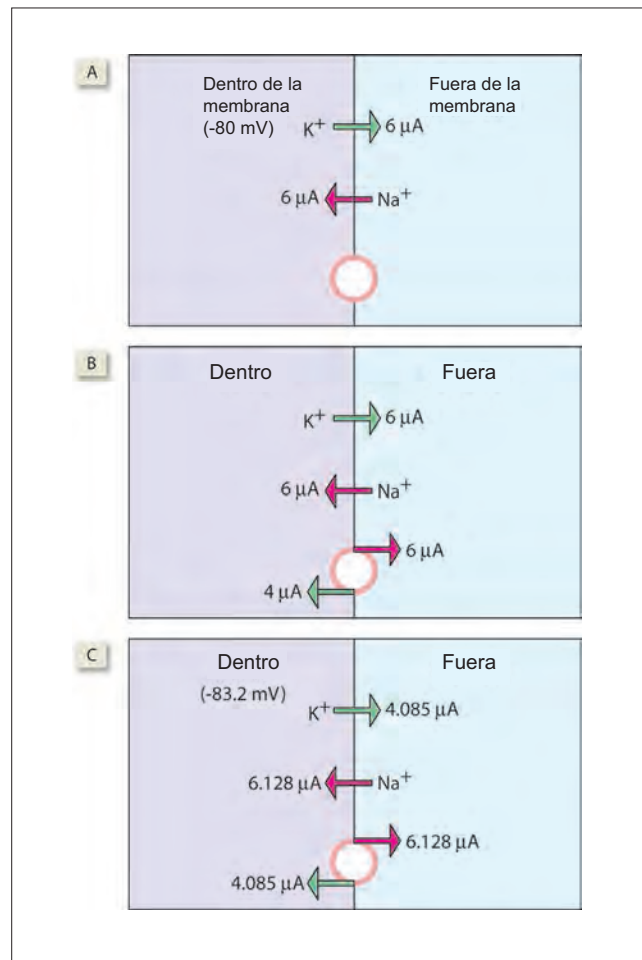


Figura 6-6. Efecto de una corriente de bomba sobre la homeostasis celular y el potencial de membrana. A) El potencial de membrana es de -80 mV. La bomba no se encuentra en operación. Las corrientes de escape se equilibran una a otra. B) La bomba está en operación, lo que genera una corriente desbalanceada de K^+ hacia el exterior, de $2 \mu A$. C) El potencial de membrana es de -83.2 mV. Las corrientes de escape y de bomba se reajustan en consecuencia.

Restauración del gradiente de concentración a través de la membrana

En el estado de reposo, una célula con polarización de su membrana pierde de manera continua K^+ hacia el exterior y gana Na^+ , a través de sus canales respectivos. El potencial de membrana no se modifica debido a que la corriente de K^+ hacia el exterior equilibra la corriente de Na^+ hacia el interior. Sin embargo, por la existencia de estas corrientes continuas a través de canales las concentraciones intracelular y extracelular de estos iones tienden a igualarse, y el potencial de membrana desaparece al transcurrir el tiempo. Sin embargo, eso no se debe a la actividad de la bomba Na^+-K^+ , que bombea hacia el exterior tres iones Na^+ por cada dos iones K^+ que transporta hacia dentro.

Balance de la corriente de bomba con la corriente de canal. Supóngase que en una célula nerviosa en reposo, las corrientes de canal producen un flujo de Na^+ hacia el interior y un flujo de K^+ hacia el exterior en proporción 1:1. A pesar de esto, a la bomba Na^+-K^+ , que genera flujo de Na^+ hacia el exterior y flujo de K^+ hacia el interior en proporción 3:2, tiene capacidad para restaurar la homeostasis de la célula. Antes de entender la forma en que esto es posible, es importante recordar que la actividad de la bomba Na^+-K^+ (y la corriente de bomba resultante) se incrementa al tiempo que aumenta la concentración intracelular de Na^+ .

Tómese como ejemplo la figura 6-6. Cuando la bomba se encuentra inactiva, las corrientes de escape de Na^+ y K^+ se equilibran entre sí (ambas son de $6 \mu A$), de tal manera que el potencial de membrana no se modifica. Sin embargo, la homeostasis de la célula está en riesgo ya que la concentración intracelular de K^+ y la concentración extracelular de Na^+ disminuyen de manera continua. Para prevenir estas pérdidas, se pone en operación la bomba Na^+-K^+ , que genera una corriente de Na^+ hacia el exterior de $6 \mu A$ y una corriente de K^+ hacia el interior de $4 \mu A$ (debe recordarse que las corrientes de bomba de Na^+ y K^+ guardan una proporción 3:2). La corriente de bomba de Na^+ equilibra en forma precisa la corriente de escape de este ion. Sin embargo, la corriente de fuga de K^+ no se equilibra del todo mediante la corriente de bomba de K^+ , y persiste una corriente de escape no equilibrada de K^+ de $2 \mu A$. Esta corriente de salida de K^+ genera hiperpolarización ligera de

la membrana, lo que lleva al potencial de membrana hasta -83.2 mV . La hiperpolarización reduce la corriente de escape de K^+ hasta $4.085 \mu A$ e incrementa la corriente de escape de Na^+ hasta $6.128 \mu A$. El incremento de la corriente de escape de Na^+ estimula la actividad de la bomba, de tal manera que las corrientes de bomba para el K^+ y Na^+ alcanzan $4.085 \mu A$ y $6.128 \mu A$, respectivamente. Las corrientes de bomba equilibran entonces por completo las corrientes de escape, y la homeostasis de la célula deja de estar en riesgo.

En el nuevo equilibrio, puede observarse lo siguiente: 1) la corriente de Na^+ ($6.128 \mu A$) y la corriente de K^+ ($4.085 \mu A$) se encuentran en proporción 3:2; esto es válido tanto para las corrientes de escape como para las de bomba. 2) La actividad de la bomba Na^+-K^+ generó una diferencia de tan sólo 3.2 mV .

Resumen

- Las membranas de todas las células presentan polarización eléctrica, y su interior tiene una carga eléctrica negativa respecto del exterior.
- El PRM es consecuencia de la distribución desigual de Na^+ y K^+ a través de la membrana.
- Esta distribución de iones deriva de la operación de la bomba Na^+-K^+ , que utiliza energía bioquímica para transportar estos iones contra su gradiente de concentración.
- La difusión de estos dos iones en el sentido que determina su gradiente de concentración (corrientes de escape) genera un PRM de -70 mV en los axones amielínicos, y de -90 mV en las células del músculo estriado.

Aplicación del conocimiento

6-1. Todas las concentraciones de electrolitos fueron normales en la señorita Adams. Sin embargo, si la concentración de potasio fuera alta ¿qué efecto tendría sobre el potencial en reposo de sus células?, ¿qué ocurriría si su concentración de potasio fuera baja? Explique sus respuestas.

7 Excitación de la membrana y potencial de acción

Potencial de acción

El potencial de acción (PA) o el impulso nervioso, es la señal que se conduce a lo largo del axón (o sobre una célula muscular) a distancias grandes sin perder amplitud. Cualquier cambio transitorio del PRM, una despolarización o hiperpolarización, ya sea discreta o de gran magnitud, puede constituir una señal. Sin embargo, excepto por el PA, todas las señales eléctricas de la membrana pierden amplitud tras desplazarse distancias cortas a lo largo de esa estructura. El PA consiste en una inversión breve de la polaridad de la membrana a la que sigue una restauración rápida de la polaridad normal. En las neuronas, el proceso completo dura unos cuantos milisegundos. En las células del músculo esquelético, el PA también es corto, pero en las células de los músculos cardíaco y liso, es más prolongado (véanse las figuras 18-4 y 19-1).

Ley de todo o nada. Un PA suele tener una amplitud total fija de ~110 mV (desde -70 mV hasta +40 mV). Un estímulo subumbral no puede desencadenar un PA. Una vez que se desencadena, el PA completa su ciclo en su totalidad, y se genera una espiga bien desarrollada. Esto se conoce como la **ley de todo o nada**.

La ley de todo o nada no descarta la posibilidad de que cambie la amplitud del PA si las condiciones existentes del potencial y la excitabilidad de la membrana, las concentraciones iónicas y la temperatura se modifican. Sólo hace énfasis en que el tamaño de la espiga (que depende de las concentraciones) no se incrementa o reduce de manera proporcional a los cambios de la intensidad del estímulo: sólo puede ser máxima (todo) o no generarse (nada). A pesar de esto, un cambio de la intensidad del estímulo modifica la frecuencia con la cual se generan los PA.

Fases del potencial de acción. El PA, que se registra con un electrodo intracelular (figura 7-1A) tiene cinco fases: prepotencial, despolarización, repolarización, despolarización posterior e hiperpolarización posterior (figura 7-1B). 1) La fase **prepotencial**, que también se denomina "pie" del PA, es un potencial de membrana localizado que se desplaza con lentitud hacia los -55 mV, punto que se denomina **nivel de disparo o umbral**. De manera estricta, no forma parte del PA. 2) Durante la **despolarización**, el potencial se dispara hasta +40 mV en menos de 1 mseg. 3) Durante la **repolarización**, el potencial cae hasta aproximarse a los niveles de reposo, cercanos a -40 mV; esta fase también dura menos de 1 mseg. Las fases de despolarización y repolarización del PA constituyen en conjunto el **potencial en espiga**; si bien la duración total del PA en el nervio (el tiempo que se requiere para que el potencial de membrana recupere su nivel de reposo) puede ser de varios mseg, la espiga dura no más de 2 o 3 mseg; es el potencial en espiga y no el PA completo lo que en realidad puede denominarse impulso nervioso. 4) Durante la **despolarización posterior**, la velocidad de repolarización se reduce y alcanza en forma gradual el potencial de reposo de -70 mV. Esta fase lenta de repolarización dura ~2 mseg. 5) Durante la **hiperpolarización posterior**, la negatividad intracelular sobrepasa el valor normal en reposo de -70 mV hasta alcanzar un valor más negativo cercano a -75 mV. Esta condición perdura cerca de 40 mseg, antes de retornar con lentitud hasta el potencial de reposo normal, de -70 mV.

La duración del PA que se genera en otras células excitables puede ser poco mayor que la propia de la célula nerviosa; en el músculo cardíaco el PA puede durar 400 mseg.

Excitabilidad de la membrana durante el potencial de acción. Un PA sólo se desencadena si el estímulo lleva al potencial de membrana por encima del nivel de disparo de -55 mV. El estímulo mínimo que se requiere para desencadenar un PA se denomina **estímulo umbral**.

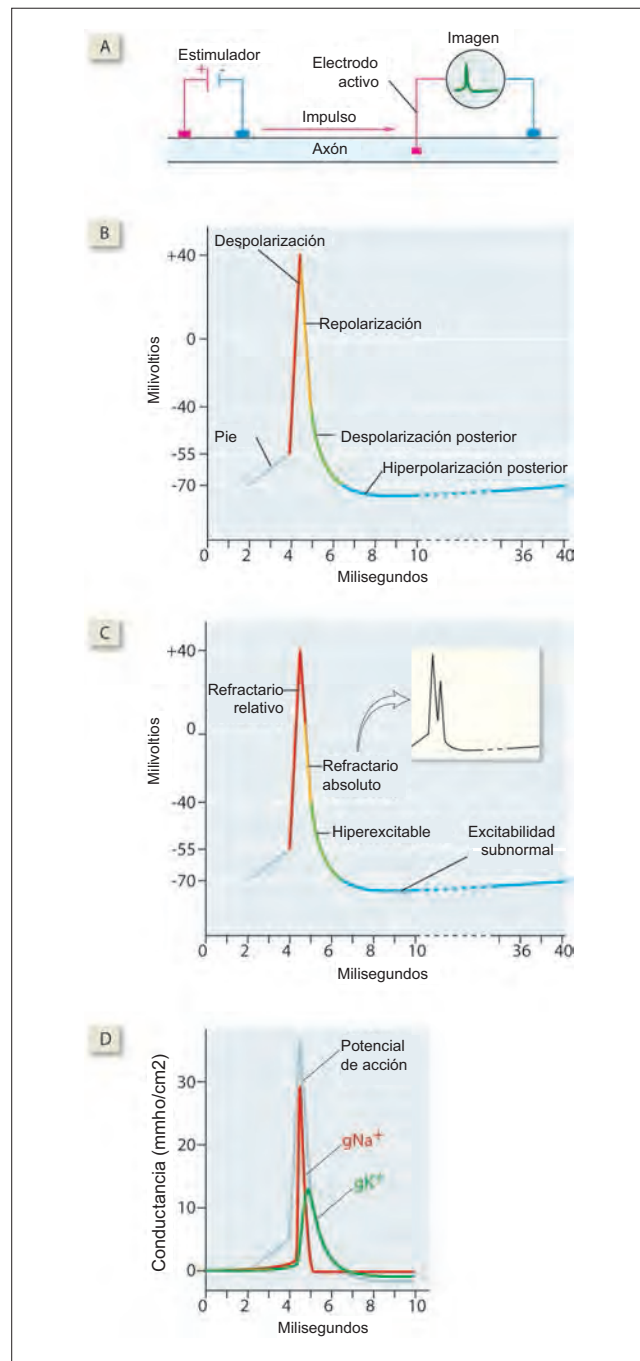


Figura 7-1. A) Preparación para el registro de un PA. B) Fases de un PA. C) Periodos refractarios de un PA. El recuadro muestra un segundo PA con amplitud menor, desencadenado durante el periodo refractario relativo. D) Conductancias iónicas durante un PA.

La membrana se mantiene **refractaria** (es decir, no responde) a otro estímulo durante casi toda la espiga (figura 7-1C). Desde el inicio de la espiga hasta que se completa casi una tercera parte de la repolarización, la membrana muestra **refractariedad absoluta**; es decir, ningún estímulo puede inducir una respuesta, de manera independiente a su intensidad. A partir de ese momento, y hasta que inicia la despolarización posterior, la membrana presenta **refractariedad relativa**; es decir, un estímulo con intensidad suficiente puede inducir un potencial en espiga.

Durante la despolarización posterior, la membrana se encuentra **hiperexcitable**. Justo después de salir del periodo refractario, la membrana se encuentra excitable, y ubicarse más cerca del nivel de disparo la hace hiperexcitable. Durante la hiperpolarización posterior, la excitabilidad de la membrana es baja, pero recupera con lentitud la normalidad. El **periodo refractario efectivo (PRE)** incluye al periodo refractario absoluto y a la fase inicial el periodo refractario relativo. Al final del PRE, la membrana tiene capacidad para conducir los PA que se generan por medios fisiológicos. Si la membrana se encuentra en el periodo refractario relativo, los PA son menos amplios y se conducen con más lentitud.

La presencia de un periodo refractario limita la frecuencia con la cual una neurona (o una célula muscular) puede generar y propagar PA.

Origen y diseminación del potencial de acción. Durante la fase de despolarización del PA, fluyen corrientes iónicas entre la membrana despolarizada y las áreas polarizadas adyacentes, que también se despolarizan. Cuando la despolarización del área adyacente excede 15 mV, se desencadena un PA nuevo en el área adyacente. De esta manera, el PA viaja a lo largo de la membrana como una onda de despolarización.

Si cada PA se desencadena por efecto de otro a su alrededor, ¿qué es lo que estimula la formación del primer PA? Resulta lógico que por último algún PA deba ser desencadenado por otros tipos de señales eléctricas de generación fisiológica. Estas señales eléctricas son de distintos tipos. El potencial postsináptico excitatorio (PEP) y el potencial de placa terminal (PPT) se generan por medio de la transmisión química en la sinapsis (véase capítulo 11). El potencial del receptor se genera a partir de la transducción de estímulos luminosos, auditivos, térmicos, químicos o mecánicos en señales eléctricas (véase capítulo 10). Los PA también pueden desencadenarse con fines experimentales mediante un par de electrodos de estimulación: el PA se desencadena en el cátodo.

Conductancias iónicas durante el potencial de acción. Todas las fases del PA, excepto la prepotencial, son una consecuencia directa de los cambios de la permeabilidad (conductancia) al Na^+ y K^+ , que se deben a la activación y la inactivación de canales. El incremento de la conductancia al Na^+ despolariza la membrana, y el aumento de la permeabilidad al K^+ la repolariza (o hiperpolariza). El potencial de membrana real en cualquier instante depende del grado relativo de permeabilidad al Na^+ y K^+ (figura 7-1D).

Modelo general: flujo

El flujo de iones Na^+ y K^+ a través de la membrana siempre se determina a partir del gradiente electroquímico (concentración y potencial eléctrico) a través de la membrana, y la facilidad con la cual estos iones pueden desplazarse por ella —es decir, la conductancia para cada ion (conductancia = $1/\text{resistencia}$). Este modelo general describe el flujo iónico en todas las células, así como el flujo de sangre en la circulación y el de aire en el árbol respiratorio.

Al prepotencial lo induce algún potencial negativo derivado de una fuente externa. La fuente puede ser un electrodo externo (un cátodo) o un área despolarizada de membrana en vecindad inmediata. La despolarización ocurre por efecto de una elevación abrupta de la conductancia al Na^+ . La repolarización ocurre por dos razones: el incremento rápido de la conductancia al K^+ poco después del incremento súbito de conductancia al Na^+ ; en esta fase los canales del Na^+ se encuentran inactivos. Durante la fase de despolarización posterior, la conductancia al K^+ es mayor que aquélla para el Na^+ . Por tanto, el potencial retorna con lentitud hacia el valor de reposo. La hiperpolarización se debe a que la conductancia al K^+ sigue siendo alta, no obstante la conductancia al Na^+ recupera la normalidad.

Efecto de la temperatura sobre el potencial de acción. La temperatura afecta la velocidad a la cual los canales de la membrana se abren y cierran. Al caer la temperatura, el trazo de la fase de despolarización pierde inclinación debido a que ocurre una apertura más lenta de los canales de Na^+ (figura 7-2). De igual manera, el sobrepulso se vuelve más alto por efecto de un inicio más lento de la inactivación de los canales de Na^+ y una elevación tardía de la conductancia al K^+ .

Estimulación de la membrana

En ciertas situaciones clínicas, se colocan tanto electrodos positivos como negativos en puntos extracelulares, por lo general sobre la superficie de la piel. Cuando la corriente pasa a través de los electrodos, la parte del nervio que se ubica bajo el cátodo se excita y la región del nervio que se ubica bajo el ánodo se hiperpolariza. En los electrodos, la corriente es conducida por electrones; en los tejidos, la corriente es conducida por iones, tanto positivos como negativos. La dirección de la corriente corresponde por convención a la dirección en que fluyen los iones positivos.

Estimulación catódica. Cuando los electrones de estimulación se encienden, los aniones y los cationes comienzan a fluir siguiendo el campo eléctrico que se establece entre los electrodos. En un inicio, los iones no tienen capacidad para fluir a través de la membrana en los puntos en que el campo eléctrico la intersecta. Estas corrientes iónicas se denominan **corrientes capacitadoras**. Justo por debajo del cátodo, los

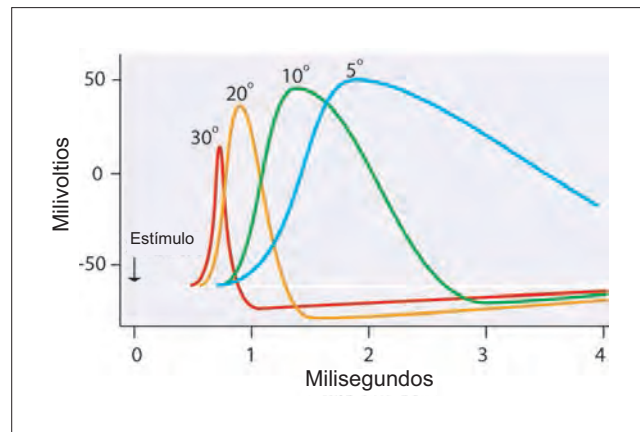


Figura 7-2. Efecto de la temperatura sobre el PA. Al tiempo que la temperatura se reduce, tanto la duración como la amplitud del PA aumentan. (Adaptada de Hodgkin AL, Katz B. The electrical activity of the giant axon of the squid. J Physiol (Lond) 1949; 109:245.)

aniones extracelulares que fluyen alejándose del mismo se alinean sobre la superficie externa de la membrana, en tanto los cationes axoplásmicos que fluyen hacia el cátodo se adhieren a la superficie interna de la membrana (figura 7-3A). Estos eventos generan un cambio del potencial de la membrana, que se denomina **potencial electrotónico**. El potencial que se desarrolla bajo el cátodo se denomina **potencial catelectrotónico**, en tanto el que se desarrolla bajo el ánodo se denomina **potencial anelectrotónico**. Cuando los electrodos se retiran, los potenciales electrotónicos desaparecen de manera rápida.

El potencial catelectrotónico es un efecto directo del campo eléctrico del cátodo. Otro potencial, denominado potencial local, se desarrolla de manera simultánea en el mismo sitio bajo el efecto del potencial catelectrotónico. El potencial local se desarrolla por efecto de la apertura de los canales de Na^+ de la membrana, y dura un poco más una vez que los electrodos se retiran. Si el potencial local tiene fuerza suficiente, desencadena un PA.

Excitación por eliminación del ánodo. En ocasiones, la membrana se excita en el ánodo cuando se detiene la estimulación. Esto se denomina excitación por eliminación del ánodo. Si el estímulo se aplica durante un periodo suficiente, los iones comienzan a atravesar la membrana y establecen una **corriente de resistencia**. De esta manera, bajo el ánodo ocurre un incremento intenso de la difusión de Na^+ hacia el interior del axón y una disminución importante del flujo de K^+ hacia el exterior. Sin embargo, estos flujos iónicos no son capaces de modificar el potencial de membrana en tanto la corriente anódica pasa a través de ellos, y la membrana permanece hiper-

Cuadro 7-1. Diferencias entre potencial graduado y potencial de acción

Potencial graduado	Potencial de acción
Amplitud proporcional a la intensidad del estímulo, con capacidad para sumarse	Amplitud constante para todos los estímulos supraumbrales, sin capacidad para sumarse
Puede corresponder a una despolarización o una hiperpolarización	Siempre es una despolarización
La conducción se relaciona con disminución de su magnitud	La conducción no genera reducción de su magnitud
Puede generarse en forma espontánea en respuesta a estímulos físicos o químicos	Sólo se produce en respuesta a la despolarización de la membrana

polarizada por efecto de la caída de potencial que ocurre a lo largo del recorrido de la corriente anódica. En el momento en que se apaga el ánodo, la combinación de flujo intenso de Na^+ hacia el interior y flujo bajo de K^+ hacia el exterior despolariza la membrana y desencadena un PA.

Acomodación de la membrana. Cuando un potencial catelectrotónico despolariza la membrana con rapidez hasta el nivel de disparo, se desencadena un PA. Sin embargo, cuando el potencial catelectrotónico despolariza la membrana con lentitud hasta el nivel de disparo, en varias ocasiones el PA no puede desencadenarse. Este fenómeno se denomina acomodación de la membrana y se debe a la inactivación de los canales del Na^+ . Cuando la membrana se despolariza, tanto los canales de Na^+ como K^+ se abren. Si la despolarización es lenta, se abren cada vez más canales de Na^+ , que sufren inactivación rápida. Los canales de K^+ se mantienen abiertos y tienden a restaurar el potencial de membrana. Para el momento en que el potencial alcanza el nivel de disparo, la mayor parte de los canales de Na^+ se encuentran inactivados, en tanto los canales de K^+ permanecen abiertos mientras la membrana permanece despolarizada. De esta manera, no ocurre una despolarización explosiva. Si por el contrario la membrana se despolariza con rapidez hasta el nivel de disparo, un mayor número de canales de Na^+ se abre al mismo tiempo. Antes de que se inactiven, pueden desencadenar un PA al superponerse al efecto de los canales de K^+ . Por la misma razón, un pulso cuadrado es más efectivo que un pulso dentado para la estimulación de la membrana (figura 7-3B).

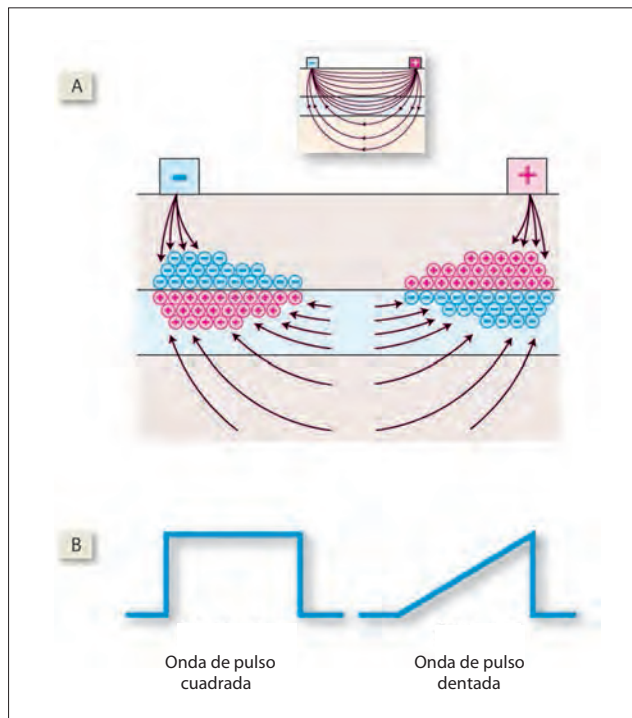


Figura 7-3. A) Corriente que fluye del ánodo al cátodo, que interseca en su trayecto a la membrana axónica. Por debajo del cátodo, los aniones se acumulan en el exterior, y los cationes se acumulan por dentro de la membrana. Bajo el ánodo existe acumulación de cationes por fuera y aniones por dentro de la membrana. B) Un estímulo en onda cuadrada se incrementa en forma súbita hasta su nivel máximo, y desencadena de manera efectiva un PA, en tanto un pulso dentado, que se eleva hasta el máximo de forma paulatina, muchas veces no puede desencadenar un PA.

Potenciales graduados

A diferencia de los PA, los potenciales locales no obedecen la ley de todo o nada. Son proporcionales a la fuerza del estímulo y por ello también se denominan **potenciales graduados**. Otros ejemplos de potenciales graduados son el potencial del receptor y el potencial de la placa terminal. Algunas de las diferencias entre los potenciales graduados y los PA se enlistan en el cuadro 7-1.

Resumen

- El PA es una señal eléctrica de todo o nada que se genera en una membrana excitable a partir de una despolarización umbral.

- Una vez que la membrana genera un PA, se vuelve refractaria durante algún periodo y no puede producir otro PA hasta que el periodo refractario termine.
- El PA se desencadena por la apertura súbita de los canales de Na^+ controlados por voltaje, a través de los cuales pasa una corriente hacia el interior. A este fenómeno le sigue la apertura de los canales de K^+ controlados por voltaje, y una corriente hacia el exterior.

Aplicación del conocimiento

7-1. La señorita Adams se somete a varios estudios de conducción nerviosa, en los que los estímulos eléctricos se aplican sobre el nervio. ¿Qué debe hacer el estímulo a la membrana del nervio para inducir un PA? Explique su respuesta.

8 Electrofisiología de los canales de iones

Dinámica de canales

Efecto del potencial de membrana sobre la permeabilidad de los canales

Las propiedades de excitabilidad de las células nerviosas y musculares –su capacidad para generar potenciales de acción– es el resultado de la presencia de los canales iónicos especiales en su membrana. Se trata de los canales de Na^+ y K^+ dependientes de voltaje. Estos canales se abren (activan) y cierran (desactivan) ante los cambios del potencial de la membrana. Cada canal obedece a la ley de todo o nada: pueden encontrarse por completo abiertos o cerrados. Cuando la membrana se despolariza, aumenta la probabilidad de que un canal se abra. Es decir, al tiempo que la membrana se despolariza, se van sumando canales que cambian su estado, del cierre a la apertura completa.

Cuando la membrana se despolariza, tanto los canales de Na^+ como K^+ se abren, lo que genera un aumento significativo de su conductancia (es decir, la permeabilidad de la membrana). El incremento de la conductancia es en esencia proporcional al cambio del potencial de la membrana.

Inactivación del canal de sodio. Si bien tanto la conductancia a Na^+ como K^+ aumentan con la despolarización de la membrana, el incremento de la conductancia a Na^+ no es duradera. Si la membrana se mantiene despolarizada por un periodo suficiente, los canales de Na^+ que se encontraban activados comienzan a inactivarse de manera espontánea después de algunos mseg (figura 8-1A). Este proceso se denomina **inactivación del canal de Na^+** . Los canales de Na^+ se recuperan de la inactivación sólo una vez que se recupera el valor normal del PRM. La activación del canal de Na^+ tiene dos consecuencias importantes: el **periodo refractario** y la **acomodación de la membrana**.

La conductancia de los canales de Na^+ depende de dos compuertas: la compuerta de activación y la de inactivación (figura 8-1B). Las compuertas de activación e inactivación también se denominan compuerta *m* y compuerta *h*, respectivamente. El origen de la denominación “*m*” y “*h*” se encuentra en las ecuaciones empíricas desarrolladas en el decenio de 1950-59 por Hodgkin y Huxley para describir la evolución temporal de los cambios de voltaje durante un PA. Durante la despolarización, la compuerta de activación se abre con rapidez, y le sigue con lentitud del cierre de la compuerta de inactivación. Esto genera un breve intervalo en el cual el canal permanece abierto. Durante la repolarización, la compuerta de activación se cierra primero, y le sigue la apertura de la compuerta de inactivación, de tal manera que el canal permanece cerrado durante la repolarización.

Efecto de la permeabilidad de los canales sobre el potencial de membrana

Efecto estabilizador de los canales de potasio. Cuando el potencial de membrana se vuelve menos negativo, los canales de K^+ se abren (figura 8-2A). La apertura de los canales de K^+ incrementa la corriente de hiperpolarización hacia el exterior y con ello hace a la membrana más negativa. Por el contrario, si el potencial de membrana se vuelve más negativo, un mayor número de canales de K^+ se cierra y el potencial de membrana adquiere un valor menos negativo. De esta manera, siempre que existe un cambio del potencial de

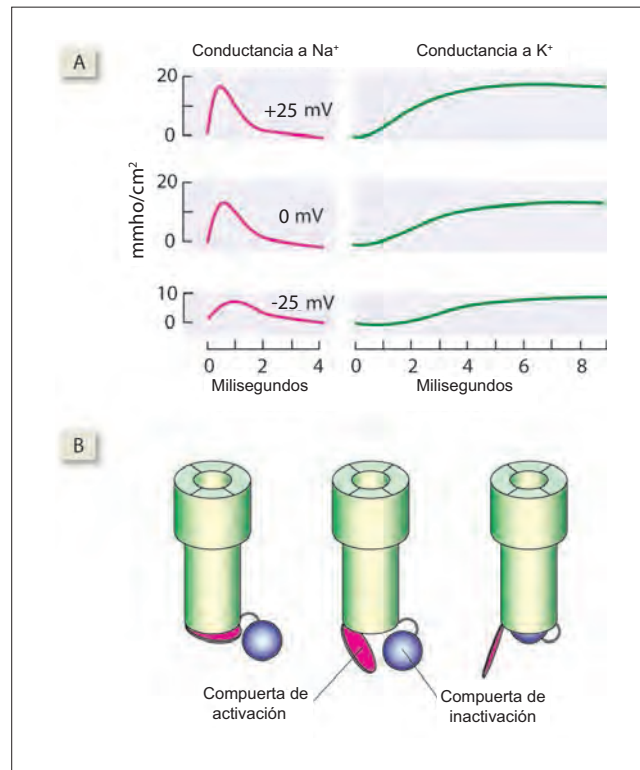


Figura 8-1. A) Efecto de la despolarización de la membrana sobre su permeabilidad a los iones de K^+ y Na^+ durante un periodo de 4 a 8 mseg. Los efectos de tres grados distintos de despolarización se muestran en la imagen, al tiempo que la membrana se despolariza hasta +25 mV (registro superior), 0 mV (medio) y -25 mV (inferior). Obsérvese que los cambios de la permeabilidad de la membrana a Na^+ son transitorios, en tanto aquéllos de K^+ persisten mientras que la estructura permanece despolarizada. B) Compuertas de activación (*m*) e inactivación (*h*) de un canal del sodio.

membrana, los canales de K^+ activados tienden a restaurar el potencial de membrana a su nivel original. De ahí que los canales de K^+ tienen un efecto de estabilización sobre el potencial de membrana: tienden a impedir cualquier cambio en el potencial de membrana.

Efecto desestabilizador de los canales de sodio. Cuando la membrana se despolariza, los canales de Na^+ comienzan a abrirse (figura 8-2B). La apertura de los canales de Na^+ incrementa la corriente de despolarización hacia el interior, y con ello despolariza aún más la membrana, lo que desencadena la apertura de un mayor número de canales de Na^+ . Así, existe una espiral de retroalimentación positiva (el **ciclo de Hodgkin**), que genera un cambio muy rápido del potencial de membrana y la apertura de casi todos los canales de Na^+ . Debido a que la apertura de incluso unos cuantos canales de Na^+ puede desencadenar este ciclo vicioso, que desencadena cambios intensos del potencial de membrana, se dice que los canales de Na^+ tienen un efecto desestabilizador sobre el potencial de membrana.

Nivel de disparo. A partir de la figura 8-1A queda claro que cuando la membrana se despolariza, el incremento de la conductancia a Na^+ es más rápido que el aumento de la

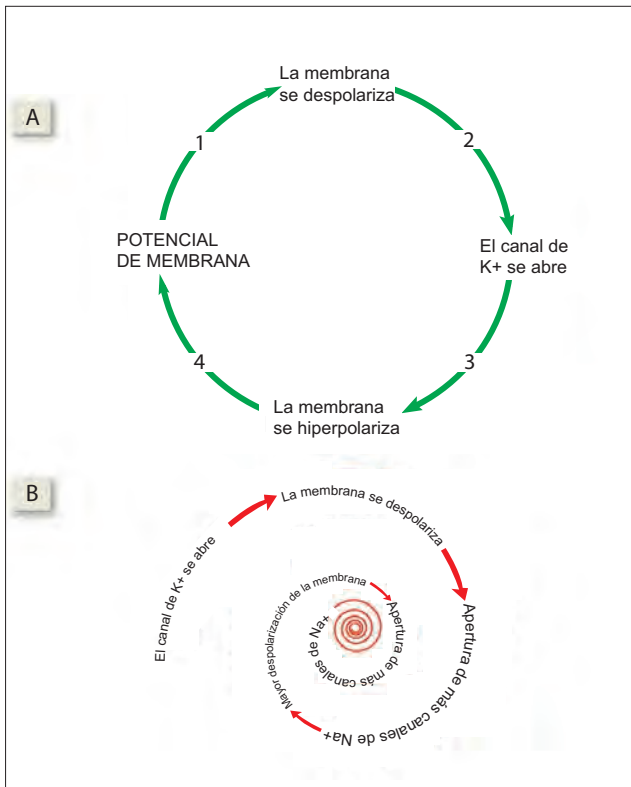


Figura 8-2. Efecto de la permeabilidad de los canales sobre el potencial de membrana. **A)** Efecto estabilizador de los iones de K⁺ sobre el potencial de membrana. Cuando la membrana se despolariza (se hace menos negativa), los canales de K⁺ se abren, el flujo de K⁺ hacia afuera de la célula se incrementa, y el potencial de membrana se vuelve más negativo. **B)** Ciclo de Hodgkin, en el que se explica el efecto desestabilizador de los iones de Na⁺ sobre el potencial de membrana. Cuando se abren los canales de Na⁺, el flujo hacia el interior aumenta e ingresa una cantidad mayor de Na⁺ a la célula; el potencial de membrana se hace más positivo, con lo que se abren más canales de Na⁺.

conductancia a K⁺. De ahí que incluso una despolarización ligera desestabilice al potencial de membrana y desencadene un ciclo de Hodgkin. Lo que en realidad ocurre es que la membrana se repolariza con rapidez después de alguna despolarización ligera. ¿Cómo ocurre eso?

La pregunta puede responderse mejor utilizando el siguiente argumento, que explica la razón por la cual la despolarización más ligera de la membrana enfrenta una oposición inmediata por efecto de g_K y g_{Cl} , incluso cuando estas conductancias se mantienen inalteradas. Si, de manera adicional, los canales de K⁺ se abren, la g_K se incrementa, y la oposición a la despolarización de la membrana es incluso mayor. De esta manera, se requiere un incremento bastante intenso de la g_{Na} antes de que el ciclo de Hodgkin pueda desencadenarse. El potencial de membrana con el que esto ocurre se denomina **nivel de disparo** o **umbral**.

Sustancias que alteran la función de los canales

Varias sustancias de origen natural modifican la permeabilidad de los canales de Na⁺ o K⁺. Estos compuestos se han utilizado en forma extensa en la investigación, para el estudio de las propiedades de los canales con la técnica de fijación del voltaje.

Bloqueadores de canales específicos. La activación de los canales de Na⁺ se bloquea con **tetrodotoxina** (TTX) y **saxitoxina** (STX). Éstas se unen a los sitios extracelulares del canal de Na⁺ e impiden la activación de la estructura, con lo que impiden la excitación de la membrana. La inac-

tivación de los canales de Na⁺ se bloquea con **pronasa**, que se une a sitios intracelulares del canal de Na⁺. La activación del canal de K⁺ se bloquea mediante **tetraetilamonio** (TEA). Éste prolonga el potencial de acción.

Los **anestésicos locales** son sustancias liposolubles que se unen a sitios intracelulares en los canales de Na⁺. Algunos, como la lidocaína y procainamida, tienden a producir un bloqueo que depende de la frecuencia; esto es, generan un bloqueo de conducción sólo después de que la membrana conduce una serie de PA. Esto quizá se deba a que la molécula del anestésico local se une a un sitio intracelular en el canal. En su variante cargada, la molécula anestésica local logra acceder a su sitio de unión dentro del poro sólo una vez que el canal se encuentra en estado de apertura. Por otra parte, el anestésico local parece unirse con más intensidad al canal de Na⁺ en su forma inactivada.

Moduladores inespecíficos de los canales. Los iones de Ca²⁺ se unen a grupos con carga negativa ubicados en los fosfolípidos de la membrana. Puesto que la concentración de iones Ca²⁺ es mayor fuera de la célula que en su interior, se unen sobretodo a la superficie externa de la membrana. Esto no afecta el potencial de la membrana en general, que depende tan sólo de los potenciales de Nernst de los iones difundibles. Sin embargo, genera pequeñas áreas localizadas de hiperpolarización, y así reduce la excitabilidad de los canales de Na⁺ que se ubican a su alrededor.

La reducción de las concentraciones extracelulares de Ca²⁺ puede inducir la generación espontánea de impulsos, misma que puede revertirse mediante la adición de Ca²⁺ u otros iones bivalentes, quizá debido a sus efectos estabilizadores sobre el canal. La generación de impulsos espontáneos en los nervios por efecto de la concentración baja de Ca²⁺ en suero puede desencadenar espasmos musculares diseminados y parestesias (sensaciones falsas). Cuando existe contracción muscular, se denomina **tetania**, y es frecuente observarla cuando un individuo hiperventila o cursa con hipoparatiroidismo.

Identificación de las características de los canales

Técnica de fijación del voltaje

La medición de la conductancia eléctrica de una membrana implica la cuantificación de las corrientes de membrana ante distintos voltajes. Una problemática importante en este ámbito es el cambio explosivo del potencial de membrana, que ocurre una vez que el voltaje alcanza el umbral. Esto condujo a la búsqueda de una técnica que pudiera "fijar" el potencial de membrana en cualquier valor deseado, de manera independiente al aumento repentino de la corriente.

En la técnica de fijación del voltaje (figura 8-3), el potencial de membrana puede incrementarse con rapidez hasta un nivel predeterminado de despolarización (que se denomina **potencial de comando**) al hacer pasar corriente a través de la membrana celular. Cada vez que el potencial de membrana tiende a variar respecto del potencial de comando, el circuito de fijación se opone al cambio del potencial mediante la inyección de una corriente de retroalimentación que se calcula con precisión.

Técnica de fijación del voltaje en parches de membrana

Antes del advenimiento de esta técnica, la técnica de fijación del voltaje se utilizaba para determinar la conductancia de una membrana completa, con una población mixta de canales de distintos tipos. Las características de conduc-

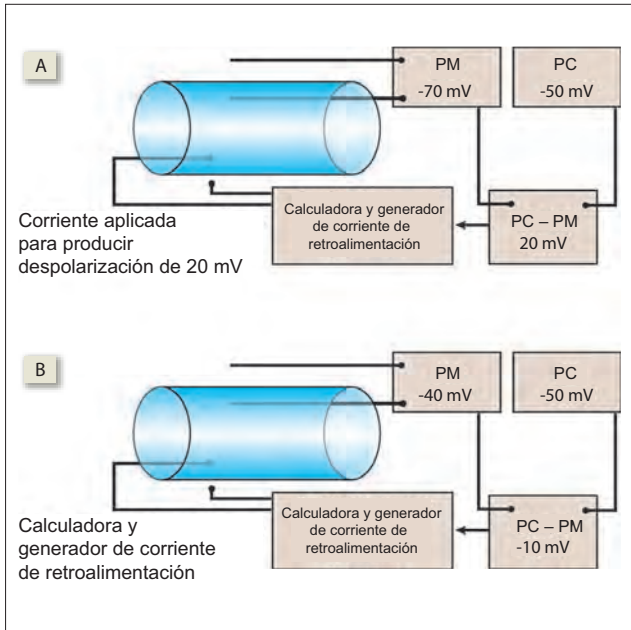


Figura 8-3. **A)** El potencial de membrana (PM = -70 mV) se iguala al potencial de comando (PC = -50 mV) mediante la inyección de una corriente calculada. **B)** Si el potencial de membrana trata de cambiar de -50 a -40 mV, se corrige de inmediato por medio de la inyección de una corriente calculada para producir una hiperpolarización de 10 mV.

tancia de un solo tipo de canal se deducían a partir del bloqueo de los otros canales conocidos que existían en la membrana. Por ejemplo, la figura 8-4 muestra el registro de la conductancia de la membrana antes y después de la aplicación de TTX. La conductancia cuantificada después de la aplicación de TTX revela la conductancia a K^+ , siempre y cuando la membrana sólo cuente con canales de Na^+ y K^+ .

Con la técnica de fijación del voltaje es posible registrar la conductancia de un solo canal. Se presiona contra la membrana una micropipeta fina de vidrio pulido, con una punta de diámetro de $\sim 1 \mu m$. La pipeta se llena con

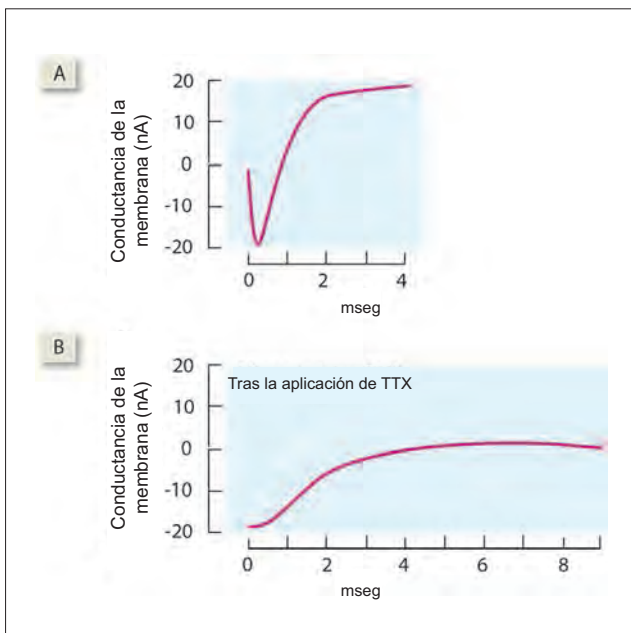


Figura 8-4. **A)** Conductancia de una membrana que sólo contiene canales para Na^+ y K^+ . **B)** Conductancia de la misma membrana tras el bloqueo de los canales de Na^+ con tetrodotoxina (TTX).

una solución con composición semejante a la del líquido extracelular. Un electrodo metálico que se encuentra en contacto con la solución electrolítica que contiene la micropipeta conecta a ésta con un circuito eléctrico especial, que cuantifica la corriente que fluye a través de los canales en la membrana ubicados bajo la punta de la pipeta. La succión ligera a través de la pipeta parche incrementa en gran medida el sello hermético entre ésta y la membrana. El resultado es un sello con resistencia en extremo alta (sello gigaohm) entre el interior y el exterior de la pipeta.

La fijación en parche (figura 8-5A) define tres tipos de opciones experimentales: 1) el experimentador puede aplicar varios estímulos a partir del interior de la pipeta y cuantificar el comportamiento de los canales atrapados. 2) El experimentador puede desprender la membrana de la célula, y exponer así la cara citoplásmica de los canales. 3) El parche de membrana puede rom-

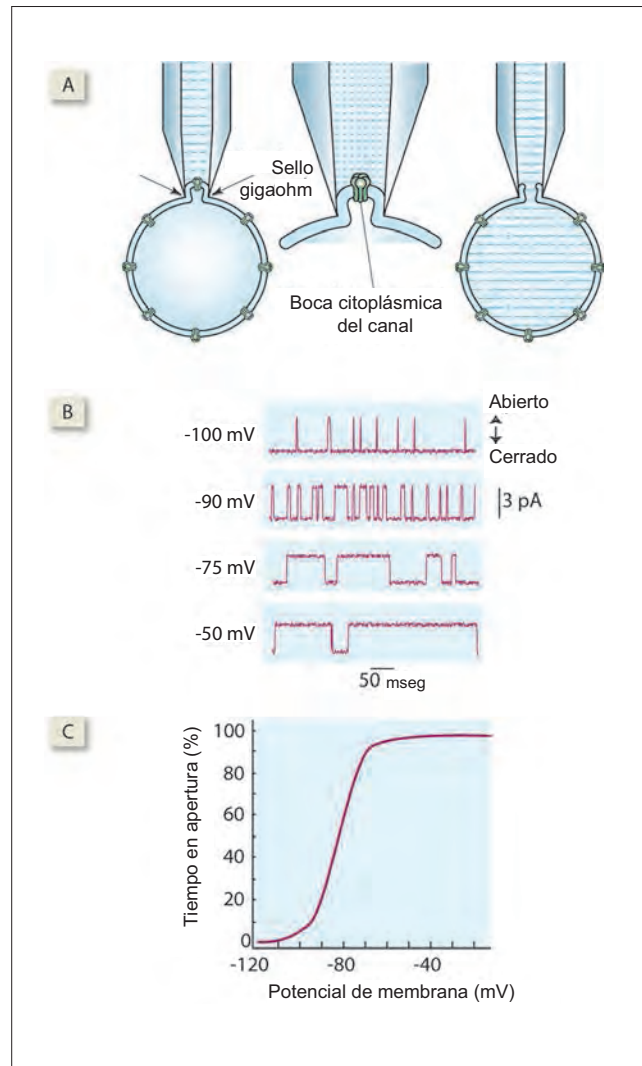


Figura 8-5. **A)** Tres métodos para la técnica de fijación del voltaje en parches de membrana. **B)** Corriente de canal registrada en un solo canal mediante la fijación en parche. La corriente de canal obedece a la ley de todo o nada: puede ser de 3 pA (máximo) o de 0 pA (mínimo). Al tiempo que la membrana se despolariza por pasos (-100, -90, -75 y -50 mV), el canal permanece abierto por periodos más largos. **C)** Gráfica que muestra la relación entre el potencial de membrana y el tiempo que el canal se mantiene en estado de apertura. (Reproducido con autorización de Ackerman MJ, Clapham DE. *Ion channels: basic science and clinical disease*. N Eng J Med 1997;337:1575.)

perse sin interrumpir el sello gigaohm, de tal manera que el experimentador puede modificar los constituyentes del citoplasma de la célula viva.

Corrientes de canales que se registran mediante la fijación del voltaje en parches de membrana. Una observación que fue posible mediante los estudios con fijación en parche con canales únicos es que éstos obedecen a la ley de todo o nada: pueden estar del todo abiertos (y conducir una corriente máxima de ~3 pA) o estar del todo cerrados (figuras 8-5B y C). De igual manera, los canales no suelen mantenerse abiertos en forma continua, sino que cambian con frecuencia entre sus estados de apertura y cierre. La probabilidad de que un canal se encuentre abierto en un momento determinado se incrementa al tiempo que la membrana se despolariza.

Estructura del canal

Se conocen las estructuras moleculares de varios canales, al igual que los sitios de los que dependen ciertas de sus características específicas. La estructura de un canal iónico se describe en el capítulo 2. Algunos de los detalles del canal de Na^+ sensible al voltaje se muestran en la figura 8-6. Los segmentos S4 transmembrana en cada dominio homólogo de la subunidad α contienen los sensores de voltaje. El aminoácido con carga positiva que ocupa la tercera posición en

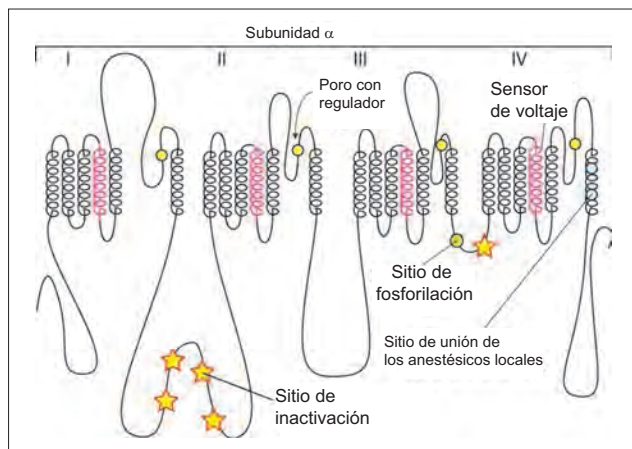


Figura 8-6. Ultraestructura de la subunidad α del canal del sodio, que muestra sus elementos con relevancia funcional.

los S4 es en realidad el sensor de voltaje. Los segmentos transmembrana S5 y S6 y el asa P corta asociada a la membrana (segmentos SS1 y SS2) circundan al poro del canal. Ciertos aminoácidos en el asa P son críticos para determinar la conductancia y la selectividad iónica del canal de Na^+ , así como su capacidad para unirse a la TTX y STX. El asa intracelular corta que conecta los dominios homólogos III y IV funge como compuerta de inactivación. Las asas que se ubican entre los dominios I y II, y entre los dominios III y IV, son susceptibles de fosforilación. La fosforilación en estos dos sitios altera la activación y la inactivación del canal, respectivamente.

Resumen

- La compuerta de activación del canal de Na^+ controlado por voltaje se abre con rapidez cuando se despolariza hasta el umbral, y se cierra de manera espontánea con la misma velocidad. En ese momento se cierra la compuerta de inactivación, y no puede abrirse durante algún periodo.
- Cuando se encuentra abierto, el canal de Na^+ controlado por voltaje produce un efecto de retroalimentación positiva debido a que la corriente de Na^+ hacia el interior de la célula despolariza aún más la membrana, con lo que se abren más canales de Na^+ .
- El canal de K^+ controlado por voltaje se abre con más lentitud cuando se despolariza hasta el umbral, y se cierra de forma espontánea.
- El canal de Na^+ controlado por voltaje es una proteína que atraviesa la membrana y cuenta con tres dominios funcionales: el sensor de voltaje, el poro controlado y la compuerta de inactivación.

Aplicación del conocimiento

S-1. Si fuera posible alterar por medios farmacológicos los canales de Na^+ controlados por voltaje de la señorita Adams de tal manera que permanecieran abiertos 50% más tiempo, ¿qué efecto tendría esto sobre la amplitud de sus potenciales de acción? ¿Podría esto modificar o aliviar su sintomatología? Explique sus respuestas.

9 Conducción del potencial de acción

Los potenciales de acción en las neuronas y células del músculo se propagan (son conducidas) por toda la célula con rapidez y sin reducción de su amplitud (los potenciales de acción son un fenómeno de todo o nada). El mecanismo por el que ocurre esta conducción es el mismo en el nervio y músculo, pero en este capítulo se analiza el que opera en las neuronas. Sin embargo, debe recordarse que esta descripción aplica también a los potenciales de acción del músculo.

Mecanismo de conducción nerviosa

Conducción electrotonica

Corrientes locales. Cuando un potencial de acción se encuentra en la fase de despolarización, las corrientes locales fluyen desde la membrana despolarizada hacia las áreas polarizadas adyacentes y las despolarizan. En el axoplasma, la corriente fluye alejándose del área despolarizada. La corriente fluye entonces, a través de la membrana axónica y regresa a través del fluido extracelular. Este flujo pasivo de corrientes locales hacia áreas adyacentes de la membrana se denomina **conducción electrotonica**. El circuito de corriente local tiene tres componentes: 1) la corriente longitudinal interna o corriente axoplásmica, que fluye a través del axoplasma; 2) la corriente radial o de membrana, que fluye a través de la membrana; y 3) la corriente longitudinal externa, que fluye a través del líquido extracelular. El efecto de las corrientes locales se reduce al aumentar la distancia (figura 9-1A). En una neurona amielínica, un potencial de acción completo (de pico a pico) de 110 mV puede causar una despolarización de 15 mV a una distancia de 1 mm, pero sólo de 2 mV a una distancia de 2 mm.

Modelo general: flujo

Las corrientes locales fluyen debido a la presencia de un gradiente del potencial eléctrico. La resistencia a lo largo de cada pieza del circuito determina la magnitud de la corriente que fluye. La ecuación que describe este fenómeno, la ley de Ohm, es idéntica en forma a la ecuación que describe el flujo sanguíneo en la circulación.

Factores que afectan la conducción electrotonica. La conducción electrotonica se determina a partir de cuatro factores físicos: 1) la resistencia axoplásmica (R_i) que ofrece el axoplasma al flujo de la corriente axoplásmica; mientras más delgado es el axón, mayor es la resistencia axoplásmica y más débil es la conducción electrotonica. 2) La resistencia (R_o) que ofrece el líquido extracelular a la corriente longitudinal externa; mientras mayor sea esta resistencia, más débil es la conducción electrotonica; la R_o suele mantenerse constante. 3) La resistencia (R_m) que ofrece la membrana a la corriente transmembrana; cuando la R_m es alta (compárense las imágenes izquierda y derecha de la figura 9-1B), la corriente de membrana cae, lo que desencadena una corriente axoplásmica más intensa y una conducción electrotonica más fuerte. La R_m es alta cuando la membrana es gruesa, como en el segmento mielinizado de la neurona. 4) La capacitancia eléctrica (C_m) de la membrana; a mayor capacitancia de la membrana, más pobre la conduc-

ción electrotonica; un impulso eléctrico se conduce a partir de la inducción de un cambio de potencial en su área adyacente. Mientras mayor sea la capacitancia de una estructura, más se resiste a cualquier cambio de su potencial, si la capacitancia del área adyacente es mayor, se requiere más tiempo para inducir un cambio de potencial en esa región; por tanto, la conducción electrotonica pierde velocidad. La C_m es baja cuando la membrana es gruesa, como en el segmento mielinizado de la neurona.

Propagación del potencial de acción

Las corrientes locales que derivan de un potencial de acción se distribuyen hacia el área de la membrana adyacente y la despolarizan hasta el nivel umbral, con lo que desencadenan otro potencial de acción, así el proceso continúa. Existen dos componentes esenciales para la propagación del potencial de acción: 1) el flujo de las corrientes locales, que despolarizan la membrana adyacente, y se llama **componente conductivo** de la propagación del impulso. Esta conducción electrotonica de la despolarización de la membrana se relaciona con una disminución progresiva de la magnitud de la despolarización. 2) El desencadenamiento de un potencial de acción en la membrana adyacente se denomina **componente regenerativo** de la propagación del impulso; el potencial de acción nuevo despolariza la membrana hasta el máximo y por ello restaura la magnitud original de la despolarización, de 110 mV de pico a pico.

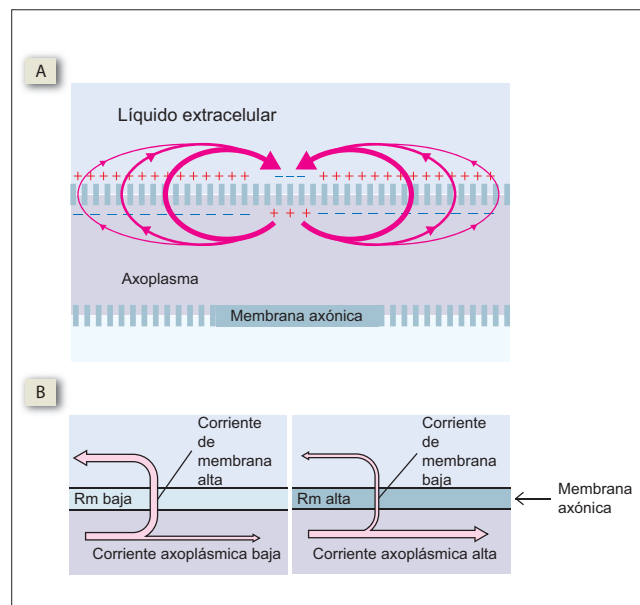


Figura 9-1. **A**) En una membrana amielínica, las corrientes locales se hacen menores al aumentar la distancia (el grosor de la flecha es proporcional a la magnitud de la corriente) debido a la resistencia axoplásmica alta (R_i), la resistencia de membrana baja (R_m) y la capacitancia de membrana alta (C_m). Una C_m alta se muestra mediante la distribución densa de la carga de la membrana. **B**) Resistencia y corrientes de membrana. Cuando la resistencia de la membrana (R_m) es baja (izquierda), la corriente de membrana es alta. Cuando la resistencia de la membrana es alta (derecha), la corriente de membrana disminuye y la corriente axoplásmica aumenta (las corrientes son proporcionales al grosor de las flechas).

Sin el componente conductivo, un potencial de acción no puede propagarse. Sin el componente regenerativo, un potencial de acción puede ser conducido sólo a una distancia limitada, más allá de la cual desaparece. Antes de que las corrientes locales desaparezcan por completo, debe generarse un potencial de acción fresco para que ocurra una propagación continua. El componente conductivo es muy rápido y depende de las características eléctricas (las propiedades de cable) de la membrana. El componente regenerativo es más lento.

Velocidad de conducción nerviosa

La velocidad de conducción nerviosa puede ser modificada por factores que influyen sobre la conducción electrotonica (componente conductivo), el potencial de acción (componente regenerativo) o ambos.

Diámetro del axón. Un axón con un diámetro mayor facilita el paso de la corriente axoplásmica debido a que la resistencia de un conductor guarda relación inversa con su área de corte transversal. Cuando la conducción electrotonica es intensa y la membrana adyacente se despolariza hasta el nivel de disparo con más rapidez, la velocidad de conducción se incrementa. En una fibra amielínica, la velocidad de propagación es directamente proporcional a la raíz cuadrada del diámetro de la fibra (D).

$$\text{Velocidad de conducción} \propto \sqrt{D}$$

Temperatura. Cuando la temperatura disminuye, la duración del potencial de acción (en especial la espiga) se incrementa en forma marcada. Esto aumenta el retraso de conducción que genera el potencial de acción, y por eso reduce la velocidad de conducción.

Potencial de membrana en reposo (PMR). Cuando la membrana se encuentra hiperpolarizada, ocurren dos fenómenos: se acelera la conducción electrotonica, pero se reduce la velocidad de generación del potencial de acción debido a que se requiere un tiempo mayor para que se despolarice hasta alcanzar su potencial umbral. El efecto que esto tiene sobre la velocidad de conducción es variable, pero suele reducirla. El siguiente ejemplo debe aclarar lo anterior.

Supóngase que una membrana tiene un PMR de -80 mV, y que parte de ella se despolariza hasta $+40$ mV durante un potencial de acción. La diferencia de potencial entre las

regiones despolarizada y repolarizada es de 120 mV. Sin embargo, el PMR es de -100 mV y se despolariza hasta $+40$ mV, la diferencia de potencial entre las áreas despolarizada y repolarizada es de 140 mV. Esta diferencia mayor del potencial produce corrientes locales más intensas, cuyo resultado es una conducción electrotonica más rápida. Sin embargo, la hiperpolarización suele asociarse a una disminución de la despolarización máxima. En ese caso, no existe aumento de la conducción electrotonica. Además, la membrana hiperpolarizada requiere más tiempo para alcanzar el nivel de disparo y por tanto reduce la velocidad del componente de regeneración.

Por otra parte, cuando el PMR es menos negativo, disminuye la velocidad tanto de la conducción electrotonica como de la generación del potencial de acción. Esto ocurre debido a que la despolarización persistente causa la inactivación de muchos canales de Na^+ . El resultado es que la espiga que se genera tiene punta roma y es más ancha.

Nivel de disparo (potencial umbral). Si el potencial umbral es bajo, entonces un potencial de acción puede desencadenar otro a una distancia mayor, donde las corrientes locales son bajas. Así, la velocidad de conducción se incrementa. El potencial umbral disminuye en forma efectiva cuando disminuye la concentración de iones bivalentes (en particular, Ca^{2+}) en el líquido extracelular.

Mielinización y conducción saltatoria

La mielinización acelera la conducción al influir sobre el componente conductivo como en el regenerativo.

Efecto sobre el componente conductivo. La mielinización incrementa la resistencia de la membrana y disminuye la capacitancia de la membrana (figura 9-2). El aumento de la resistencia de la membrana reduce la corriente transmembrana e incrementa la corriente axoplásmica; por tanto, la constante de espacio de la membrana se incrementa (véase más adelante). La disminución de la capacitancia de la membrana reduce la constante de tiempo de la membrana (véase más adelante). Juntas, estas propiedades aseguran que la despolarización que se produce en un nodo presenta conducción electrotonica rápida y adecuada a través de los segmentos mielínicos y desencadena potenciales de acción a varios nodos de distancia. Esto se denomina **conducción saltatoria** (del latín, *saltere*, "saltar"). En una neurona mielínica, la velocidad de conducción guarda proporción directa con el diámetro de la fibra (figura 9-3).

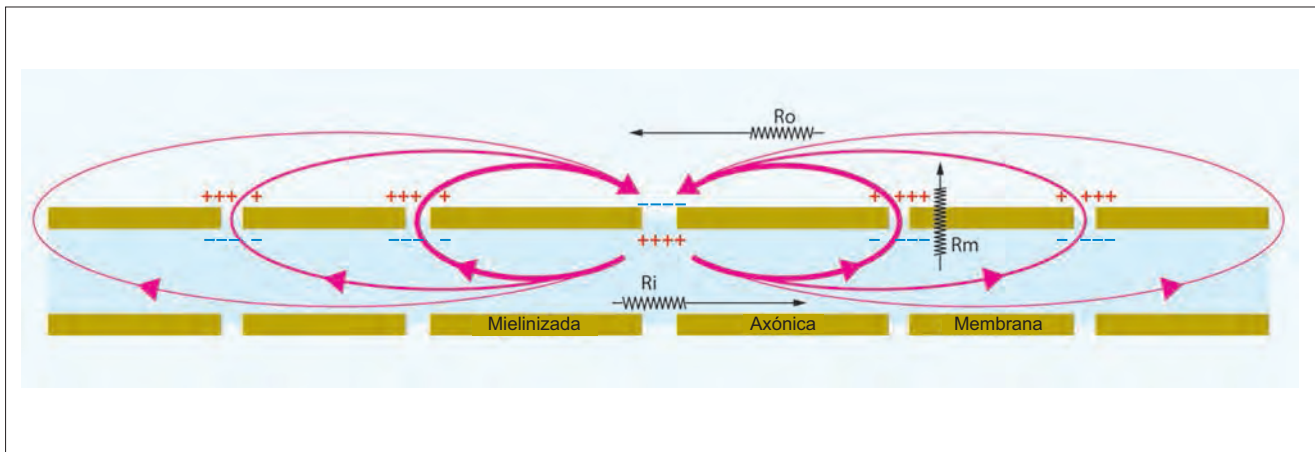


Figura 9-2. En el axón mielínico, las corrientes locales se desplazan a distancias largas. La membrana mielinizada no permite el paso de corriente a través de ella debido a su resistencia de membrana alta (R_m). De igual manera, la mielinización disminuye la capacitancia de la membrana (C_m), que se muestra como cargas espaciadas escasas sobre la membrana.

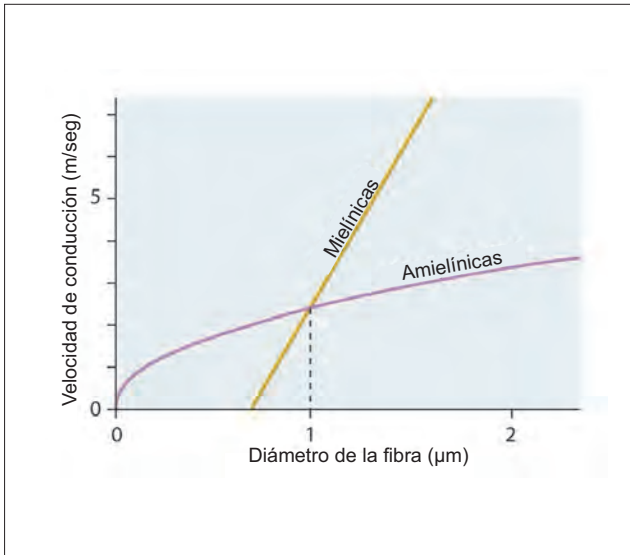


Figura 9-3. Relación del diámetro de la fibra con la velocidad de conducción. Para un mismo diámetro de fibra, las neuronas mielínicas conducen con más rapidez sólo cuando su grosor supera 1 μm . (Reproducida y adaptada con autorización de Rushton WAH. *A Theory of the effects of fiber size in medullated nerve.* J Physiol [Lond] 1951;115:116.)

Velocidad de conducción \propto diámetro del axón

Efecto sobre el componente regenerativo. Debido a la permeabilidad pobre al potasio (K^+), el potencial en reposo en el segmento mielinizado es de sólo -3 a -6 mV, y no se genera algún potencial de acción en la membrana de ese segmento del axón. Los potenciales de acción se generan sólo en los nodos amielínicos, que se encuentran separados entre 0.2 y 1 mm. Un número más bajo de potenciales de acción significa un retraso menor para la conducción: existe una velocidad de conducción más alta.

A pesar de esto, los axones amielínicos con diámetro menor de 1 μm tienen velocidades de conducción que son mayores que las de los axones mielínicos del mismo diámetro (figura 9-3). Una razón es la siguiente: el diámetro total de un axón mielínico corresponde a la suma del diámetro del axón y el grosor de su capa de mielina. Para cierto diámetro total de un axón mielínico, mayor el grosor de la capa de mielina y menor el diámetro del axón. Si bien una capa gruesa de mielina aceleraría la conducción, un axón delgado reduciría su velocidad. Para diámetros menores de 1 μm , incluso una capa delgada de mielina podría reducir el diámetro del axón hasta el punto en que la resistencia axoplásmica se incrementara en forma tremenda, y la velocidad de conducción se reduce en forma marcada.

Falla de la conducción nerviosa

En una neurona mielínica, un potencial de acción tiene conducción electrotonica por distancias grandes antes de desencadenar un potencial de acción nuevo. Aunque este mecanismo incrementa la velocidad de propagación, también implica el riesgo de que la conducción falle. La falla para la conducción se presenta si: 1) la conducción electrotonica es tan débil que desaparece por completo antes de alcanzar el nodo siguiente; o 2) la conducción electrotonica es tan lenta que el potencial de acción original termina (se recupera el PMR) antes de que las corrientes locales puedan alcanzar el

nodo siguiente. Por lo general, este riesgo es casi nulo debido a que en una neurona mielínica la conducción electrotonica que deriva de un potencial de acción (1) tiene fuerza suficiente para desencadenar un potencial de acción nuevo a más de 10 nodos de distancia (no sólo en el nodo contiguo), y (2) tiene velocidad suficiente para que el impulso viaje 10 nodos antes de que el potencial de acción original alcance su pico máximo.

Constantes de espacio y tiempo. Para lograr una conducción nerviosa rápida y segura, se requiere una conducción electrotonica intensa. La conducción electrotonica intensa ocurre cuando: 1) la resistencia axoplásmica (R_i) es baja; 2) la resistencia longitudinal externa (R_o) es baja; 3) la resistencia de la membrana (R_m) es alta; y 4) la capacitancia de la membrana (C_m) es baja. A partir de las propiedades de cable mencionadas, pueden calcularse dos indicadores de la conducción electrotonica: la constante de espacio y la constante de tiempo de la membrana nerviosa.

La **constante de espacio** (λ) de la membrana indica hasta qué distancia tendrá conducción electrotonica un cambio del potencial de membrana. Es la distancia a la que se conduce un potencial a lo largo de la membrana antes de reducirse hasta 37% de su amplitud original. La constante de espacio es de 0.5 mm para los nervios que carecen de mielina y de 3 mm para las neuronas mielínicas. Mientras más alta es la constante de espacio, mayor es la distancia a la que fluyen las corrientes (figura 9-4A). Se obtiene mediante la fórmula (9.1):

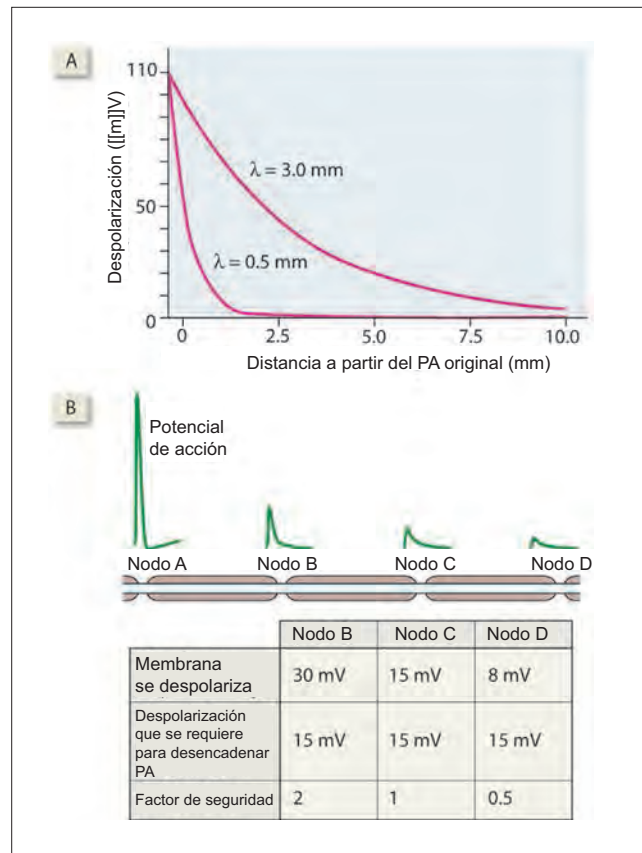


Figura 9-4. A) Efecto de la constante de espacio de la membrana sobre la diseminación de cualquier PA. En una membrana con constante de espacio baja, cualquier potencial de despolarización desaparece a poca distancia. B) Factor de seguridad en la conducción nerviosa. El PA en el nodo A desencadena otros PA en los nodos B y C, pero no en el D.

$$\lambda = \sqrt{\frac{R_m}{R_o + R_i}} \quad (9.1)$$

Un axón grande tiene una R_i baja, y su mielinización incrementa la R_m . Así, un axón mielínico grande tiene una constante de espacio alta.

La **constante de tiempo** τ de una membrana indica qué tan rápido ocurrirá la conducción electrotonica. Es el tiempo que requiere un estímulo potencial para elevar el potencial de la membrana hasta 63% de su propia intensidad. Si la constante de tiempo es mayor, más lento será el flujo de las corrientes. Se calcula con la fórmula:

$$\tau = R_m \times C_m \quad (9.2)$$

Un axón mielínico tiene capacitancia baja. De esta manera, su constante de tiempo es baja y su velocidad de conducción, alta. Por el contrario, la membrana del músculo tiene capacitancia alta. Así, su constante de tiempo es alta y su velocidad de conducción es baja.

Factor de seguridad. Para que se desencadene un potencial de acción, la membrana necesita despolarizarse 15 mV, desde -70 mV (el PMR) hasta -55 mV (el nivel de disparo). Así, una despolarización electrotonica de 15 mV es la mínima necesaria para que se propague un impulso nervioso. La figura 9-4B muestra un potencial de acción en el nodo A y la despolarización que produce en los nodos B (30 mV), C (15 mV) y D (8 mV). De esta manera, se desencadena un potencial de acción en los nodos B y C, pero no en el D.

La proporción entre la despolarización de la membrana que ocurre en un nodo y la despolarización de membrana que se requiere para que se desencadene un potencial de acción se denomina **factor de seguridad de la conducción nerviosa**.

$$\text{Factor de seguridad} = \frac{\text{despolarización de membrana en un nodo}}{\text{despolarización que se requiere para desencadenar un potencial de acción}} \quad (9.3)$$

La conducción a través del nodo sólo ocurre si el factor de seguridad es > 1 . Si el factor de seguridad es < 1 , se presenta falla de la conducción. Si el factor de seguridad es mayor, más cierta (o segura) es la conducción de un impulso nervioso a través del nodo. En el ejemplo que se presenta, los factores de seguridad en los nodos B, C y D son 2, 1 y 0.5, respectivamente.

Factores que producen falla de la conducción

Existen varios factores que bloquean la conducción nerviosa. Algunos están implicados en trastornos de la con-

Cuadro 9-1. Susceptibilidad de las fibras con distintos diámetros (A, B y C; véase el cuadro 9-2) a los anestésicos locales, la presión y la hipoxia

Susceptibilidad a	Susceptibilidad máxima	Susceptibilidad intermedia	Susceptibilidad mínima
Anestésicos locales	C	B	A
Presión	A	B	C
Hipoxia	B	A	C

Cuadro 9-2. Clasificación de las fibras nerviosas con base en su diámetro y velocidad de conducción

	Función	Diámetro de la fibra (μm)	Velocidad de conducción* (mseg)	Duración de la espiga (m/seg)
A α	Motora somática, propiocepción	12 a 20	100	0.5
A β	Tacto, presión	5 a 12	60	0.5
A γ	Motora intrafusal	3 a 6	40	0.5
A δ	Dolor, temperatura, tacto	2 a 5	20	0.5
B	Autónomas preganglionares (mielinización fina)	< 2	10	1.0
C	Autónomas posganglionares, dolor, temperatura (todas amielínicas)	< 1	2	2.0

*Intervalo: $\pm 20\%$.

ducción nerviosa, otros se aprovechan con fines terapéuticos, como los anestésicos. Las fibras nerviosas de distintos diámetros difieren en su susceptibilidad al bloqueo de conducción por diversos factores (cuadro 9-1). La clasificación de las fibras nerviosas en los tipos A, B y C de acuerdo con sus diámetros, se muestra en el cuadro 9-2.

Los **anestésicos locales** se unen a los canales de Na^+ y los bloquean. El bloqueo de los canales de Na^+ inhibe los potenciales de acción. Los axones mielínicos tienen una densidad alta de canales de Na^+ en los nodos (cuadro 9-3). En concentraciones terapéuticas, los anestésicos locales no pueden bloquear todos los canales de Na^+ en un nodo; por tanto, los nervios mielínicos son menos sensibles a los anestésicos locales. Por otro lado, los axones amielínicos tienen una densidad mucho más baja de canales de Na^+ , y por ello son mucho más sensibles a los anestésicos locales.

La **presión** comprime los axones y reduce su diámetro, a consecuencia de lo cual ocurre incremento de la resistencia axoplásmica. La presión sobre los axones altera así la conducción electrotonica. El efecto de la presión sobre la conducción nerviosa explica la neuropraxia (la falla temporal de la función nerviosa, la conducción por efecto de la presión o el daño estructural de la célula afectada). Las neuronas mielínicas grandes (tipo A), que dependen de la conducción electrotonica eficiente a través del axoplasma, son las que se afectan

Cuadro 9-3. Densidad de los canales en distintas partes de la neurona

Sitio	Canales/ μm^3
Soma	50 a 75
Segmento inicial	250 a 500
Segmento mielinizado del axón	< 25
Nodo de Ranvier	2 000 a 12 000
Axón amielínico	100
Terminal axónica	25 a 75

más por la acción de la presión, le siguen las neuronas más pequeñas (tipos B y C).

Hipoxia. Las células más pequeñas requieren menos oxígeno. Por tanto, las fibras C más pequeñas son las menos susceptibles al daño hipóxico. Sin embargo, las neuronas tipo A de mayor tamaño no son muy susceptibles a la hipoxia. La hipoxia reduce la actividad de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$, que es necesaria para restaurar las concentraciones intracelulares de iones después de que una neurona conduce varios potenciales de acción. Este requerimiento de oxígeno para restauración es bajo en las neuronas mielínicas grandes, en que los potenciales de acción se generan sólo en los nodos. Así, resulta que las fibras tipo B son las más susceptibles a la hipoxia, seguidas por las fibras A y C.

Desmielinización. Un axón desmielinizado (que puede identificarse en muchas condiciones neurológicas distintas) no es lo mismo que un axón amielínico. Al igual que el axón amielínico, el axón desmielinizado tiene una conducción electrofisiológica deficiente. Sin embargo, a diferencia del axón amielínico, el desmielinizado no cuenta con un número suficiente de canales de sodio dependientes de voltaje sobre su segmento internodal y por ello es incapaz de generar potenciales en puntos cercanos que permitan una propagación segura de los impulsos. De esta manera, en una neurona desmielinizada, un potencial de acción muchas veces no

puede establecer la conducción electrofisiológica entre un nodo y otro. En resumen, el factor de seguridad de la conducción nerviosa en un axón desmielinizado es bajo.

La elevación de la temperatura, como la que ocurre en la fiebre, predispone a la falla para la conducción en el axón desmielinizado. El aumento de la temperatura disminuye tanto la duración de la espiga como su amplitud (véase figura 7-2). La disminución de la duración de la espiga acelera la conducción, no obstante la reducción de su amplitud reduce el factor de seguridad para la conducción. En un axón normal, el factor de seguridad es bastante alto. De esta manera, la reducción del factor de seguridad no produce falla de la conducción; más bien, la conducción se vuelve más rápida por la duración menor del potencial de acción. En un axón desmielinizado, el factor de seguridad es muy bajo, y cualquier reducción adicional puede desencadenar falla para la conducción.

Conducción efáptica

Efapsis significa "sinapsis falsa", y hace referencia a las interacciones que se generan entre un nervio y otro por efecto del acoplamiento eléctrico entre neuronas o axones adyacentes. La conducción efáptica es inusual en el siste-

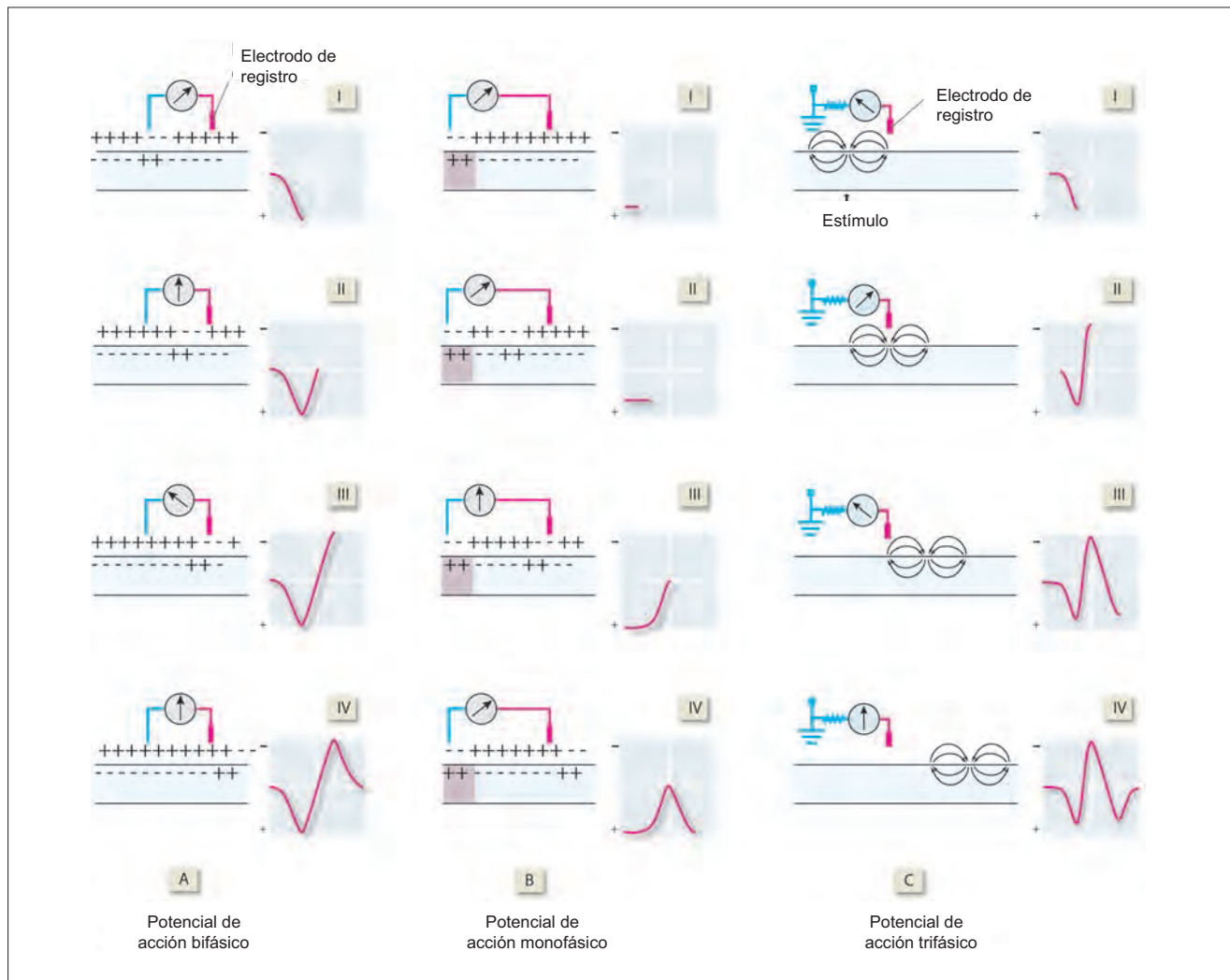


Figura 9-5. Registro extracelular del potencial de acción. A) Potencial de acción bifásico registrado con electrodos colocados sobre el nervio o el músculo. B) Potencial de acción monofásico registrado cuando un electrodo se coloca sobre una zona de tejido triturado. C) Potencial de acción trifásico registrado con electrodos ubicados en el líquido extracelular, y no en el tejido.

ma nervioso normal, no obstante, existen datos que sugieren que si ocurre acoplamiento eléctrico en el sistema nervioso dañado.

A pesar de esto, la interacción efáptica es la regla entre las células del músculo cardíaco y las células de músculo liso de una misma unidad que cuentan con uniones comunicantes entre células adyacentes. Para que la excitación eléctrica se disemine de una célula a otra, la corriente local debe ser capaz de completar su circuito a través de la célula adyacente. Esto hace necesario un puente con resistencia baja, que permita que la corriente longitudinal interna fluya con facilidad de una neurona a otra. Este tipo de puentes con resistencia baja lo proveen las uniones en brecha (también llamadas **sinapsis eléctricas**) entre neuronas adyacentes.

Modelo general: comunicaciones

El acoplamiento eléctrico entre células provee otro mecanismo por el cual puede distribuirse la información a través de un tejido u órgano. Debido a que las señales eléctricas se propagan a gran velocidad, hacen posible la respuesta coordinada de gran número de células.

Conducción del potencial de acción en las células musculares

La conducción del potencial de acción en las células musculares ocurre por el mismo mecanismo que se describe para los axones amielínicos. Si bien la velocidad de conducción es más baja en las células musculares que en los axones mielínicos, tienen velocidad suficiente para asegurar que todas las partes de la célula muscular se contraerán al mismo tiempo (véase capítulo 14).

Electroneurografía

Cuantificación de la velocidad de conducción nerviosa

Potencial de acción compuesto. Un nervio periférico está constituido por muchos axones con velocidades de conducción distintas. Cuando un tronco nervioso se excita por efecto de un estímulo con intensidad umbral, todos los axones se excitan. Un registro monofásico que se obtiene sobre una superficie del nervio ubicada a cierta distancia (un registro extracelular) muestra picos múltiples, cada uno corresponde a los potenciales de acción de grupos de axones con velocidades de conducción similares (figura 9-5). Un registro que se obtiene de esta manera se denomina **potencial de acción compuesto** (figura 9-6).

Supóngase que el intervalo temporal que transcurre entre el estímulo y la aparición del primer pico ($A\alpha$) es t_1 . Si la distancia entre los electrodos de estimulación y de registro es d_1 , la velocidad de conducción (V_1) de la fibra nerviosa a la que representa ese pico ($A\alpha$) se obtiene con la fórmula:

$$V_1 = d_1 / t_1 \quad (9.4)$$

De manera similar, la velocidad de conducción (V_2) de $A\beta$ corresponde a d_2/t_2 , y así, sucesivamente. Las velocidades de conducción en neonatos y lactantes son apenas de la mitad de las que se observan en adultos, y alcanzan estas últimas cifras entre los 5 y 8 años. Entre los 20 y 55 años, declinan 1 m/seg por cada década, y a partir de entonces, a

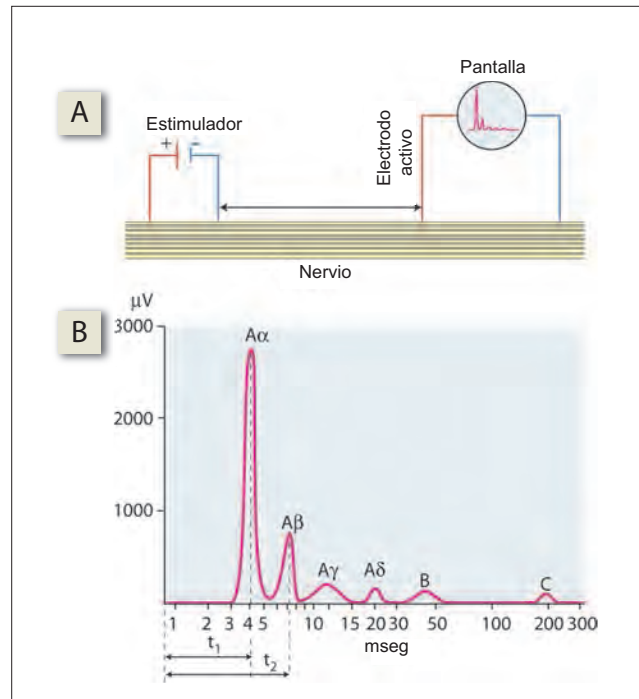


Figura 9-6. A) Método de registro de un potencial de acción compuesto. B) Potencial de acción compuesto en un nervio mixto. La secuencia de picos que aparece de izquierda a derecha refleja un espectro de diámetros axónicos (y mielinización), y de velocidades de conducción (osciloscopio de rayos catódicos [CRO, por sus siglas en inglés]).

3 m/seg por década. Las fibras nerviosas se clasifican con base en su velocidad de conducción (cuadro 9-2).

Electromiografía

La electromiografía (EMG) es el registro de la actividad eléctrica del músculo mediante el uso de electrodos de superficie que se colocan sobre el mismo o, con más frecuencia, electrodos de aguja que se insertan en él. Un electrodo de aguja consiste en una cánula aguzada de acero a través de la cual pasa a un alambre fino de plata, acero o platino con aislamiento, excepto en su punta. Se registra la diferencia de potencial que existe entre la superficie externa de la cánula y el alambre interior, y el paciente se conecta a tierra mediante un electrodo de superficie independiente. La derivación de tierra se conecta a la misma extremidad que el músculo que va a examinarse.

El protocolo estándar para el registro de EMG es el siguiente: 1) el electrodo se inserta al interior del músculo mientras éste se encuentra relajado, y se observa la **actividad de inserción**. 2) El músculo se explora de manera sistemática con el electrodo para detectar la presencia de actividad espontánea; que por lo general, no existe. 3) A partir de ese momento, se solicita al paciente que contraiga de manera voluntaria los músculos, y se registran los potenciales de unidad motora en diferentes sitios del músculo y con diversos grados de contracción. 4) Por último, se solicita al paciente que contraiga el músculo con fuerza máxima (contra resistencia) y se registra el patrón de interferencia.

Resumen

- El potencial de acción se propaga mediante diseminación electrotonica de la corriente y regeneración del potencial

de acción en cada segmento de membrana que se despolariza hasta el umbral. Un resultado es que la amplitud del potencial de acción es el mismo en cualquier punto de una célula excitable.

- La velocidad de conducción depende del diámetro del axón (o de la célula muscular) y de la presencia de mielina.
- El potencial de acción compuesto es un registro de superficie de la actividad eléctrica en un tejido (nervio o músculo).

Aplicación del conocimiento

9-1. Las velocidades de conducción nerviosa de la señorita Adams son normales. ¿Qué le dice este hallazgo respecto de las causas posibles de su problema? Explique su respuesta.

9-2. Los estudios de EMG del músculo deltoides de la señorita Adams mostraron una reducción marcada de la amplitud de la respuesta después de la estimulación repetida. ¿Qué le dice esto respecto del potencial de acción del músculo? Explique su respuesta.

10 Mecanismos sensitivos

Los potenciales de acción (PA) pueden generarse mediante la estimulación eléctrica directa de una neurona o una célula muscular. Como se analiza en el capítulo 11, una neurona que genera un PA puede inducir otro igual en otra célula susceptible a la excitación eléctrica, mediante transmisión química. Sin embargo, en las circunstancias normales, ¿cómo se **inician** los PA en el organismo?

Una respuesta sería que los receptores sensitivos (véase más adelante) que vigilan los medios externo e interno generan PA que se conducen hacia el sistema nervioso, donde originan distintas respuestas.

Transducción sensitiva

El término **receptor** hace referencia a dos tipos de estructuras en el organismo, es importante que no se confundan. Un **receptor sensitivo** es una neurona modificada o terminal nerviosa que codifica información y la envía al sistema nervioso. Un **receptor de unión a ligandos** es una molécula grande que existe en la membrana de la célula o dentro de ella, y que se une a ciertas moléculas específicas, con lo que inicia una cascada de reacciones bioquímicas.

Un receptor sensitivo sólo responde a un estímulo específico, que se denomina **estímulo adecuado**, y la mayor parte de los receptores sensitivos sólo cuentan con uno (figura 10-1). Los estímulos distintos al estímulo adecuado no generan reacción en el receptor. Sin embargo, si un estímulo tiene intensidad suficiente, puede hacer que varios receptores sensitivos respondan a él. Por ejemplo, los fotorreceptores responden a un golpe en la cabeza o el ojo, y producen un resplandor luminoso perceptible que se denomina **fosfeno**.

Existen dos clases de receptores sensitivos. Los exteroceptores responden a estímulos que derivan del mundo exterior, como luz, calor, sonido y tacto; los sentidos especiales (visión, audición, gusto, olfato, entre otros) proveen información sobre el ambiente exterior. Los interoreceptores responden a los estímulos que se generan en el cuerpo, y estos sistemas sensitivos viscerales permiten que el organismo mantenga un estado homeostático. Este capítulo se enfoca sólo en estos sistemas aferentes viscerales.



Figura 10-1. Los receptores sensitivos son neuronas especializadas que transforman algún estímulo (presión, temperatura, presencia de alguna molécula) en una señal bioeléctrica, el potencial generador. Los receptores son más sensibles a un estímulo específico (que con frecuencia se denomina estímulo adecuado), no obstante muchos de éstos pueden responder a cualquier estímulo si tiene intensidad suficiente.

Modelo general: homeostasis

El mantenimiento de la homeostasis por efecto de un sistema fisiológico requiere la presencia de un sensor, un receptor sensitivo, capaz de cuantificar la magnitud de un parámetro específico que ha de regularse. El cuadro 10-1 enlista algunos de los interoreceptores que participan en la homeostasis. Cada uno muestra el comportamiento que se describe más adelante.

Potencial generador

Cuando se aplica un estímulo adecuado, de manera característica, el receptor de la membrana se despolariza (no obstante existen algunos receptores que se hiperpolarizan). La magnitud de la despolarización es proporcional a la intensidad del estímulo y suele ser de varios milivoltios (figura 10-2). Este potencial se conoce como **potencial generador**. Éste es un potencial local que no se propaga de manera activa, pero que puede desencadenar un PA en otro sitio de la célula receptora o en la neurona que inerva a la célula receptora si (el potencial generador) tiene intensidad suficiente.

Los **mecanorreceptores** se estimulan cuando su membrana se deforma por presión o estiramiento, con lo que se abren los canales catiónicos sensibles al estiramiento que se ubican en la membrana; un tipo particular de mecanorreceptor es el **barorreceptor**, que responde a los cambios de la presión. En los **termorreceptores**, la actividad de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ es muy sensible a los cambios de la temperatura. Una reducción de la temperatura de un receptor de frío se relaciona con disminución de la actividad de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$, lo que genera despolarización de la membrana. El incremento de la temperatura de un receptor de calor, por otra parte, activa los canales de Na^+ sensibles a la temperatura, lo que desencadena despolarización de la membrana. Los **quimiorreceptores**, que responden a ciertas moléculas ("sustancias químicas"), y los **fotorreceptores** (que responden a los cuantos de luz) se encuentran acoplados a proteínas G y desencadenan una cascada intracelular de reacciones. Los **nociceptores** (que detectan el dolor) contienen ciertas proteínas en su membrana que transforman la energía térmica, mecánica o química en un potencial de despolarización. Una proteína de este tipo es el receptor de la capsaicina u otros vanilooides.

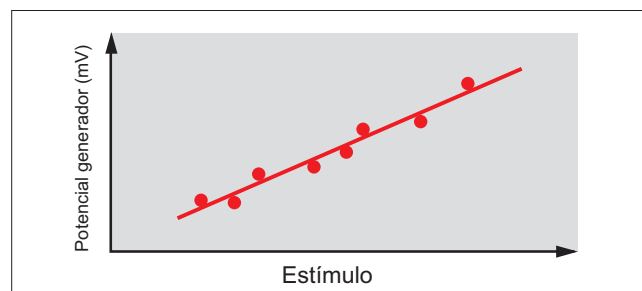


Figura 10-2. Lo más frecuente es que los receptores sensitivos se despolaricen cuando se les estimula, con lo que dan origen a un potencial generador. La amplitud del potencial generador es proporcional a la amplitud del estímulo.

Cuadro 10-1. Receptores sensitivos que vigilan el ambiente interno

Estímulo	Tipo de receptor sensitivo	Parámetro que se vigila
Presión mecánica	Barorreceptores	Presión arterial (véase capítulo 38)
Volumen	Receptores de volumen	Volumen auricular (véase capítulo 38)
Longitud	Receptores de estiramiento	Dimensión de la vía aérea (véase capítulo 49)
Temperatura	Termorreceptores	Temperatura hipotalámica (véase capítulo 43)
		Temperatura cutánea (véase capítulo 43)
Presión osmótica	Osmorreceptores	Osmolalidad de los fluidos corporales (véase capítulo 57)
Sustancias	Quimiorreceptores	Presión parcial química de oxígeno (véase capítulo 50)
		Presión parcial del dióxido de carbono (véase capítulo 50)

El potencial generador presenta diseminación electrofónica, y así decrece con rapidez en su recorrido. Sin embargo, si el potencial generador alcanza alguna región con excitabilidad eléctrica normal en la célula receptora, se produce un potencial de acción.

Codificación de la información en el estímulo

Los PA son fenómenos de todo o nada, y la codificación de la información sobre el estímulo no puede deberse a la variación de la amplitud del potencial de acción. Existen tres preguntas que deben formularse en torno al estímulo, y que de alguna manera debe codificar el receptor: 1) ¿Cuál es el estímulo adecuado? 2) ¿En qué sitio el estímulo adecuado está ocurriendo en el cuerpo? 3) ¿Qué tan intenso es el estímulo?

Codificación de la naturaleza del estímulo

Los receptores sensitivos responden a una variante específica de estímulo. Cada receptor se encuentra conectado a una vía neuronal que establece sinapsis con el circuito neural en un punto específico del sistema nervioso. De esta manera, un tren de impulsos generado por un potencial de acción que llegue a la corteza visual recibe una respuesta que corresponde a la detección de un estímulo visual, incluso si la excitación inicial en los receptores se derivara de la energía mecánica. Por tanto, es la especificidad de las conexiones del sistema nervioso la que reconoce al estímulo. Así, se hace referencia a la vía sensitiva como una **línea identificada**.

Codificación de la ubicación del estímulo

Algunos receptores se localizan sobre una estructura superficial (la piel, retina en el ojo), y la ubicación del estímulo en esa superficie constituye un aspecto de la información que tiene importancia vital. En este caso, también son las conexiones del sistema nervioso las que

proveen la especificación de los receptores que se estimulan. La localización de un estímulo que se aplica sobre el pulgar derecho se define en función de la vía nerviosa específica que se activa.

De la misma manera, los receptores que se distribuyen en las vísceras se conectan con vías nerviosas específicas. Así, los barorreceptores carotídeos (que detectan la presión sanguínea que existe en el seno carotídeo) envían una señal nerviosa hacia el centro de control cardiovascular en el bulbo raquídeo, y se interpreta que la actividad nerviosa que se transmite a lo largo de esa vía proviene de ese sitio.

De esta manera, la localización de un estímulo se encuentra codificada por la línea identificada específica que conduce a las señales nerviosas desde el receptor hasta el SNC.

Codificación de la intensidad del estímulo

La intensidad de un estímulo se codifica de dos maneras distintas: la codificación de frecuencia y la codificación de población. Ambos esquemas de codificación se utilizan en todos los casos.

En la **codificación de frecuencia**, la frecuencia con que se producen potenciales de acción es proporcional a la magnitud del potencial generador que, a su vez, es proporcional a la magnitud del estímulo que afecta al receptor (figura 10-3). Algunos receptores también señalan la velocidad de cambio de la magnitud del estímulo, de tal manera que una misma magnitud del estímulo genera una frecuencia de disparo distinta, que depende de si en ese momento el estímulo va en aumento o decremento.

En la **codificación de población**, la intensidad de un estímulo también determina el número de receptores sensitivos que se estimulan. Un estímulo intenso estimula muchos receptores, en tanto un estímulo umbral podría excitar tan sólo un receptor. Los receptores sensitivos con umbrales más bajos se reclutan primero. El número de unidades sensitivas que se estimula proporcionalmente al cerebro la información relativa a la intensidad del estímulo.

Adaptación del receptor

Cuando se aplica un estímulo constante sobre un receptor, la frecuencia con que se generan los potenciales de acción puede declinar en forma gradual (figura 10-4). Esta declinación gradual de la respuesta del receptor a un estímulo se denomina **adaptación del receptor**, y explica la razón por la cual muchos estímulos, si se encuentran presentes en forma continua, tienden a percibirse con menor intensidad. Algunos receptores, entre los que resaltan nociceptores, receptores vestibulares y husos musculares, no muestran adaptación.

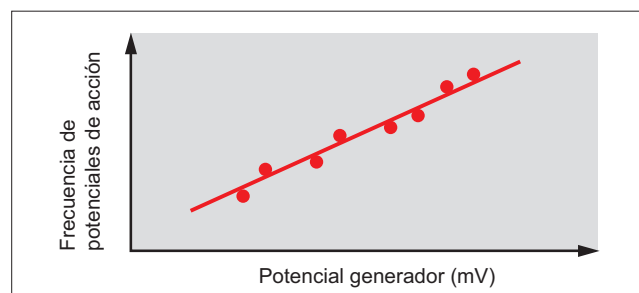


Figura 10-3. Si el potencial generador despolariza a la membrana sensible a la excitación eléctrica hasta su nivel umbral, el receptor dispara un potencial de acción. Mientras más intenso es un potencial generador, más rápida es la frecuencia de disparo de los potenciales de acción.

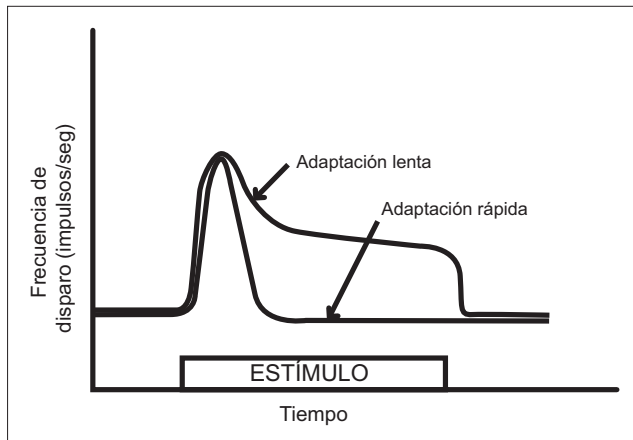


Figura 10-4. Si el potencial generador despolariza a la membrana sensible a la excitación eléctrica hasta su nivel umbral, el receptor dispara un potencial de acción. Mientras más intenso es un potencial generador, más rápida es la frecuencia de disparo de los potenciales de acción.

La adaptación puede ser lenta o rápida. La **adaptación lenta** deriva de la inactivación de los canales de Na^+ y calcio (Ca^{2+}), o de la activación de los canales de K^+ dependientes de Ca^{2+} . En cualquiera de los casos, la modificación del potencial de la membrana dificulta la generación de PA. La **adaptación rápida** ocurre cuando, como en el caso del corpúsculo de Pacini (un tipo de receptor de tacto ubicado en la piel), la estructura del receptor descarta el componente constante. Cuando se aplica presión sobre un corpúsculo de Pacini, ésta gene-

ra deformación sobre todas sus capas concéntricas y deforma la terminación nerviosa que se ubica en el centro. Sin embargo, las capas internas recuperan en forma paulatina su posición original, lo que alivia la presión sobre la terminal nerviosa, a pesar de que las capas externas permanecen deformadas.

Resumen

- La transducción es la transformación de un estímulo físico o químico en una señal eléctrica que da origen a un tren de potenciales de acción.
- Debido a que el potencial de acción es un fenómeno de todo o nada, la magnitud de un estímulo sólo puede codificarse por efecto de la frecuencia de disparo de la vía sensitiva.
- En muchos sistemas sensitivos, la estimulación persistente de un receptor genera la disminución de la magnitud de la respuesta, fenómeno que se denomina **adaptación**.

Aplicación del conocimiento

10-1. La conducción de las fibras sensitivas del nervio cubital de la señorita Adams parece ser normal en respuesta a la estimulación eléctrica. ¿Puede concluir que la función de los receptores sensitivos relacionados también es normal? Explique su respuesta.

11 Transmisión en uniones neuromusculares y sinapsis

Un potencial de acción (PA) no se conduce de una célula a otra a menos que existan vías con resistencia eléctrica baja que las conecten. Si bien existen uniones en brecha entre las células del músculo cardíaco y algunas células del músculo liso (véanse capítulos 18 y 19), no existen en el músculo esquelético o las neuronas. De esta manera, se requieren mecanismos especiales para que el impulso pase de una neurona a otra (transmisión sináptica) o de una neurona a una célula del músculo esquelético (transmisión neuromuscular). Los mecanismos de transmisión sináptica y transmisión neuromuscular son bastante similares, no obstante la transmisión en la unión neuromuscular es más simple. La estructura de la unión neuromuscular se ilustra en la figura 13-8.

Transmisión neuromuscular

Los pasos para la transmisión neuromuscular (figura 11-1A) pueden resumirse como sigue: 1) un PA se conduce a lo largo de un axón motor hasta la terminal axónica de la placa motora. 2) La despolarización de los botones terminales abre los canales de calcio (Ca^{2+}) controlados por voltaje que se ubican en su membrana. El Ca^{2+} se desplaza hacia el interior de la terminal axónica siguiendo un gradiente electroquímico. 3) La concentración alta de Ca^{2+} dentro del

botón terminal desencadena la exocitosis de las vesículas sinápticas que contienen el transmisor acetilcolina (ACh) hacia la hendidura mioneural. 4) La ACh que se libera de las vesículas sinápticas difunde a través de la hendidura mioneural y se une a receptores específicos en la membrana de la placa motora. 5) La unión de la ACh a su receptor incrementa la conductancia de la membrana de la placa motora al Na^+ y K^+ , lo que genera una despolarización transitoria de esa membrana. Esta despolarización se denomina **potencial de la placa motora terminal (PPM)**. 6) El PPM es transitorio debido a que la ACh se hidroliza con rapidez en colina y acetato, por la acción de la enzima acetilcolinesterasa (AChE). La AChE se encuentra en concentración alta en la hendidura mioneural. 7) La membrana de la placa motora no puede generar PA; sin embargo, el PPM despolariza la membrana adyacente del músculo mediante conducción electrotonica. Cuando la despolarización excede el umbral, se desencadena un PA en la membrana muscular adyacente.

Modelo general: comunicaciones

El mecanismo de transmisión química que tiene lugar en la unión neuromuscular y las sinapsis es un ejemplo de la manera en que las células se comunican entre sí. Guarda algunas similitudes importantes con uno de los mecanismos que utiliza el sistema endocrino para comunicarse con células blanco distantes; una sustancia química específica (un transmisor u hormona) se une a un receptor específico de la membrana y desencadena una respuesta en la célula. Las vías de señalización intracelular que se activan en los tractos nerviosos son en esencia iguales a las que utilizan los mecanismos endocrinos.

Acetilcolina como neurotransmisor

Síntesis de acetilcolina. La ACh se sintetiza en el citosol de la terminal del nervio motor en presencia de la enzima O-acetiltransferasa de la colina.



Las neuronas no pueden sintetizar colina, que se obtiene a partir de la dieta. Una cantidad importante de colina se captura a partir de la hendidura mioneural, y se introduce a la terminal nerviosa mediante transporte activo secundario acoplado al Na^+ . Después de la síntesis, la ACh se incorpora a las vesículas sinápticas. Las vesículas sinápticas vacías se originan en el soma y se transportan en dirección distal por efecto del flujo axoplásmico. Algunas se forman en el axón, y otras se integran en el mismo botón terminal.

Liberación de acetilcolina. La ACh se libera hacia el espacio mioneural mediante la exocitosis de las vesículas sinápticas. La exocitosis se desencadena ante el incremento de Ca^{2+} en el botón terminal. La liberación de ACh ocurre en *quantum* o paquetes. Cada cuanto corresponde al contenido de una vesícula sináptica –10 000 moléculas de ACh.

Inactivación de acetilcolina. La ACh se distribuye a partir del sitio en que se libera mediante difusión. Más impor-

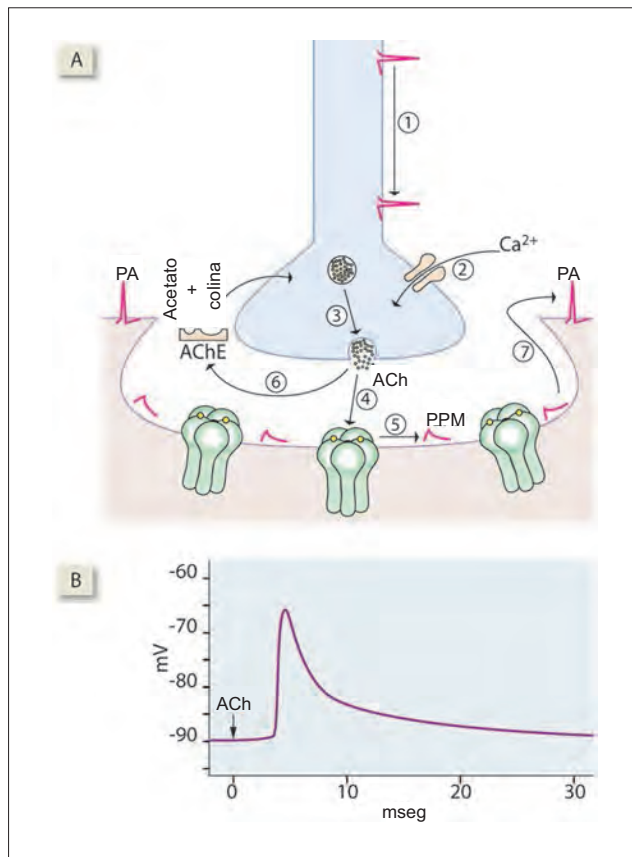


Figura 11-1. A) Pasos principales para la transmisión neuromuscular (véase el texto). B) Potencial de la placa motora terminal (PPM, con amplitud –es decir, despolarización– de 25 mV). PA, potencial de acción.

tante aún, se hidroliza en acetato y colina por la acción de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), que se ubica en la lámina basal. La colina se extrae de la hendidura sináptica y se reutiliza para la síntesis de ACh.

Receptores de acetilcolina. La ACh debe recorrer 1 μm para alcanzar la placa terminal, y lo hace en menos de 1 mseg. La ACh se une a los receptores de ACh que se ubican sobre los canales catiónicos controlados por ACh, que se encuentran en la membrana de la placa motora. Este enlace tiene duración corta debido a que al mismo tiempo que disminuye la concentración de ACh en la hendidura, el transmisor se disocia con rapidez de su receptor siguiendo las leyes cinéticas de la química. La ACh libre se degrada por vía enzimática, por la acción de la (AChE). La formación de un complejo ACh-receptor abre los canales tanto de Na^+ como K^+ , y como resultado de la membrana de la placa motora se despolariza. De acuerdo con la ecuación de Goldman, el potencial de membrana (V_m) se calcula con la fórmula:

$$V_m = 61 \log \frac{P_K[K_0] + P_{Na}[Na_0] + P_{Cl}[Cl_i]}{P_K[K_i] + P_{Na}[Na_i] + P_{Cl}[Cl_0]} \quad (11.1)$$

Si se asume que $P_K = P_{Na}$, y se ignora a P_{Cl} (debido a que tanto P_K como P_{Na} se incrementan en forma marcada en contraste con P_{Cl}), la fórmula se reduce a:

$$V_m = 61 \log \frac{[K_0] + [Na_0]}{[K_i] + [Na_i]} \quad (11.2)$$

o (véase en el cuadro 6-2 las concentraciones de los iones que participan)

$$V_m = 61 \log \frac{5 + 140}{150 + 10} \quad (11.3)$$

$$= -2.6\text{mV}$$

Así, el incremento simultáneo de la permeabilidad al Na^+ y K^+ conduce al potencial de la membrana hacia 0 mV. Sin embargo, la presencia de ACh en la hendidura, de ordinario, es en extremo corta. De esta manera, los canales catiónicos controlados por ligandos se mantienen abiertos durante un periodo limitado, lo que sólo permite una despolarización local muy discreta (0.5 mV) de la membrana. Es posible que ocurra una despolarización más intensa si la ACh permanece unida a los canales durante periodos mayores. Este conocimiento se aprovecha para el tratamiento de la miastenia grave (véase más adelante), con el cual los canales se mantienen abiertos durante periodos más prolongados.

Potenciales de la placa motora

Potencial en miniatura de la placa terminal. Cada cuanto de ACh que se libera en la hendidura mioneural genera una despolarización ligera que se nombra potencial en miniatura de la placa motora (PMPM), que tiene amplitud de 0.5 mV y carece de intensidad suficiente para desencadenar un PA en la membrana plasmática adyacente del músculo. Los PMPM se desencadenan de manera espontánea incluso cuando la neurona no recibe estímulos, con una frecuencia promedio de $\sim 1/\text{seg}$. Este tipo esporádico de PMPM carece de efecto fisiológico. Deben generarse muchos PMPM de manera sincrónica para producir un cambio sustancial del potencial de la placa motora terminal.

Potencial de la placa motora terminal. Cada PA que llega a la terminal axónica genera la liberación de casi 60 vesículas o *quantum* de ACh; cada cuanto contiene 10 000 moléculas de ACh. Las 600 000 moléculas de ACh (más que suficientes a pesar de la degradación simultánea que genera la AChE en la hendidura mioneural) se unen a 300 000 receptores de ACh (es necesario que se unan dos moléculas de ACh a un receptor para que se abra) y desencadenan 300 000 PMPM, cada uno tiene una amplitud de 0.5 mV. Estos PMPM sufren sumatoria espacial, y llevan al potencial de la membrana desde -90 hasta -65 mV (figura 11-1B). Este cambio de 25 mV en el potencial de membrana se conoce como PPM. El PPM presenta conducción electrotonica desde la placa terminal hasta la membrana adyacente de la fibra muscular, que se despolariza entonces hasta su nivel de disparo y genera un PA. No se genera PA alguno en la placa motora misma.

Sólo se requieren seis *quantum* de ACh para que se transmita el PA a través de la unión neuromuscular, pero se liberan hasta 60. Esto determina un factor de seguridad de 10 para la transmisión neuromuscular. Como resultado, se dice que la transmisión en la unión neuromuscular se da en proporción uno a uno: un PA en el nervio motor que inerva una célula muscular genera un PA en el miocito.

Fármacos que modifican la transmisión neuromuscular

Sustancias que actúan sobre la liberación de la acetilcolina

Las **aminopiridinas** incrementan la duración del PA en la terminal nerviosa, quizá al bloquear los canales de K^+ controlados por voltaje que se ubican en su superficie. La prolongación del PA genera un flujo mayor de Ca^{2+} hacia el interior de la célula, a la vez que una liberación de un número mayor de *quantum* de ACh. Estos medicamentos tienen utilidad limitada para el tratamiento del síndrome miasténico de Lambert-Eaton (véase más adelante).

La **toxina botulínica** genera parálisis muscular al inhibir la exocitosis de las vesículas sinápticas. No obstante se conoce más por generar intoxicación alimentaria; en años recientes la toxina botulínica (Botox) encontró aplicación terapéutica como relajante muscular de acción prolongada, con efectos que perduran entre 3 y 4 meses. El Botox se utiliza para el manejo del estrabismo, arrugas faciales, acalasia (para producir relajación del esfínter esofágico inferior), fisuras anales (para relajar el esfínter) y deformidades esqueléticas secundarias al espasmo muscular.

La **latrotoxina α** es la toxina de la araña viuda negra, *Latrodectus mactans*. Se une a los receptores de la membrana presináptica. Esta unión genera un flujo masivo de Ca^{2+} hacia la terminal presináptica, con la liberación consecutiva de grandes cantidades de ACh, que desencadenan espasmo muscular. Es frecuente encontrar la araña en Norteamérica, donde causa el número más alto de muertes por mordedura de artrópodo.

Los **hemicolinios** son fármacos que bloquean el sistema de transporte de la colina e inhiben su captura. El tratamiento prolongado con hemicolinios depleta las reservas neuronales de neurotransmisor y, por último, reduce el contenido de ACh en los *quantum*.

Medicamentos que inhiben a la acetilcolinesterasa

Los anticolinesterásicos (antiAChE) son medicamentos que se unen a la AChE, con lo que impiden hidrolizar la ACh (figura 11-2A). La AChE se libera sólo después de hidrolizar al antiAChE que se encuentra unido a ella. Al inactivar la AChE, estos fármacos permiten que se acumule gran cantidad de ACh

en la hendidura mioneural. El resultado es que el PPM es más amplio (más despolarización) y mucho más prolongado. La respuesta inicial es una despolarización que desencadena una contracción muscular persistente (espasmo). Sin embargo, después de algunos segundos, la placa motora terminal se vuelve incapaz de excitarse por efecto de la desensibilización de los canales. La desensibilización de los canales no es lo mismo que la inactivación de esas estructuras. La desensibilización se presenta en un canal controlado por ligandos cuando estos últimos permanecen unidos al receptor del canal durante varios meses. El mecanismo molecular de la desensibilización de los canales no se conoce bien. Los medicamentos antiAChE son de dos tipos: inhibidores reversibles e irreversibles.

Inhibidores reversibles. Los fármacos inhibidores reversibles de la antiAChE, como la neostigmina, se hidrolizan con facilidad por la acción de la AChE. Por tanto, en pocas horas la AChE se encuentra de nuevo disponible para inactivar a la ACh. Los inhibidores reversibles se utilizan para el tratamiento de la miastenia grave y el envenenamiento por curare.

Inhibidores irreversibles. La AChE tiene poca capacidad para hidrolizar los compuestos organofosforados, como el malatión y otros insecticidas, el diisopropilfosfluoridato y el gas neural que se utiliza para la guerra química, por lo que se mantienen unidos a su molécula durante varias semanas. De esta manera, la AChE no tiene capacidad para unirse a la ACh e hidrolizarla. La persistencia de la ACh en la hendidura mioneural genera desensibilización de los canales de la placa motora terminal. De esta manera, los inhibidores irreversibles de la ACh causan parálisis mortal.

Fármacos que bloquean a los receptores de la acetilcolina

Los fármacos que se unen a los receptores de la ACh son de dos tipos: aquéllos que carecen de actividad intrínseca (bloqueadores no despolarizantes) y los que estimulan la acción de la ACh (bloqueadores despolarizantes). Los medicamentos que muestran afinidad por los receptores de la ACh, pero no tienen actividad intrínseca, generan un bloqueo neuromuscular no despolarizante. No despolarizan la placa terminal, sino que mantienen bloqueados los receptores de la ACh, de tal manera que ésta no puede unirse a ellos. Los fármacos que simulan la acción de ACh producen un bloqueo neuromuscular no despolarizante.

Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Un ejemplo de bloqueador neuromuscular no despolarizante es la d-tubocurarina. No tiene efecto en sí misma, pero al unirse al receptor de la ACh impide que ésta desencadene la transmisión neuromuscular. Este fenómeno induce parálisis muscular que puede resultar letal, por efecto de la afectación de los músculos respiratorios. Un receptor de ACh muestra más afinidad por el agonista si éste se encuentra en su concentración máxima. Si la concentración de la ACh en la hendidura se incrementa mediante la administración de antiAChE, las moléculas de ACh tienen capacidad para desplazar a la d-tubocurarina de los receptores ACh, lo que les permite recuperar su funcionalidad. De ahí que se diga que el bloqueo neuromuscular que produce la tubocurarina es reversible. La d-tubocurarina se obtiene a partir del curare, una toxina que se extrae de ciertas plantas y que utilizaban los nativos sudamericanos en las flechas envenenadas para paralizar a sus presas. La bungarotoxina α que se encuentra en el veneno de las serpientes rayadas taiwanesas también produce un bloqueo no despolarizante.

Bloqueadores neuromusculares despolarizantes. Un ejemplo de bloqueador neuromuscular despolarizante es la succinilcolina. La AChE la inactiva de manera deficiente; por tanto, su acción es mucho más prolongada que la de ACh. Se une a los receptores de la ACh en la placa motora

terminal y produce espasmo muscular si se administra en dosis moderada. Sin embargo, en dosis alta induce desensibilización de los canales controlados por la ACh, con parálisis secundaria. Se utiliza con frecuencia como relajante muscular para la cirugía abdominal (para permitir al cirujano un acceso más ágil a las vísceras). El bloqueo que se produce con succinilcolina se califica como irreversible debido a que incluso si las moléculas del fármaco se liberan de los receptores de ACh los canales permanecen desensibilizados por un periodo mayor.

Enfermedades que alteran la transmisión neuromuscular

La **miastenia grave** se caracteriza por debilidad musculoesquelética intensa y fatiga de inicio rápido. Se relaciona con la destrucción de los receptores de ACh en la placa motora terminal. Un número más bajo de receptores de ACh tiene como consecuencia un número más bajo de PMPM y PPM de menor amplitud.

La miastenia grave se debe a autoanticuerpos que atacan a los receptores de ACh en la placa motora terminal. Los anticuerpos bloquean a los receptores de ACh, de tal manera que el ACh no puede unirse a ellos. Los anticuerpos también forman enlaces cruzados con los receptores de ACh, lo que desencadena su eliminación mediante endocitosis (figura 11-2B). De manera alternativa, se cree que la enfermedad se relaciona con un tumor benigno del timo (timoma) y la hipersecreción de timopoyetina, que se une a los receptores de la ACh y los inactiva.

La neostigmina, un fármaco antiAChE, produce una mejoría sintomática importante, y cada dosis actúa durante varias horas. Cuando se administra un antiAChE, la ACh persiste en la hendidura mioneural durante un periodo mayor, lo que desencadena PMPM mayores que se suman para generar un PPM con amplitud suficiente para desencadenar un PA. Esto se debe a que la presencia de ACh en la hendidura es en extremo breve. De ahí que los canales catiónicos controlados por ligando permanezcan abiertos por un periodo corto, lo que permite que se produzca un PMPM pequeño. Si la ACh permanece unida a los canales durante un periodo mayor es posible la formación de PMPM mayores. Si el número de canales es menor, un PMPM mayor en cada canal puede permitir una compensación que genere un potencial de placa terminal normal.

El tratamiento también recurre a la supresión de la autoinmunidad mediante la administración de inmunosupresores, timectomía y plasmaféresis.

En el **síndrome miasténico del Lambert-Eaton (SMLE)**, los autoanticuerpos dañan los canales de Ca^{2+} controlados por voltaje que se ubican en las terminales nerviosas en la unión neuromuscular (figura 11-2B). Esto disminuye el flujo de Ca^{2+} hacia el interior de la célula, que genera la liberación de ACh durante la transmisión neuromuscular, y trae consigo debilidad muscular. Los síntomas del SMLE se alivian después de la actividad muscular continua por efecto de una acumulación progresiva de Ca^{2+} en los botones terminales, con mejoría secundaria de la liberación de ACh a partir de la terminal nerviosa. Esto contrasta con la sintomatología de la miastenia grave, que se intensifica tras la actividad muscular persistente por efecto de la disminución progresiva de la liberación de ACh desde las terminales nerviosas.

Transmisión en la sinapsis

Una sinapsis es un sitio en el que la información que conduce un tren de PA cruza una brecha de 20 a 40 nm de ancho (**hendidura sináptica**), que separa una neurona (neurona presináptica) de otra (neurona postsináptica). Lo más común es que la terminal axónica constituya el

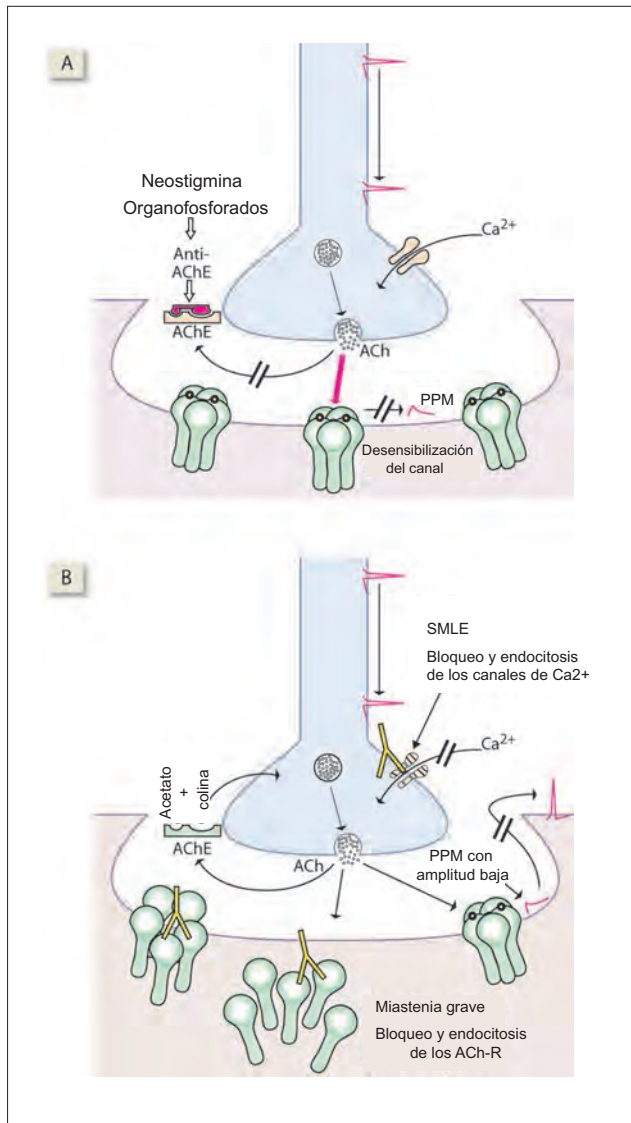


Figura 11-2. A) Efecto de los fármacos anticolinesterásicos (antiAChE). B) Fisiopatología de la miastenia grave y el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE). La unión de los anticuerpos al receptor de ACh bloquea su capacidad para que respondan a esta sustancia. ACh-R, receptor de acetilcolina; AChE, acetilcolinesterasa; PPM, potencial de placa motora..

elemento presináptico de la sinapsis, y las dendritas constituyan el elemento postsináptico. En consecuencia, el tipo más frecuente de sinapsis es la axodendrítica, no obstante las sinapsis axosomáticas y axoaxónicas son bastante comunes. La transmisión de la sinapsis se encuentra mediada por sustancias químicas llamadas neurotransmisores, que se liberan de la terminal de la neurona presináptica.

La secuencia de eventos que tienen lugar en las sinapsis es en esencia idéntica a la que se presenta en la unión neuromuscular. 1) Un PA alcanza la terminal nerviosa presináptica y despolariza su membrana. 2) Cuando la membrana se despolariza entre -40 y -20 mV, los canales de Ca^{2+} controlados por voltaje en la terminal presináptica se abren, lo que permite el ingreso de Ca^{2+} libre hacia la terminal nerviosa. 3) El incremento de Ca^{2+} intracelular estimula la exocitosis de las vesículas sinápticas a partir de la terminal presináptica. 4) Los neuro-

transmisores que se encuentran en las vesículas sinápticas se liberan hacia la hendidura sináptica. 5) El neurotransmisor se une a los canales iónicos que existen en la neurona postsináptica. 6) La unión del neurotransmisor a los canales iónicos genera su apertura y permite que los iones fluyan a través de la membrana postsináptica. 7) La corriente iónica es una corriente despolarizante; la neurona postsináptica se despolariza y se desencadena en ella un PA (si el potencial de la membrana alcanza el umbral), con lo que se completa el proceso de transmisión sináptica. 8) El neurotransmisor que se libera se elimina del espacio sináptico con rapidez mediante recaptura por la terminal presináptica o las células cercanas de la glía (el mecanismo más frecuente), degradación enzimática rápida o difusión rápida fuera de la hendidura sináptica. El neurotransmisor glutamato tiene su propio transportador específico para la recaptura, en tanto otros transmisores de molécula pequeña comparten un transportador común.

El proceso de transmisión sináptica implica varios pasos. Se requieren ~ 0.5 mseg para atravesar los 20 nm de anchura de la hendidura sináptica. En comparación, un impulso que se desplaza la misma distancia siguiendo una membrana nerviosa continua sólo requiere entre 0.2 y 40 nseg. La transmisión sináptica es, por tanto, un proceso mucho más lento que la conducción nerviosa, y el tiempo que se requiere para atravesar la sinapsis se denomina **retraso sináptico**. A mayor número de sinapsis en un tracto nervioso, es menor la velocidad con la cual el impulso viaja por él. Así, la velocidad de conducción en un tracto permite calcular el número de sinapsis que contiene.

Diferencias entre la unión neuromuscular y las sinapsis

Si bien los pasos básicos implicados en la transmisión sináptica son idénticos a los que se presentan en la unión neuromuscular, existen varias diferencias importantes. 1) La transmisión en la sinapsis nunca tiene una relación uno a uno, y la sumatoria espacial y temporal es necesaria para generar un PA postsináptico. 2) Si bien el PPM siempre es excitatorio, los potenciales postsinápticos pueden ser excitatorios o inhibitorios. 3) La transmisión en la sinapsis puede modularse mediante mecanismos que modifican la liberación del transmisor a partir de la neurona presináptica. 4) Aunque el único transmisor que se utiliza en la unión neuromuscular es la ACh, en la sinapsis participa gran número de transmisores distintos.

Potenciales postsinápticos

Potencial postsináptico excitatorio. La unión del neurotransmisor a los receptores de la membrana postsináptica desencadena la apertura de los canales de Na^{+} controlados por ligando en esa estructura. El incremento de la conductancia al Na^{+} que se presenta despolariza a la membrana postsináptica. La despolarización que se genera de esta manera se denomina potencial postsináptico excitatorio (PPSE) (figura 11-3). La magnitud del PPSE es de 8 mV. La despolarización inicia con una latencia de 0.5 mseg, alcanza su máximo en 2 mseg y luego declina, con una vida media de 4 mseg.

Potenciales postsinápticos inhibitorios

El soma y las dendritas de una neurona suelen establecer conexiones sinápticas con gran número de terminales axónicas. No todas generan PPSE. Cualquier número de ellas

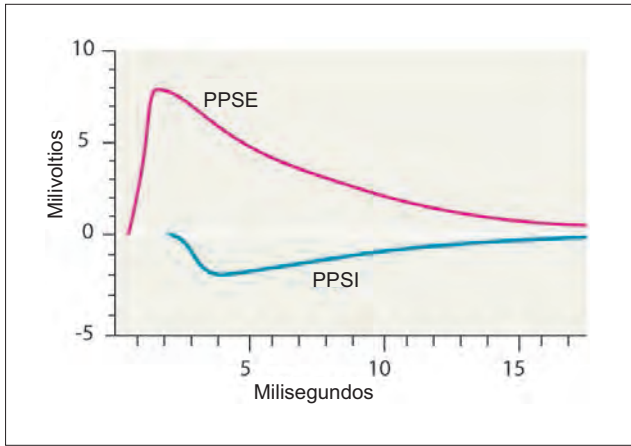


Figura 11-3. Potencial postsináptico excitatorio (PPSE) y potencial postsináptico inhibitorio (PPSI).

puede generar un potencial postsináptico inhibitorio (PPSI). El PPSI se genera cuando el neurotransmisor incrementa la conductancia de la membrana postsináptica a las iones K^+ , con lo que se produce hiperpolarización de la membrana. Su magnitud es de 2 mV. La hiperpolarización tiene una latencia de 2 mseg, alcanza su máximo a los 4 mseg, y permite la recuperación del potencial de reposo tras una vida media de 3 mseg (figura 11-3).

El cuadro 11-1 resume las diferencias entre el PPSE y PPSI.

Integración sináptica. El soma y el árbol dendrítico actúan como un integrador que suma todos los PPSE y PPSI. De acuerdo con el potencial postsináptico que deriva de la sumatoria, puede o no ocurrir una transmisión sináptica. Supóngase que existen cinco neuronas presinápticas, que se unen a una neurona postsináptica. Si dos de las neuronas presinápticas producen un PPSE (8 mV cada una) y las otras tres producen PPSI (-2 mV cada una), la sumatoria de potenciales generaría un total de +10 mV, de manera que se posibilita la transmisión sináptica. Por otra parte, si una de las neuronas genera un PPSE y las otras cuatro producen PPSI, la sumatoria de los potenciales equivale a cero, y no se presenta transmisión sináptica.

El tipo de sumatoria que se describe se denomina **sumatoria espacial**, debido a que los potenciales postsinápticos se encuentran “distribuidos en el espacio”; esto es, se generan de manera simultánea en distintos sitios del soma o las dendritas de la neurona postsináptica (figura 11-4). Otro tipo de sumatoria es la **sumatoria temporal**, y ocurre cuando los potenciales postsinápticos se encuentran “distribuidos en el tiempo”. Por ejemplo, si una neurona presináptica inhibitoria dispara tres PA en sucesión rápida antes de que los pri-

Cuadro 11-1. Comparación del potencial postsináptico excitatorio (PPSE) y el potencial postsináptico inhibitorio (PPSI)

PPSE	PPSI
Se genera cuando se liberan neurotransmisores excitatorios (p. ej., glutamato)	Se genera cuando se liberan neurotransmisores inhibitorios (p. ej., GABA y glicina)
Se relaciona con la apertura de los canales de Na^+ controlados por ligando	Se relaciona con la apertura de los canales de K^+ controlados por ligando
Genera un potencial de +8 mV	Genera un potencial de -2 mV

Abreviatura: GABA, ácido γ -aminobutírico.

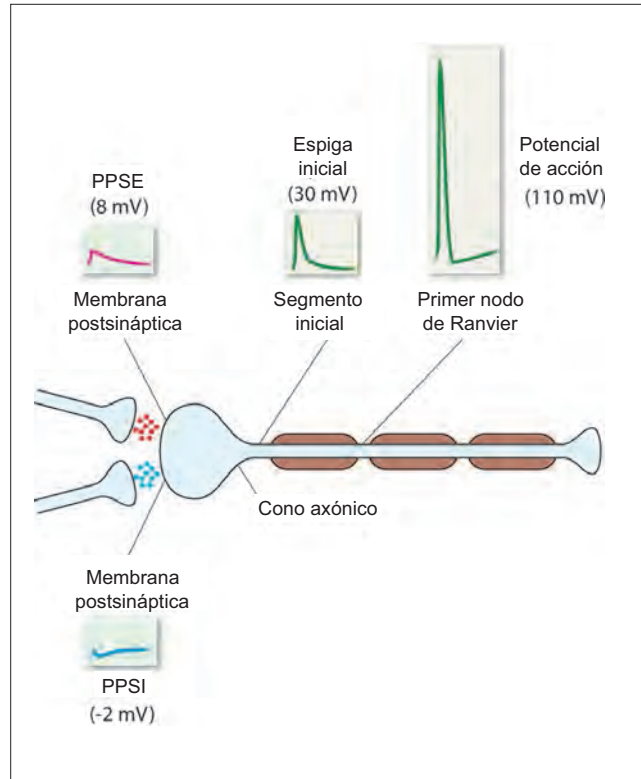


Figura 11-4. Sumatoria espacial de un potencial postsináptico excitatorio (PPSE) y un potencial postsináptico inhibitorio (PPSI), y generación de la espiga inicial y el PA.

meros decaigan, y que generan en cada ocasión un PPSI de -2 V en el mismo sitio, la sumatoria del potencial se aproxima a -6 mV.

La sumatoria de los potenciales postsinápticos se facilita por efecto de las características de membrana de las dendritas: los PPSE y los PPSI que se generan en las dendritas no presentan disipación rápida, propiedad que se denomina capacidad de conservación de las dendritas. La sumatoria temporal es más completa cuando la constante de tiempo de la membrana es alta. La sumatoria espacial es más completa cuando la constante de espacio de la membrana es alta (las constantes de espacio y tiempo se explican en el capítulo 9). La capacidad de conservación es mayor en la sinapsis axodendríticas que se forman con las espinas dendríticas. El cuello delgado de la espina impide que la concentración alta de Ca^{2+} , que se produce dentro de esta estructura (durante la transmisión sináptica), se disemine hacia el tronco principal de la dendrita, con lo que aumenta la capacidad de conservación de las dendritas.

Espiga inicial y potencial de acción. Si la sumatoria de potenciales postsinápticos determina un potencial excitatorio, causa una despolarización aproximada de 30 mV en el **segmento inicial** (el cono axónico y el segmento proximal amielínico del axón). Esta despolarización, que se denomina **espiga inicial**, es más que suficiente para desencadenar un PA bien desarrollado en el primer nodo de Ranvier. El segmento inicial tiene el umbral más bajo de excitación, si se compara con las otras partes del soma, debido a que su densidad de canales de Na^+ dependientes de voltaje es mayor.

El PA que desencadena la espiga inicial no sólo se distribuye en sentido anterógrado a lo largo del axón, sino que lo hace en sentido retrógrado hacia el soma y las dendritas.

Este potencial con conducción retrógrada, si bien idéntico al PA, se denomina **espiga somadendrítica**. Su función es restaurar el potencial de reposo en el soma y dendritas, y permitir una nueva sumatoria de los PPSE y PPSI que se generen en forma subsecuente. Es como escribir operaciones en un pizarrón, para luego borrar las cuentas y escribir una serie nueva de operaciones.

Inhibición y facilitación presináptica

La neurona facilitadora estimula la liberación de neurotransmisores excitatorios. La neurona facilitadora suele liberar serotonina, que actúa a través de receptores serotoninérgicos para activar la fosfocinasa A (como las hormonas del grupo IIA) y la fosfocinasa C (como las hormonas del grupo IIC) que dependen del monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). Juntas, la fosfocinasa A y C abren canales de Ca^{2+} de tipo L, con lo que potencian la liberación de neurotransmisores. De manera adicional, la fosfocinasa A cierra los canales de K^+ , lo que desencadena una prolongación de la despolarización, que mantiene abiertos los canales de Ca^{2+} durante un período mayor.

En la **inhibición presináptica** (figura 11-5), la neurona inhibidora libera ácido γ -aminobutírico (GABA), que se une a los receptores GABA_A o GABA_B en las terminales de la neurona presináptica. La estimulación de los receptores ionotrópicos GABA_A incrementa la permeabilidad de la membrana a los iones de cloro (Cl^-). Debido a que el potencial de Nernst de Cl^- es similar al potencial en reposo de la membrana, el incremento de la permeabilidad de Cl^- no modifica el potencial de la membrana. Sin embargo, la conductancia alta al Cl^- tiende a estabilizar al potencial de membrana cerca de E_{Cl} (es decir, el potencial de membrana no cambia con facilidad), de acuerdo con la regla general que indica que el potencial de membrana tiende a mantenerse cerca del potencial de Nernst del ion con permeabilidad mayor. De esta manera, cuando un PA alcanza la terminal axónica presináptica, la despolarización de la membrana es menor de lo normal, y el PA presináptico se reduce en amplitud. Mientras menor sea el PA menor será la liberación de neurotransmisor a partir de la terminal axónica presináptica.

La estimulación de los receptores metabotrópicos GABA_B incrementa la permeabilidad de la membrana a los iones K^+ y reduce la de los iones Ca^{2+} . El incremento de la permeabilidad al K^+ hiperpolariza a la membrana, y reduce la amplitud de los PA presinápticos y el ingreso de Ca^{2+} . La disminución de la permeabilidad al Ca^{2+} limita aún más la entrada de este ion y, a su vez, la liberación del neurotransmisor.

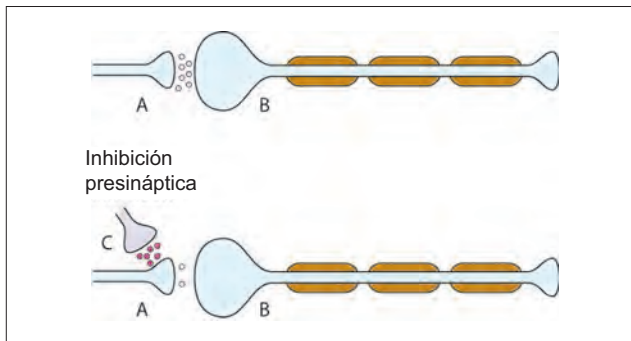


Figura 11-5. El mecanismo de la inhibición presináptica implica que se reduzca la liberación del transmisor excitatorio a partir de la neurona presináptica.

Transmisores sinápticos

La transmisión química en todas las uniones neuromusculares recurre a la ACh. En la sinapsis se utiliza gran número de transmisores distintos. Algunos de éstos son excitadores (glutamato, ACh en las mismas sinapsis, noradrenalina en otras) y otros son inhibitorios (GABA, glicina, ACh en algunas sinapsis, noradrenalina en otras).

Para cada uno de estos transmisores existe una vía sintética en la neurona presináptica. Existen enzimas que se encargan de la degradación de los transmisores, cuyo papel es poner fin a su actividad.

Resumen

- La transmisión entre una neurona motora y el músculo esquelético ocurre por medio de la liberación de ACh en la unión neuromuscular.
- La ACh se une a los receptores ubicados sobre la membrana del músculo, que se abren y permiten el ingreso de una corriente de Na^+ , que despolariza la membrana muscular (genera un potencial de la placa terminal); esto desencadena un PA en la membrana del músculo.
- La transmisión en la unión neuromuscular suele tener proporción uno a uno.
- La transmisión entre una neurona y otra ocurre en la sinapsis. El transmisor se libera a partir de la neurona presináptica y se une a los receptores en la membrana postsináptica. Entonces, el receptor se abre y permite que ingrese una corriente, que modifica el potencial de membrana postsináptico.
- La transmisión de la sinapsis nunca tiene proporción uno a uno; siempre se requiere sumatoria espacial y temporal.
- Los potenciales postsinápticos pueden ser despolarizantes (PPSE) o inhibitorios (PPSI).

Aplicación del conocimiento

11-1. ¿Por qué la mejoría sintomática de la señorita Adams después de la administración de edrofonio sólo persistió un periodo corto?

11-2. La falla para la transmisión en la unión neuromuscular puede deberse a muchas razones: 1) incapacidad para liberar ACh, 2) incapacidad de la ACh para unirse al receptor en la placa terminal, o 3) incapacidad de la membrana del músculo para generar un PA. ¿Qué información sobre los signos y síntomas de la señorita Adams pueden utilizarse para distinguir uno entre estos procesos? Explique su respuesta.

11-3. El bromuro de piridostigmina es un antiAChE que permite que la ACh ocupe su receptor específico durante un periodo más largo. Esto desencadena un PPM mayor, que incrementa el factor de seguridad para la transmisión en la unión neuromuscular. ¿Qué otra manipulación del sistema podría mejorar la sintomatología de la señorita Adams? Explique su respuesta.

12 El sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo (SNA) es en esencia un sistema **eférente** visceral que controla (induce o inhibe) la contracción de los músculos cardíaco y liso, así como ciertos procesos secretorios y metabólicos. Las **aférentes** viscerales en ocasiones se denominan aferentes autonómicas. Sin embargo, muchos están en desacuerdo y consideran que el SNA es sólo un sistema eferente. En este capítulo, se considera al SNA como una vía nerviosa estrictamente eferente.

El hipotálamo desempeña un papel importante en la regulación de la actividad autonómica, y se hace referencia

a él como el ganglio principal del SNA. La información que proviene de todas las regiones del sistema nervioso central (SNC) llega al hipotálamo, y puede influir sobre las respuestas autonómicas. No obstante antes se creía que el SNA no se encontraba bajo control voluntario, existe cada vez más evidencia de que los individuos con entrenamiento en el arte del yoga, la meditación y relajación pueden ejercer por lo menos cierto control voluntario sobre su presión arterial y frecuencia cardíaca, que regula el SNA.

El SNA está integrado por dos componentes: el simpático y parasimpático (figura 12-1 y cuadro 12-1). Los dos

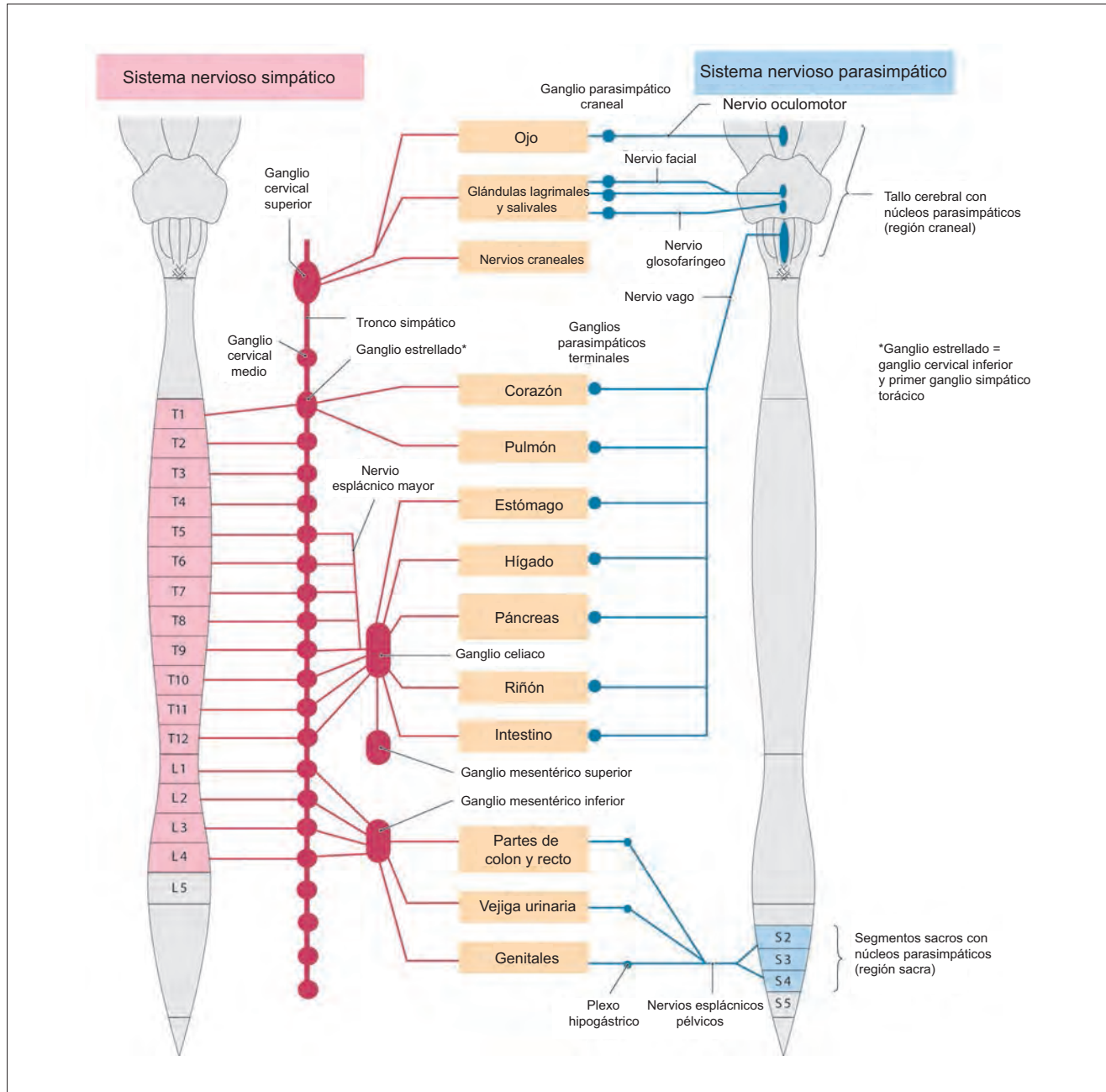


Figura 12-1 Organización de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.

componentes tienen semejanzas y diferencias importantes, tanto en relación con sus características anatómicas como las funcionales. Desde la perspectiva **anatómica**, las fibras simpáticas se originan a partir de los segmentos torácicos y lumbares de la médula espinal (eferencia toracolumbar), en tanto las fibras parasimpáticas se originan a partir del tallo cerebral y los segmentos sacros de la médula espinal (eferencia craneosacra). Desde la perspectiva **funcional**, el sistema simpático participa en el control de muchos procesos metabólicos independientes (con lo que incrementa el gasto de energía) y también puede activarse en situaciones de “lucha o fuga”. El sistema parasimpático se encarga de los aspectos vegetativos de la vida cotidiana y respalda los procesos anabólicos del organismo.

Si bien un nervio motor viaja desde la médula espinal hasta el músculo que inerva, la vía autónoma que va desde la médula espinal hasta el órgano blanco está constituida por dos neuronas, que establecen sinapsis en el ganglio autónomo. La neurona que se origina a partir de la médula espinal es la neurona preganglionar; la que llega al órgano blanco es la neurona posganglionar. En general, los ganglios simpáticos se ubican cerca de la médula espinal, en tanto los parasimpáticos se localizan cerca del órgano blanco. Sin embargo, existen excepciones a esta regla, como se analiza más adelante. Es importante enfatizar que ningún nervio está constituido en su totalidad por fibras autonómicas. El nervio vago, que contiene la mayor parte de las fibras parasimpáticas que van a las vísceras, también conduce fibras sensitivas y fibras nerviosas que inervan los músculos esqueléticos.

Modelos generales: comunicación y homeostasis

El SNA es uno de los sistemas procesadores de información del organismo, que hace una contribución importante para la coordinación de la actividad de todos los sistemas orgánicos. Como sistema neural, transmite la información entre una y otra célula utilizando potenciales de acción y transmisión sináptica. El SNA desempeña un papel importante en el control de los órganos viscerales, para mantener la homeostasis.

Sistema nervioso simpático

Las neuronas simpáticas preganglionares se originan a partir de células que se ubican en el cuerno intermediolateral de la materia gris toracolumbar (T1 a L3) de la médula espinal. Las fibras preganglionares salen de la médula espinal a través de su raíz anterior, junto con los nervios somáticos (figura 12-2). Sin embargo, pronto dejan la raíz ventral a través del **ramo comunicante blanco**, para ingresar al ganglio simpático paravertebral. El ramo comunicante blanco tiene este color debido a que está formado en su totalidad por fibras simpáticas preganglionares, que son fibras de tipo B con una capa fina de mielina. Las neuronas posganglionares que se originan en la cadena simpática dejan el ganglio a través del **ramo comunicante gris** y vuelven a ingresar a la raíz ventral para alcanzar el nervio espinal. El ramo comunicante gris tiene este color debido a que las fibras simpáticas posganglionares son fibras tipo C, amielínicas. Algunas fibras ascienden o descienden a lo largo del tronco simpático uno o más segmentos, y establecen sinapsis con las células de los ganglios simpáticos que se ubican por arriba o abajo del ganglio que les da origen.

Algunas fibras simpáticas preganglionares pasan sin interrupción a través del ganglio simpático paravertebral. Emergen a partir de los ganglios paravertebrales como nervios espláncnicos y establecen sinapsis con los ganglios pre-

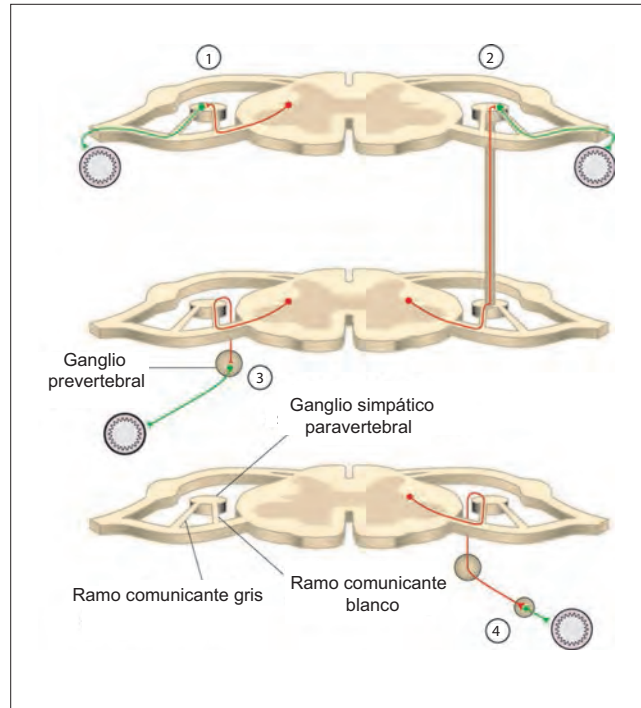


Figura 12-2 Neuronas simpáticas preganglionares y posganglionares. La fibra preganglionar puede hacer sinapsis en (1) el ganglio simpático segmentario, (2) el ganglio simpático de algún segmento espinal superior o inferior, (3) un ganglio prevertebral o (4) un ganglio terminal cercano al órgano blanco.

vertebrales o colaterales (p. ej., celiaco, ótico, mesentérico). Algunas fibras preganglionares pasan sin interrupción incluso a través del ganglio prevertebral para establecer sinapsis en el ganglio terminal, que se ubica dentro o cerca del órgano blanco (p. ej., en los órganos genitales). Las neuronas posganglionares que inervan estos órganos son muy cortas. Por último, algunas fibras preganglionares establecen sinapsis directas con las células cromafines de la médula suprarrenal. Las células cromafines secretan adrenalina cuando se les estimula.

Sistema nervioso parasimpático

Las neuronas parasimpáticas preganglionares se ubican a lo largo de la eferencia craneosacra del SNC. Existen nervios parasimpáticos en los **pares craneales** (PC) III, VII, IX y X, y se originan a partir del núcleo del PC correspondiente. En la **región sacra** de la médula espinal, las fibras parasimpáticas se originan a partir del cuerno gris intermediolateral de los segmentos S1 a S4, y salen en la raíz espinal anterior de los nervios correspondientes. En ambos casos, las fibras preganglionares parasimpáticas viajan hasta el órgano blanco y establecen sinapsis con las células de las neuronas parasimpáticas posganglionares que existen en los ganglios parasimpáticos ubicados cerca o dentro del órgano.

Neurotransmisión autonómica

Las fibras parasimpáticas posganglionares liberan sobretodo ACh como neurotransmisor. La ACh tiene dos tipos de receptores: muscarínicos y nicotínicos. Los receptores muscarínicos se encuentran en los órganos blanco. La atropina los bloquea.

En las fibras simpáticas posganglionares predomina la liberación de noradrenalina. Sin embargo, existen excepcio-

Cuadro 12-1. Respuestas de los órganos efectores a los impulsos de los nervios autonómicos y a las catecolaminas circulantes

Órganos efectores	Respuesta colinérgica	Impulsos noradrenérgicos	
		Receptor	Respuesta
Ojos			
Músculo radial del iris		α	Contracción (midriasis)
Esfínter del iris	Contracción (miosis)		
Músculo ciliar	Contracción para la visión cercana	β	Relajación para la visión lejana
Corazón			
Nódulo sinoauricular	Disminución de la frecuencia cardíaca, paro vagal	β	Incremento de la frecuencia cardíaca
Aurículas	Disminución de la contractilidad e incremento de la velocidad de conducción	β	Incremento de la contractilidad y la velocidad de conducción
Nodo auriculoventricular	Disminución de la velocidad de conducción	β	Incremento de la velocidad de conducción
Sistema de His-Purkinje	Disminución de la velocidad de conducción	β	Incremento de la velocidad de conducción
Ventrículos	Disminución de la contractilidad	β	Incremento de la contractilidad
Arteriolas			
Coronarias	Constricción	α	Constricción
		β	Dilatación
Piel y mucosas	Dilatación	α	Constricción
Músculo esquelético	Dilatación	α	Constricción
		β	Dilatación
Cerebro	Dilatación	α	Constricción
Pulmones	Dilatación	α	Constricción
		β	Dilatación
Vísceras abdominales		α	Constricción
		β	Dilatación
Glándulas salivales	Dilatación	α	Constricción
Riñones		α	Constricción
		β	Dilatación
Venas sistémicas		α	Constricción
		β	Dilatación
Pulmones			
Músculo bronquial	Contracción	β	Relajación
Glándulas bronquiales	Estimulación	α	Inhibición
		β	Estimulación
Estómago			
Motilidad y tono	Incremento	α, β	Disminución
Esfínteres	Relajación	α	Contracción
Secreción	Estimulación	α	Inhibición
Intestino			
Motilidad y tono	Incremento	α, β	Disminución
Esfínteres	Relajación	α	Contracción
Secreción	Estimulación	α	Inhibición

(Continúa en la página 66).

Cuadro 12-1. Respuestas de los órganos efectores a los impulsos de los nervios autonómicos y a las catecolaminas circulantes (continuación)

Órganos efectores	Respuesta colinérgica	Impulsos noradrenérgicos	
		Receptor	Respuesta
Vesícula y conductos biliares	Contracción	β	Relajación
Vejiga urinaria			
Detrusor	Contracción	β	Relajación
Trígono y esfínter	Relajación	α	Contracción
Ureteros			
Motilidad y tono	Incremento	α	Incremento
Útero	Variable	α	Contracción
		β	Relajación
Órganos sexuales masculinos	Erección	α	Eyaculación
Piel			
Músculos pilomotores		α	Contracción
Glándulas sudoríparas	Secreción generalizada	α	Secreción ligera, localizada
Cápsula esplénica		α	Contracción
		β	Relajación
Médula suprarrenal	Secreción de adrenalina y noradrenalina		
Hígado		α, β	Glucogenólisis
Páncreas			
Acinos	Incremento de la secreción	α	Disminución de la secreción
Islotes	Incremento de la secreción de insulina y glucagón	α	Disminución de la secreción de insulina y glucagón
		β	Incremento de la secreción de insulina y glucagón
Glándulas salivales	Secreción acuosa profusa	α	Secreción espesa viscosa
		β	Secreción de amilasa
Glándulas lagrimales	Secreción	α	Secreción
Glándulas nasofaríngeas	Secreción		
Tejido adiposo		α, β	Lipólisis
Células yuxtglomerulares	Incremento de la secreción de renina		
Glándula pineal	Incremento de la síntesis y secreción de melatonina		

nes a esta regla general: las fibras vasodilatadoras simpáticas y las fibras simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas cuentan con ACh como neurotransmisor.

Los receptores adrenérgicos en los órganos blanco son de tres tipos: α_1 , β_1 y β_2 . La noradrenalina actúa en especial sobre los receptores α_1 y, en menor grado, sobre los β . En general, los receptores α median la excitación de los músculos lisos, los receptores β_1 median la excitación del músculo cardíaco y los receptores β_2 median la inhibición de los músculos lisos. Los efectos autonómicos sobre los distintos órganos se resumen en el cuadro 12-1.

Transmisión ganglionar. En la sinapsis que se ubica entre las neuronas preganglionar y posganglionar, el neurotransmisor es la ACh, que actúa sobre los receptores colinérgicos nicotínicos que se encuentran en la neurona posganglionar. Los bloqueadores ganglionares, como el hexametonio, inhiben la función de los receptores nicotínicos. Algunos receptores colinérgicos en los ganglios son de tipo muscarínico.

La activación de los receptores postsinápticos en el ganglio desencadena la generación de un potencial postsináptico excitatorio (PPSE) en la célula posganglionar, y en ocasiones genera un potencial postsináptico inhibitorio (PPSI). Los distintos neurotransmisores, el receptor que activan y el tipo de potenciales postsinápticos que producen se resumen en el cuadro 12-2.

Pruebas de función autonómica

Se dispone de varias pruebas de función autonómica para identificar la actividad deficiente del SNA. Las respuestas de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva (índice de Valsalva) y al cambio de la posición, de la pedestación al decúbito (índice P/D) se utilizan para valorar la función parasimpática. La resistencia galvánica de la piel (RGP) se aprovecha para valorar la función simpática. La resistencia que ofrece la piel a la corriente galvánica es baja cuando se encuentra húmeda; por tanto, la RGP constituye un indicador de la sudoración. Debido a que la sudoración se incrementa cuando existe ansiedad, la RGP se usa en el detector de mentiras. Por la misma razón, la RGP se utiliza en pacientes que presentan ansiedad, con el objetivo de aportarles biorretroalimentación relativa al grado de sudoración de origen nervioso.

Cuadro 12-2. Neurotransmisores principales en el sistema nervioso autónomo

Neurotransmisor	Receptor	Potencial postsináptico
Acetilcolina	Nicotínico	PPSE rápido (30 mseg)
Acetilcolina	Muscarínico	PPSE lento (30 seg)
Dopamina	D2	PPSI lento (2 seg)
GnRH	Receptor de GnRH	PPSE lento tardío (4 seg)

Abreviaturas: PPSE, potencial postsináptico excitatorio; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; PPSI, potencial postsináptico inhibitorio.

Resumen

- El sistema nervioso autónomo está constituido por dos ramas: la simpática y parasimpática.
- Cada vía del SNA está constituida por dos neuronas, una neurona preganglionar ubicada en la región toracolumbar de la médula espinal (simpática) o en el sistema ner-

vioso central y los segmentos sacros (parasimpática), y una neurona posganglionar que inerva a los efectores viscerales.

- El neurotransmisor en los ganglios del SNA es la ACh, que actúa sobre los receptores nicotínicos.
- El neurotransmisor en las neuronas efectoras es la ACh (parasimpático), que actúa sobre los receptores muscarínicos, y la noradrenalina, que actúa sobre los receptores adrenérgicos α y β .

Aplicación del conocimiento

12-1. El bromuro de piridostigmina afecta a los receptores de ACh ubicados en el músculo esquelético, de manera que alivia los síntomas de la señorita Adams. ¿Qué es lo que hace el bromuro de piridostigmina sobre los receptores de ACh en los ganglios autonómicos? Explique su respuesta.

Respuestas para aplicar su conocimiento

Capítulo 5

1. A la señorita Adams se le realizaron dos estudios de conducción nerviosa en el nervio cubital (que se distribuye en dirección distal por la cara lateral del antebrazo y al que puede accederse con facilidad para este tipo de estudios). Los dos estudios tuvieron resultados normales. Si pudiera observar este nervio bajo un microscopio, ¿qué es lo que vería? y, ¿de qué manera le ayudaría a interpretar los resultados del estudio de conducción nerviosa?

El nervio cubital está constituido por una agrupación de axones, algunos se originan a partir de cuerpos celulares ubicados en la médula espinal (neuronas motoras), otros se forman a partir de cuerpos celulares ubicados en la periferia (neuronas sensitivas). Si visualizara el nervio cubital bajo un microscopio, observaría axones de distintos tamaños, algunos mielínicos y otros amielínicos. Es posible que pudiera contar el número de axones de cada tipo, y tabular la distribución de los tamaños. Sin embargo, este tipo de conteo no diría demasiado a cerca de la función de los axones.

El hecho de que la conducción a lo largo de estos axones sea adecuada (velocidades de conducción normales, latencias normales) indica que los axones funcionan con normalidad, lo que sugiere que tanto su distribución por tamaños como el estado de su mielina son normales. Sin embargo, no es posible decir si los cuerpos celulares y los impulsos que reciben (estímulos sensitivos o sinápticos) son normales.

Capítulo 6

1. Todas las concentraciones de electrolitos fueron normales en la señorita Adams. Sin embargo, si la concentración de potasio fuera alta, ¿qué efecto tendría sobre el potencial en reposo de sus células?, ¿qué ocurriría si su concentración de potasio fuera baja? Explique sus respuestas.

La bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ de la membrana celular mantiene una concentración extracelular alta de Na^+ y una concentración intracelular alta de K^+ , al bombear potasio hacia el interior de la célula y sodio hacia el exterior. El potencial en reposo de la membrana (PRM) es en gran medida un producto del "escape" de K^+ , que sigue su gradiente de concentración hacia afuera de la célula, y de la movilización más discreta de Na^+ , que sigue su gradiente de concentración hacia el interior de la célula. De esta manera, una $[\text{K}^+]$ alta anormal fuera de la célula (hiperpotasemia) reduciría el escape de K^+ , y por tanto generaría un PRM menos negativo; la membrana se despolarizaría. Por otro lado, si la $[\text{K}^+]$ extracelular se redujera hasta un grado anormal (hipopotasemia), el "escape" sería mayor y el PRM se haría más negativo; la membrana se hiperpolarizaría. Cualquiera de estos dos cambios afectaría la capacidad de respuesta de todas las células susceptibles de excitación en el organismo (nerviosas y musculares).

Capítulo 7

1. La señorita Adams se somete a varios estudios de conducción nerviosa, en los que los estímulos eléctricos se apli-

can sobre el nervio. ¿Qué debe hacer el estímulo a la membrana del nervio para inducir un potencial de acción? Explique su respuesta.

Un potencial de acción (PA) se genera cuando la membrana excitable (una célula nerviosa o muscular) se despolariza (se hace menos negativa). El estado en que se encuentran los canales de Na^+ y K^+ controlados por voltaje en la membrana, ya sea que estén o no abiertos (activados), depende del potencial que existe a través de la membrana. De esa manera, un estímulo eléctrico debe despolarizar la membrana hasta su umbral (el potencial de membrana con el cual el número de canales de Na^+ controlados por voltaje que se activan y es suficiente para iniciar una despolarización aún mayor de la membrana) para desencadenar un PA.

Capítulo 8

1. Si fuera posible alterar por medios farmacológicos los canales de Na^+ controlados por voltaje de la señorita Adams de tal manera que permanecieran abiertos 50% más tiempo, ¿qué efecto tendría esto sobre la amplitud de sus potenciales de acción? ¿Podría esto modificar o aliviar su sintomatología? Explique sus respuestas.

Si los canales de Na^+ controlados por voltaje se mantuvieran abiertos durante un periodo mayor al activarse (antes de su inactivación espontánea), ingresaría una cantidad mayor de Na^+ a la célula, lo que haría que la membrana se volviera más positiva durante la espiga del PA. Esto quiere decir, que el potencial de membrana se acercaría más al potencial de Nernst de Na^+ , y que la amplitud del PA se incrementaría. Obsérvese que esto no rompe el principio de todo o nada, que indica que bajo las condiciones existentes (cualesquiera que sean) el PA siempre tiene el mismo tamaño; resulta claro que al modificarse las condiciones por efecto del fármaco se modifica la amplitud del PA.

Sin embargo, este cambio farmacológico no ayudaría de manera directa a la señorita Adams. Tanto sus nervios motores como células musculares son capaces de generar PA normales. Incrementar la amplitud de esos PA no controlaría su problema, que consiste en que sus potenciales de la placa motora (PPM) son demasiado pequeños como consecuencia de la unión de anticuerpos a los receptores de ACh en la placa motora.

Capítulo 9

1. Las velocidades de conducción nerviosa de la señorita Adams son normales. ¿Qué le dice este hallazgo respecto de las causas posibles de su problema? Explique su respuesta.

Una velocidad de conducción normal del PA compuesto en un nervio sugiere que el número de axones mielínicos y amielínicos es normal, y que el tamaño de estos axones se mantiene sin cambios. Por tanto, es posible concluir que el problema de la señorita Adams no se debe a un defecto de conducción axónica (como ocurre en las enfermedades desmielinizantes, p. ej., la esclerosis múltiple). Sin embargo, este estudio no aporta información respecto de la función de sus uniones neuromusculares o la condición funcional de sus músculos.

- 2.** Los estudios de electromiografía (EMG) del músculo deltoides de la señorita Adams mostraron una reducción marcada de la amplitud de la respuesta después de la estimulación repetida. ¿Qué le dice esto respecto del potencial de acción del músculo? Explique su respuesta

La EMG que se registra a partir de un músculo corresponde a la "suma" de los PA que generan todas las células musculares que lo constituyen. De esta manera, la EMG es un tipo de PA compuesto. La disminución de la magnitud del registro de la EMG tiene más probabilidad de deberse a la incapacidad de algunas células musculares para generar PA. Esto sería así si existiera un problema en la unión neuromuscular que bloqueara la transmisión. Esta falla para la transmisión tendría como consecuencia funcional la debilidad muscular.

Capítulo 10

- 1.** La conducción de las fibras sensitivas del nervio cubital de la señorita Adams parece ser normal en respuesta a la estimulación eléctrica. ¿Puede concluir que la función de los receptores sensitivos relacionados también es normal? Explique su respuesta.

La prueba de conducción nerviosa sólo examina la función del axón en respuesta a la estimulación eléctrica externa. Una prueba de este tipo no estimula las terminales sensitivas de los axones, de tal manera que no es posible integrar alguna conclusión acerca de la capacidad de las terminales sensitivas para generar una señal nerviosa apropiada que transmita información sobre la naturaleza, ubicación y magnitud del estímulo adecuado.

Capítulo 11

- 1.** ¿Por qué la mejoría sintomática de la señorita Adams después de la administración de edrofonio sólo persistió un periodo corto?

El edrofonio es un inhibidor de la enzima colinesterasa, que degrada la ACh. De esta manera, mientras el edrofonio tiene actividad permite que se generen PPM mayores (los canales permanecen abiertos durante más tiempo), y por tanto se contraen más células musculares. Sin embargo, el edrofonio se distribuye hacia afuera de la unión neuromuscular y también sufre degradación metabólica. Estos dos procesos ponen fin a su actividad, y permiten que la debilidad muscular de la señorita Adams se manifieste.

- 2.** La falla para la transmisión en la unión neuromuscular puede deberse a muchas razones: 1) incapacidad para liberar ACh, 2) incapacidad de la ACh para unirse al receptor en la placa terminal, o 3) incapacidad de la membrana del músculo para generar un PA. ¿Qué información sobre los signos y síntomas de la señorita Adams pueden utilizarse para distinguir uno entre estos procesos? Explique su respuesta.

Para la transmisión en la unión neuromuscular se requiere la liberación de cantidades adecuadas del transmisor, su unión a los receptores en la placa motora, la apertura de los canales catiónicos del receptor y la generación de un PA en la fibra muscular.

Los estudios de conducción nerviosa definieron que los nervios motores quizá se encuentren funcionando de manera normal. La EMG normal durante la fase inicial de la estimulación sugiere que las células musculares tienen capacidad para generar PA. El hecho de que el bloqueo de la AChE mejore la transmisión constituye evidencia sólida de que los síntomas de la señorita Adams derivan de un problema en los receptores de ACh en las uniones neuromusculares. La señorita Adams tiene anticuerpos que se unen al receptor de ACh, e impiden su funcionamiento.

- 3.** El bromuro de piridostigmina es un antiAChE que permite que la ACh ocupe su receptor específico durante un periodo más largo. Esto desencadena un PPM mayor, que incrementa el factor de seguridad para la transmisión en la unión neuromuscular. ¿Qué otra manipulación del sistema podría mejorar la sintomatología de la señorita Adams? Explique su respuesta.

Para mejorar el síntoma de la señorita Adams, la debilidad muscular, en particular tras el uso repetido, es necesario incrementar la probabilidad de que la transmisión tenga lugar en las uniones neuromusculares. Incrementar la duración de la actividad de la ACh es una estrategia que permite lograrlo.

Otra estrategia sería modificar los canales de Na⁺ controlados por voltaje ubicados en la membrana de sus células musculares. Si estos canales se volvieran más sensibles a la despolarización, de tal manera que tuvieran más posibilidad de activarse con cualquier PA, entonces la probabilidad de que se generara un PA muscular se incrementaría, y se contraería mayor número de células musculares.

Capítulo 12

- 1.** El bromuro de piridostigmina afecta a los receptores de ACh ubicados en el músculo esquelético, de manera que alivia los síntomas de la señorita Adams. ¿Qué es lo que hace el bromuro de piridostigmina sobre los receptores de ACh en los ganglios autonómicos? Explique su respuesta.

El bromuro de piridostigmina afecta la transmisión en los receptores muscarínicos ubicados en el músculo esquelético. Sin embargo, existen otros receptores muscarínicos en los efectores que inerva el sistema nervioso parasimpático. El desarrollo de diarrea con la dosis inicial de bromuro de piridostigmina sugiere que el fármaco afectó al músculo liso de su intestino.

Los receptores ubicados en los ganglios autonómicos, en la célula posganglionar, son nicotínicos, de tal manera que el bromuro de piridostigmina ejerce un efecto mínimo sobre la transmisión en los ganglios autonómicos porque los receptores son distintos.

Análisis del caso de la Sección II

Ann Adams se está debilitando

Perspectiva clínica

Revisión de la enfermedad de la paciente. Ann Adams sufre miastenia grave (MG), una enfermedad en que existe debilidad muscular. En muchos casos, el uso repetido del músculo desencadena fatiga profunda e incrementa su debilidad.

Etiología. La MG es una enfermedad autoinmunitaria en la cual el sistema de defensas del hospedero produce por error anticuerpos contra un constituyente normal del organismo. En la MG, se producen anticuerpos que se unen a los receptores de ACh en la placa motora terminal. Esto inactiva a estos receptores y desencadena su destrucción. Al existir menos receptores de ACh disponibles en la placa terminal, el PPM es menor que el normal, y es posible que falle la transmisión. La unidad motora inervada (todas las fibras musculares que están inervadas por una neurona motora específica) no puede contraerse y se experimenta debilidad muscular.

Prevalencia. La MG no es una enfermedad frecuente.

Diagnóstico. Existen tres síntomas que al estar presentes conducen al diagnóstico de MG. Uno es la debilidad muscular, que puede acentuarse tras el uso repetido, no obstante esto último no siempre ocurre. Los estudios electrofisiológicos de la conducción nerviosa que muestran actividad nerviosa sensitiva normal, conducción normal en los nervios motores, pero falla de la actividad eléctrica en los músculos afectados después de la estimulación repetida, también son diagnósticos. Por último, existen anticuerpos contra el receptor de la ACh en más de 70% de los pacientes con MG generalizada (que afecta a muchos músculos).

Tratamiento. La administración de fármacos antiAChE mejora de manera dramática la condición del paciente. Este tipo de medicamentos aumenta la amplitud del PPM, de tal manera que incluso si existen menos receptores de ACh disponibles éste alcanza una amplitud suficiente para desencadenar un PA en la membrana de la célula muscular.

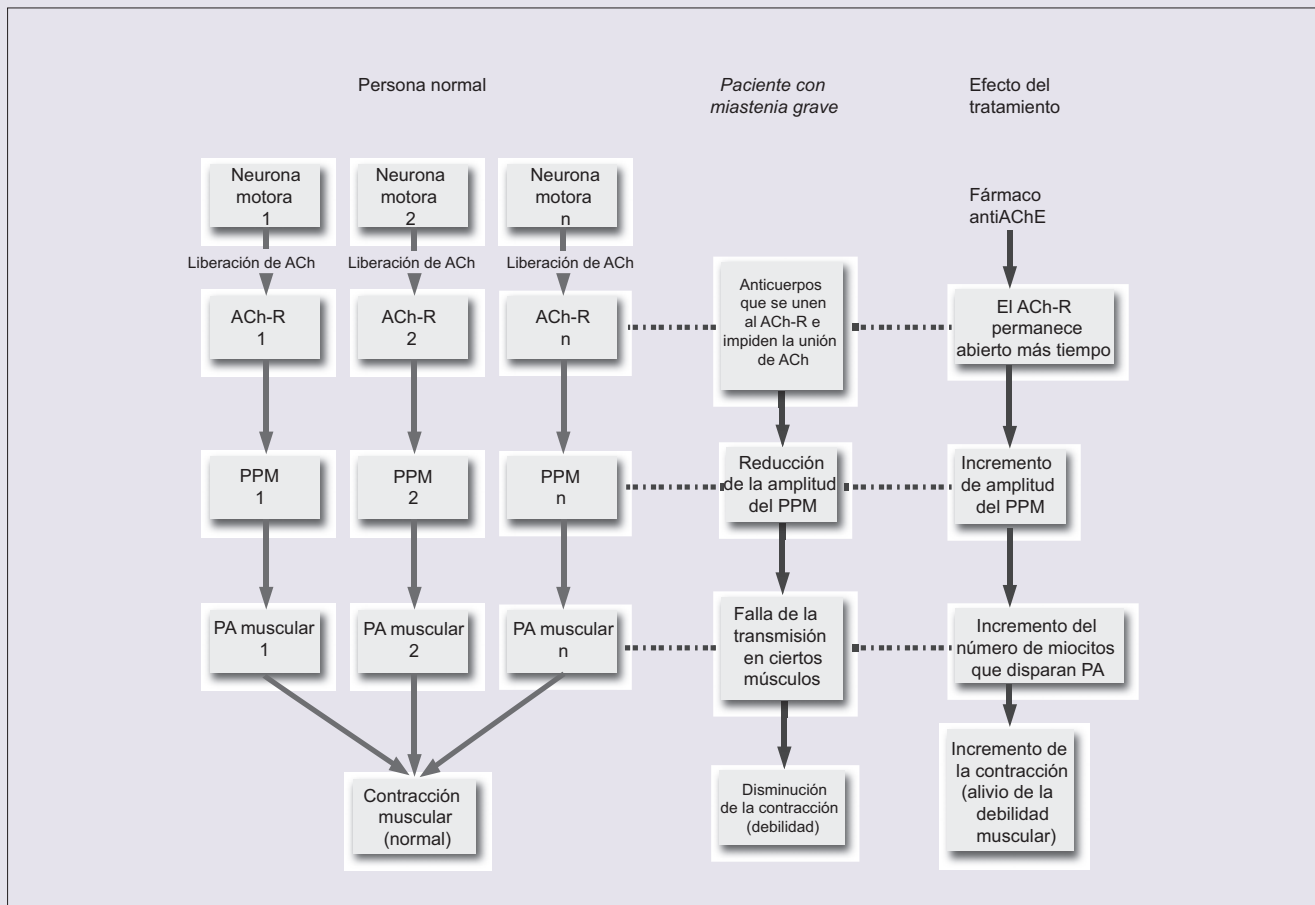


Figura II-1. (Izquierda) Mecanismos que desencadenan la contracción muscular en un individuo normal. (Centro) En un paciente con miastenia grave, como la señorita Adams, la consecuencia de la unión de los anticuerpos a los receptores de la ACh es la inhibición de la contracción muscular. (Derecha) Mecanismo por el cual el tratamiento alivia los síntomas de la señorita Adams. ACh, acetilcolina; ACh-R, receptor de acetilcolina; PA, potencial de acción; PPM, potencial de placa motora.

Comprensión de la fisiología

La neurona motora que inerva a las células del músculo esquelético las estimula para que se contraigan. La ACh, el transmisor en todos los músculos esqueléticos, se libera a partir de las terminales del axón de la neurona motora en vesículas, y se difunde a través de la hendidura. Cuando dos moléculas de ACh se unen a un receptor, el canal se abre, y tanto el Na^+ como K^+ pueden difundir a través de la membrana bajo la influencia de sus gradientes electroquímicos. Cada vesícula contiene 10 000 moléculas de ACh, y genera un potencial en miniatura de la placa motora (PMPM) de ~0.5 mV. Sin embargo, se libera de manera simultánea gran número de vesículas, y el resultado es una despolarización de la membrana de la placa motora (un PPM) que se suma hasta alcanzar una amplitud de 25 mV. El PPM tiene amplitud suficiente para desencadenar un PA en las fibras musculares inervadas. De esta manera, en un músculo normal la transmisión entre el nervio motor y la célula muscular que inerva tiene una relación uno a uno.

En una placa motora terminal normal, el factor de seguridad, es decir, la proporción entre la amplitud del PPM que se genera y la despolarización umbral que se requiere para desencadenar un PA en el miocito, es muy alto. Esto significa que las fluctuaciones aleatorias del PMPM y la disminución ligera del mismo, que deriva de la estimulación repetida de la placa terminal, aún permiten que se desencadene un PPM más que suficiente para que siempre se dispare un PA muscular.

En el paciente con MG, la presencia de anticuerpos que se unen a los receptores de ACh genera su destrucción y disminuye la amplitud del PPM. El factor de seguridad se hace mucho menor, y el decremento que ocurre ante el disparo repetido puede tener como consecuencia la falla de la transmisión, y así una contracción menor. El resultado es la debilidad muscular.

Los procesos normales de inducción de una contracción muscular, los cambios que se generan por el proceso de enfermedad y los mecanismos por los cuales el tratamiento actúa se ilustran en la figura II-1.

Sección III | Fisiología del músculo

Generalidades

Presentación de caso

Capítulos

- 13. Anatomía funcional del músculo**
- 14. Mecanismo de contracción muscular**
- 15. Características de la contracción muscular**
- 16. Elasticidad del músculo**
- 17. Mecánicas musculares**
- 18. Músculo liso**
- 19. Músculo cardiaco**

Respuestas para aplicar su conocimiento

Análisis del caso

Generalidades

Las células musculares son de tres tipos: esqueléticas, lisas y cardíacas; son células susceptibles de excitación eléctrica. Al igual que las neuronas están especializadas para la conducción y la transmisión de información mediante el uso de potenciales de acción, las células musculares están especializadas para contraerse (acortarse) y generar fuerza cuando reciben un estímulo. Las células musculares transforman la energía almacenada en las moléculas de trifosfato de adenosina (ATP) en trabajo mecánico; esa transformación tiene como resultado ya sea la generación de fuerza (si la longitud de la célula se mantiene constante) o la contracción (acortamiento).

En los tres tipos de músculo, la contracción o la generación de fuerza se logra por efecto de la disposición ordenada de dos proteínas: actina (el filamento delgado) y miosina (el filamento grueso). El desplazamiento de una de estas proteínas sobre la otra desencadena la liberación de energía por la acción de la ATPasa de la miosina.

El desencadenante para la contracción muscular es una señal eléctrica en la membrana celular. En el caso de los músculos esquelético y cardíaco, esta señal es un potencial de acción; algunas células de músculo liso generan potenciales de acción, en tanto otras responden a otras señales eléctricas.

Cuando se someten a excitación eléctrica, las células musculares muestran un incremento rápido de la concentración de calcio (Ca^{2+}) en su citoplasma. En el músculo esquelético, este incremento desencadena la liberación de Ca^{2+} a partir de los sitios de reserva intracelular. En los músculos cardíaco y liso, el Ca^{2+} proviene tanto de la reserva intracelular como del compartimiento del líquido extracelular. El Ca^{2+} que se libera elimina la inhibición de la ATPasa de la miosina, la enzima que libera la energía del ATP, y la actina y la miosina comienzan a moverse entre sí. El resultado es el trabajo que realice el músculo.

Las células musculares son efectoras que determinan diversas funciones en cada sistema orgánico del organismo.

Sección III Presentación de caso: La cirugía de Jeremy Wright se complica

Causa del ingreso

Jeremy Wright es un varón de 47 años que se encuentra programado para someterse a colecistectomía (extirpación de la vesícula biliar) para tratar un cuadro de colelitiasis (litos biliares).

Valoración diagnóstica previa a la hospitalización

- Signos vitales
- Temperatura: 36.5 °C
- Presión arterial: 135/82 mmHg
- Pulso: 75/min
- Respiración: 16/min
- Estudios de laboratorio
- Biometría hemática completa: normal
- Química sanguínea: normal
- Examen general de orina: normal
- Radiografía de tórax: normal
- Electrocardiograma (ECG): normal

Preparación para la cirugía

Se administraron succinilcolina (que se une a los receptores nicotínicos de acetilcolina en la placa motora terminal, y se degrada sólo en forma muy lenta; actúa como relajante muscular) y halotano (un anestésico general).

Poco después de administrar el anestésico (pero antes de iniciar la cirugía), el anesestesiólogo observó que el paciente comenzó a mostrar fasciculaciones (contracciones espontáneas del músculo esquelético). A esto siguió con rapidez la rigidez muscular (contracturas del músculo esquelético que se caracterizan por la presencia de induración muscular y rigidez articular). Además, la temperatura corporal del paciente comenzó incrementarse con rapidez, desde de 36.5 °C antes de la administración de la anestesia hasta 39 °C en el transcurso de media hora del inicio de la anestesia general. También se observó que la presión parcial de bióxido de carbono (PCO₂) al final de la espiración iba en incremento. El ECG mostraba el desarrollo de taquicardia sinusal.

En ese momento, se suspendieron la administración de halotano y succinilcolina, y se canceló la cirugía. El paciente se sometió hiperventilación para reducir el PCO₂ al final de la espiración. La temperatura del paciente continuó elevándose, y alcanzó 41 °C en menos de 1 h.

Se aplicaron al paciente paquetes de hielo para ayudar a reducir su temperatura central, ahora en un nivel peligroso. Los resultados de un análisis rápido de la sangre mostraron

$$[K^+]_p = 6.0 \text{ mEq/L}$$

$$pH = 7.30$$

$$\text{Brecha aniónica} = 15 \text{ mEq/L}$$

$$\text{Cinasa de creatina} = 12 \text{ mU/L}$$

Al inicio, se consideró que la elevación ligera de la [K⁺] carecía de importancia.

Se persistió en los esfuerzos para reducir la temperatura del paciente. Un análisis subsecuente de la sangre confirmó la presencia de acidosis láctica (la brecha aniónica se había incrementado hasta 17 mEq/L y el pH había caído hasta 7.28), y se había desarrollado hiperpotasemia franca (elevación del K⁺ extracelular). La rigidez muscular había cedido en forma discreta, y la velocidad de incremento de la temperatura declinó en grado significativo. Sin embargo, el paciente comenzó a mostrar arritmias cardíacas (latidos cardíacos irregulares). La rigidez del paciente disminuyó un tanto, y la necesidad de aplicación de paquetes de hielo continuó disminuyendo en grado importante. Sin embargo, la frecuencia cardíaca se volvió errática y la presión arterial del paciente comenzó a caer en forma intensa.

Para revertir la condición que se estaba desarrollando, se administró por vía intravenosa dantroleno (un medicamento que bloquea la liberación de Ca²⁺ a partir del retículo sarcoplásmico). La rigidez muscular comenzó a desaparecer y la temperatura corporal dejó de aumentar. La aplicación de paquetes de hielo permitió reducir la temperatura. Al pasar el tiempo, la [K⁺] extracelular y el pH recuperaron la normalidad. La función cardíaca también se normalizó.

El Sr. Wright fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos (UCI), donde se le vigiló en forma estrecha durante las siguientes 48 h.

Puntos de reflexión

1. ¿Por qué se administró succinilcolina al Sr. Wright para prepararlo para la cirugía abdominal que iba a realizarse?
2. ¿Por qué los músculos del Sr. Wright desarrollaron rigidez?
3. ¿Por qué desarrolló hiperpotasemia el Sr. Wright?
4. ¿Por qué la temperatura del Sr. Wright comenzó incrementarse?

13 Anatomía funcional del músculo

Las células musculares de todos los tipos tienen como función especial en el organismo convertir la energía biológica (ATP) para generar fuerza o acortamiento (contracción). Los músculos son los “motores” del organismo y permiten al individuo desplazarse (músculo esquelético), bombear la sangre (músculo cardiaco) y movilizar los alimentos que consume a través el tubo digestivo (músculo liso). Los conocimientos sobre los mecanismos por los cuales funciona el músculo se basan en la identificación de su estructura.

Fibras musculares

Los músculos son tejidos contráctiles cuyas células de manera tradicional se denominan **fibras**. Desde la perspectiva histológica, algunas fibras musculares presentan estriaciones cruzadas; otras no lo hacen. Desde la funcional, algunos músculos muestran conducción efáptica de la excitación eléctrica, y el potencial de acción se disemina de una célula a otra. Este tipo de fibras musculares puede contraerse de manera espontánea. En otros músculos, no existe conducción efáptica. Estas células musculares sólo se contraen cuando se estimulan a través de las fibras nerviosas que las inervan. En concordancia, existen cuatro tipos de fibras musculares, que se definen a partir de sus características histológicas y funcionales (cuadro 13-1).

Las **fibras del músculo esquelético** tienen aspecto estriado, son cilíndricas y multinucleadas (figura 13-1A). Tienen entre 10 y 30 cm de longitud –suficiente para justificar el término **fibra**. Están constituidas por la fusión de varias células más pequeñas, que integran un sincicio multinucleado. Los músculos esqueléticos se denominan así por que están unidos a los huesos por medio de tendones, y desplazan a éstos y a las cargas que se aplican sobre ellos. Son los únicos músculos que se encuentran bajo control voluntario.

Las **células del músculo liso** carecen de aspecto estriado, son fusiformes (en forma de huso) y contienen un solo núcleo (figura 13-1B). Miden entre 0.02 y 0.5 mm de longitud. Los **músculos lisos de unidad única** (o viscerales) están presentes en las paredes del tubo gastrointestinal y el aparato genitourinario. Todas las fibras de un músculo liso de unidad única se contraen al mismo tiempo, de manera casi simultánea o secuencial, por efecto de la conducción de la excitación eléctrica de una a otra célula. Los **músculos lisos de unidades múltiples** (o unidades motoras) se encuentran en los músculos intrínsecos del ojo, los músculos pilomotores y los conductos deferentes, así como en las paredes de las arterias elásticas grandes. Las fibras de los músculos lisos de unidades múltiples se contraen en respuesta a la estimulación de un nervio, en gran medida de la misma forma que las fibras del músculo esquelético. Sin embargo, reciben inervación de fibras autonómicas que no se encuentran bajo el control voluntario.

Las **células del músculo cardiaco** son estriadas, cilíndricas y tienen cerca de 0.1 mm de longitud; algunas están

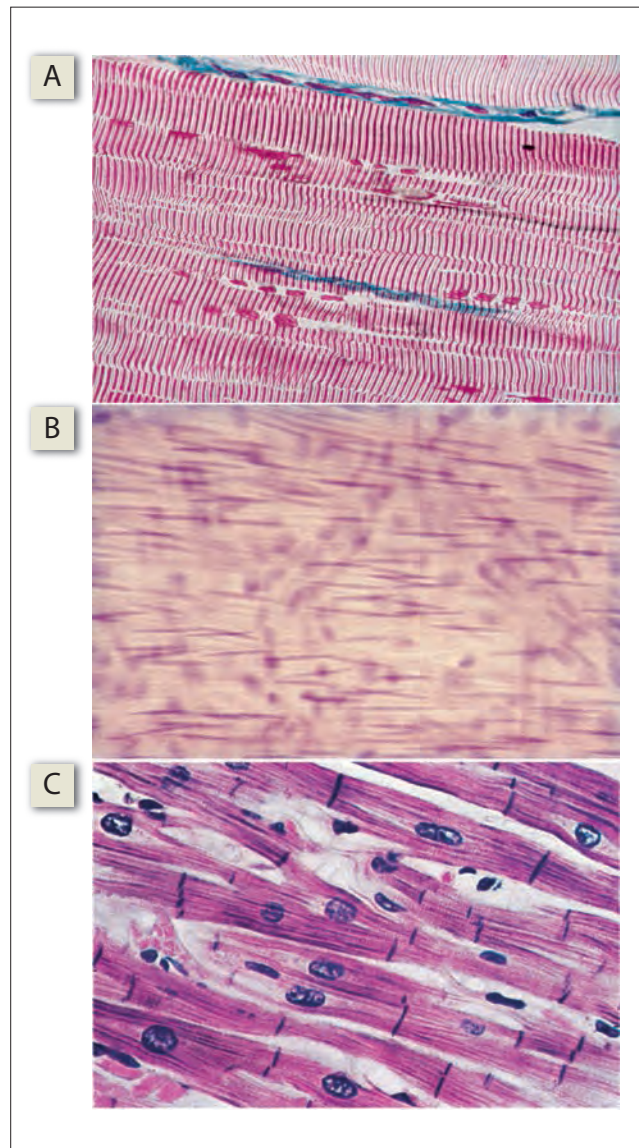


Figura 13-1. Células musculares: **A)** fibras de músculo esquelético, **B)** fibras de músculo liso y **C)** células de músculo cardiaco.

ramificadas (figura 13-1C). Las células se encuentran unidas por sus extremos, y forman **discos intercalados** que constituyen puentes de baja resistencia para la transmisión de la excitación eléctrica de una célula a otra. El músculo cardiaco sólo se encuentra en el corazón; de ahí deriva su nombre.

El músculo cardiaco tiene similitud funcional tanto con el músculo liso como el esquelético. El músculo cardiaco se asemeja al músculo liso visceral en el sentido de que exhibe automaticidad y conducción efáptica, y que su contractilidad se modifica por la acción de las hormonas. El músculo cardiaco se asemeja al músculo esquelético por que contiene sarcómeros regulares delimitados por discos Z, muestra una relación longitud-tensión similar, y el complejo troponina-tropomiosina regula su contracción.

Cuadro 13-1. Clasificación de las fibras musculares

	Estriadas	No estriadas
Con conducción efáptica	Músculo cardiaco	Músculo liso de unidad única
Sin conducción efáptica	Músculo esquelético	Músculo liso de unidades múltiples

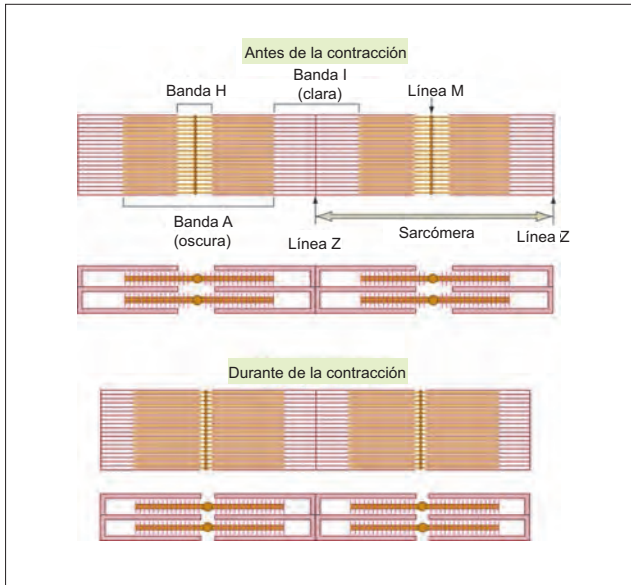


Figura 13-2. Bandas oscuras y claras en el músculo estriado. La contracción reduce la amplitud de la banda I y H, pero la banda A permanece sin cambios.

Aparato contráctil del músculo estriado (esquelético y cardíaco)

Al igual que el resto de las células, la fibra del músculo estriado tiene membrana celular (sarcolema), retículo endoplásmico liso (retículo sarcoplásmico), citoplasma (sarco plasma) y proteínas del citoesqueleto. Las **proteínas del citoesqueleto** son de tres tipos: contráctiles, reguladoras y de anclaje. Las **proteínas contráctiles** son la miosina y actina. Estas dos proteínas interactúan para generar la fuerza contráctil en un músculo. Las **proteínas reguladoras** son la tropomiosina y troponina, que regulan la interacción entre la actina y miosina. Las **proteínas de anclaje** son la actinina α , tinina, nebulina y distrofina. Estas proteínas anclan a las proteínas del citoesqueleto entre sí, así como al sarcolema y la matriz extracelular.

Las proteínas del citoesqueleto se encuentran dispuestas en extremo ordenadas, por efecto de la cual la fibra muscular muestra estriaciones transversas cuando se estudia bajo el microscopio de luz. Con técnicas especiales, se observa que las estriaciones corresponden con bandas oscuras y claras (figura 13-2). La estructura que se denomina línea Z se extiende a lo largo del punto medio de la banda clara. La parte de la fibra muscular que se extiende entre dos líneas Z consecutivas se denomina **sarcómera**, y es la unidad contráctil del músculo. Durante una contracción muscular, las líneas Z se acercan una a otra y las sarcómeras se acortan.

Retículo sarcoplásmico. En una célula muscular, el retículo sarcoplásmico (RS) presenta una disposición geométrica bien definida (figura 13-3), y cuenta con túbulos (los túbulos L o longitudinales) que se distribuyen en paralelo a la longitud de la fibra. Estos túbulos se extienden a todo lo largo de las bandas A e I. Terminan en sacos dilatados que se denominan **cisternas terminales**.

Los **túbulos T** (túbulos transversos) se encuentran dispuestos en sentido radial, y se distribuyen desde la superficie hasta el centro de la fibra. Los túbulos transversos son invaginaciones del sarcolema, que se dirigen hacia el interior de la célula (figura 13-3). De manera característica, se forman en las uniones A-I en los mamíferos, y en el disco Z en los anfibios. Puesto que son extensiones del sarcolema, los túbulos T conducen potenciales de acción a partir de éste y hacia el interior de la célula, a lo largo de su membrana.

Los **filamentos de miosina** son gruesos y se encuentran dispuestos en sentido longitudinal en el centro de la sarcómera (figura 13-3). Un filamento de miosina está constituido por dos cadenas H pesadas que se enroscan una sobre otra (figura 13-4A). La cadena pesada tiene una cabeza globular y una cola larga. Las colas presentan enroscamiento helicoidal; las cabezas se mantienen separadas. Cada cabeza globular contiene dos cadenas L ligeras adicionales. En la sarcómera, las colas de miosina se agrupan para formar un cúmulo a partir del cual se proyectan las cabezas globulares, denominadas cabezas de miosina (figura 13-4B).

La digestión con tripsina (figura 13-4A) genera dos fragmentos a partir de la molécula de miosina: la meromiosina pesada (*heavy meromyosin* [HMM]) y la meromiosina ligera (*light meromyosin* [LMM]). La HMM contiene la cabeza globular y parte de la cola fibrosa. Puede escindirse de manera adicional si se aplica papaína, y se obtienen dos sub-

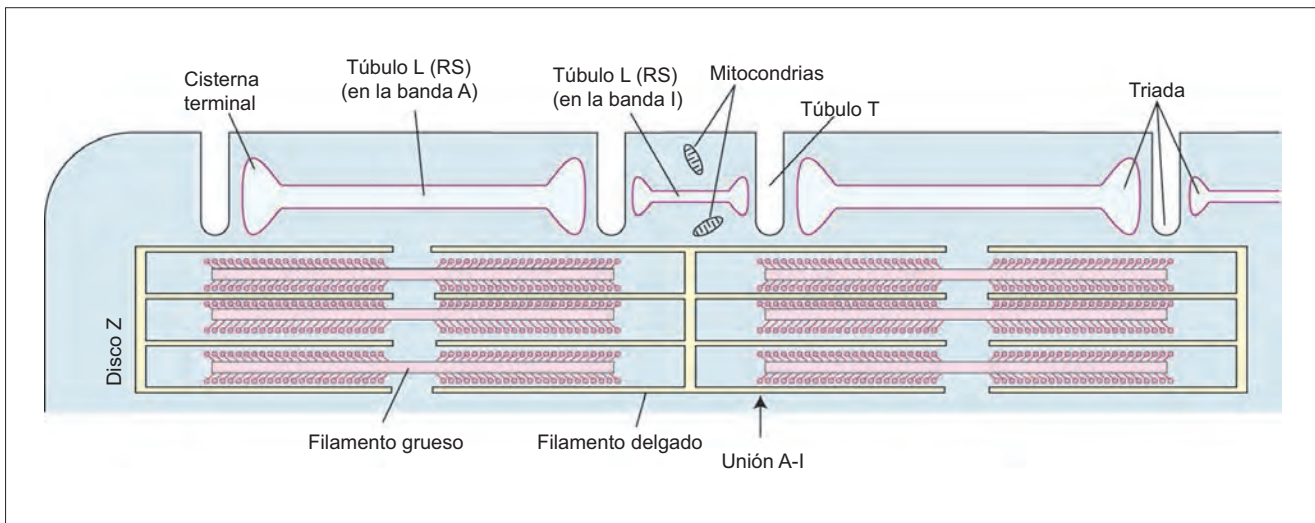


Figura 13-3. Túbulos transversos y longitudinales. El túbulo T y las dos cisternas laterales en sus extremos constituyen una triada. Obsérvese que los túbulos L (el retículo sarcoplásmico [RS]) en la banda I son más cortos y menos regulares que los túbulos L en la banda A. Esto se debe a que la región de la banda I está llena de mitocondrias. Por otra parte, el ancho de la banda I cambia durante la contracción muscular, lo que sujeta al túbulo L a compresión.

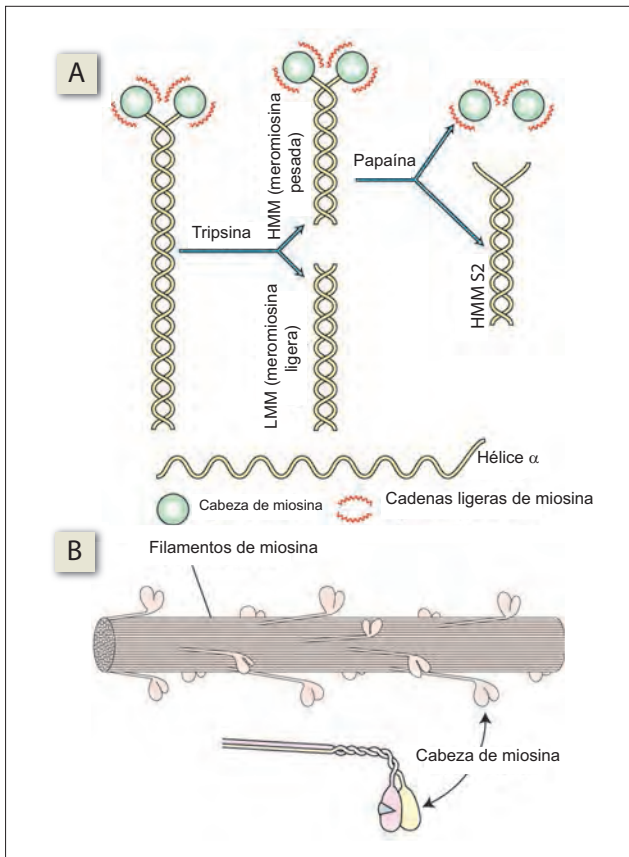


Figura 13-4. Filamentos de miosina constituidos por subunidades repetidas. **A)** Estructura de los filamentos de miosina. **B)** Organización de los filamentos de miosina.

segmentos: la HMM S1 globular, que conserva la actividad de adenosintrifosfatasa (ATPasa) y la capacidad de unión a la actina; y la HMM S2 fibrosa, que es inactiva. La LMM deriva por completo de la cola fibrosa de la molécula de miosina. No cuenta con actividad de ATPasa ni capacidad de unión a la actina.

El **filamento de actina** (actina F) es un filamento en doble hélice (figura 13-5C). Está constituido por subunidades globulares que se denominan actina G. Existen sitios específicos en el filamento de actina que se unen a la cabeza de la miosina durante la contracción muscular. Estos puntos se llaman **sitios activos**.

La **tropomiosina** es una molécula filamentososa (figura 13-6) constituido por dos cadenas, α y β . El filamento de tropomiosina descansa en el surco que se forma entre los filamentos de actina, y cada filamento de tropomiosina se extiende a lo largo de siete subunidades de actina G. La tropomiosina mantiene cubiertos los sitios activos de las moléculas de actina mientras el músculo no está en contracción. Para que una contracción dé inicio, el filamento de tropomiosina debe deslizarse y descubrir los sitios activos (véase capítulo 14).

La **troponina** se encuentra unida a la tropomiosina (figura 13-6). Tiene tres subunidades: la troponina T que se une a la tropomiosina; la troponina C que se une a cuatro iones de Ca^{2+} ; y la troponina I que sostiene el filamento de tropomiosina sobre los sitios activos de la actina en tanto la troponina C no presenta unión al Ca^{2+} .

Anclaje de las proteínas de un músculo estriado

La **actina α** se localiza en la banda Z. Forma enlaces cruzados con los filamentos de actina y los ancla a la banda Z (figura 13-5A). La **titina** (que antes se conocía como conec-

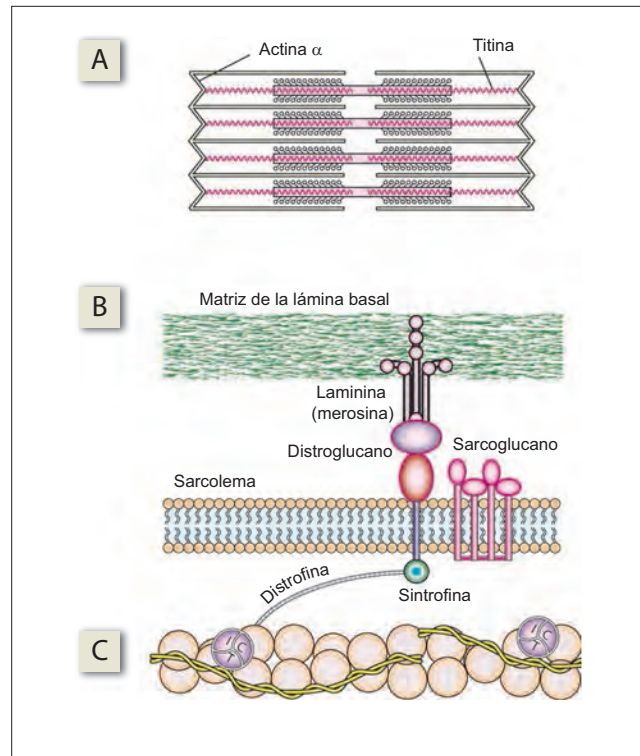


Figura 13-5. Proteínas de anclaje en el músculo. **A)** La actina α ancla a los filamentos delgados al disco Z, y los filamentos de titina anclan a los filamentos gruesos al disco Z. **B)** Glucoproteínas asociadas a la distrofina, que anclan la maquinaria contráctil de cada sarcómero a la fibra muscular y al músculo en su totalidad. **C)** La actina es una cadena de proteínas globulares con sitios activos a lo largo de la molécula, que desempeñan un papel clave en la contracción. Las proteínas de control tropomiosina (el hilo que se encuentra enrollado en torno al filamento de actina) y la troponina (la cuenta que se observa adherida a la tropomiosina) también se observan.

tina o filamento de la brecha) es un filamento elástico largo que interconecta a los disco Z (figura 13-5A). La sarcómera resiste el estiramiento por efecto de los filamentos de titina, que constituyen lo que se denomina componente elástico en serie (véase capítulo 16) del músculo. Cuando la sarcómera se estira de tal manera que no existe superposición entre los filamentos de actina y miosina, los filamentos de

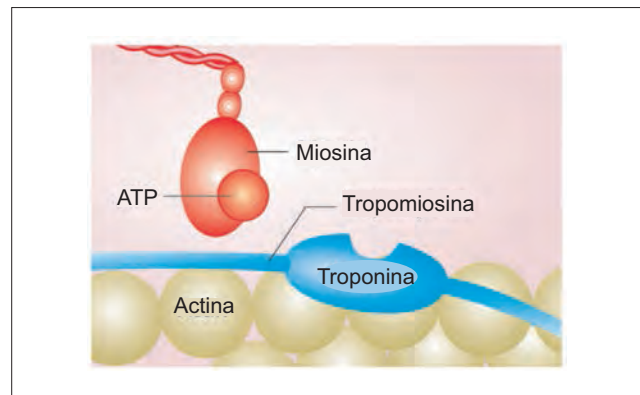


Figura 13-6. La proteína de control tropomiosina se enreda en torno a la molécula de actina. Adherida a la molécula de tropomiosina se encuentran las moléculas de troponina. Estas proteínas de control participan en la generación de la contracción muscular. ATP, trifosfato de adenosina.

titina se hacen más evidentes en la brecha que existe entre la actina y la miosina. La **nebulina** es un filamento rígido que se conecta por uno de sus extremos a la actinina α en el disco Z y al complejo troponina-tropomiosina a intervalos regulares.

Las **glucoproteínas relacionadas con distrofina** incluyen algunas de tipo extracelular (distroglucano y laminina), otras que se ubican en la cara interna del sarcolema (distrofina, sintrofina y utrofina) y otras más que atraviesan todo el grosor de la membrana (sarcoglucono, sarcospano). La distrofina, que es la mejor conocida entre éstas, ancla la actina a la membrana por medio de la sintrofina, y también a la matriz de la lámina basal por mediación del distroglucano y la laminina (figura 13-5B). Los defectos genéticos de la molécula distrofina causan la distrofia muscular de Duchenne.

Músculos lisos

Los músculos lisos muestran diferencias anatómicas respecto de los músculos esqueléticos, mismas que tienen relevancia fisiológica (figura 13-7). 1) El sarcolema presenta invaginaciones cortas hacia el citoplasma, que se denominan caveolas y son análogas a los túbulos T en las fibras esqueléticas. 2) Existen varios elementos densos fusiformes en el citoplasma (corpúsculos densos citoplásmicos) y también a lo largo de la superficie interna del sarcolema (placa densa subsarcolémica). Los corpúsculos densos citoplásmicos contienen a la proteína actinina α , y son equivalentes a los disco Z en las fibras del músculo esquelético. Las placas densas subsarcolémicas contienen vinculina y talina. Entre los corpúsculos densos citoplásmicos se extienden tres tipos de filamentos: actina, miosina y filamentos intermedios. Los filamentos intermedios están conformados por desmina (en el músculo liso vascular, están constituidos por vimentina), que define el marco citoesquelético. 3) La proporción entre filamentos de actina y miosina se aproxima a 12:1 en los músculos lisos, en comparación con la proporción cercana a 2:1 en los músculos esqueléticos. Los filamentos de miosina

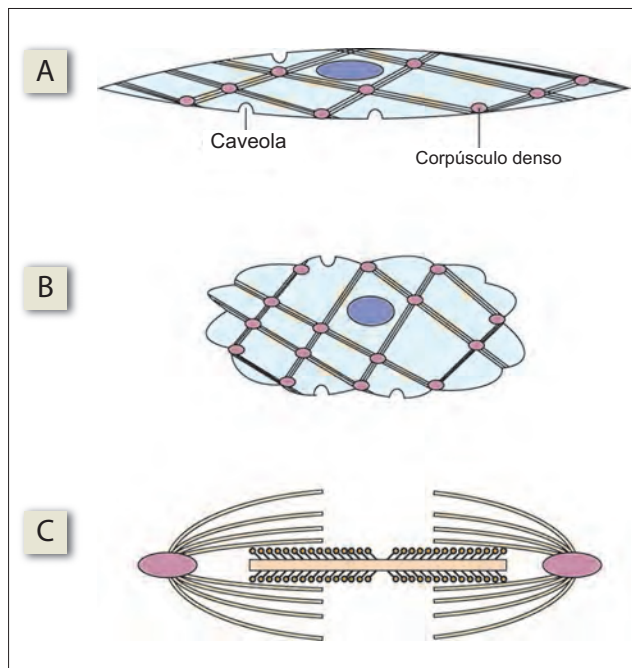


Figura 13-7. Fibra de músculo liso. A) Estructura de una fibra de músculo liso. B) Fibra de músculo liso en estado de contracción. C) Fibras de actina que radian a partir de los corpúsculos densos, con varios filamentos de actina que circundan un solo filamento de miosina.

son distintos en los músculos esquelético y liso. En los músculos lisos, las cabezas que se proyectan a partir de las moléculas de miosina forman puentes cruzados a todo lo largo de los filamentos de actina, en tanto los filamentos gruesos del músculo esquelético cuentan con un segmento central liso que carece de puentes cruzados. 4) Las proteínas reguladoras tropomiosina y troponina se encuentran en el músculo esquelético pero no en el músculo liso. En contraste, los músculos lisos contienen calmodulina, que es análoga a la troponina.

Unión neuromuscular

La unión que permite el paso de un impulso eléctrico entre dos neuronas se denomina sinapsis (véase capítulo 11). La unión neuromuscular (figura 13-8) es en esencia una sinapsis que existe entre la terminal axónica y una fibra muscular. Al tiempo que el axón que se dirige a inervar una fibra de músculo esquelético se aproxima a su objetivo, pierde su capa de mielina. El cilindro eje se ramifica entonces para formar varias terminaciones con forma de bulbo que se denominan **botones terminales**, cada uno inerva una fibra muscular. Los botones terminales contienen muchas **vesículas sinápticas** pequeñas que contienen ACh, que es el neurotransmisor en las uniones neuromusculares. Los sitios de la membrana de la terminal axónica que se encuentran especializados para la liberación de vesículas con neurotransmisores se llaman **zonas activas**.

Los botones terminales se encuentran en aposición estrecha a una depresión en la membrana muscular que se llama **placa motora terminal**, y que aloja los receptores para la ACh. La placa motora se distribuye en pliegues, que se conocen como **pliegues de la unión**. Los receptores de ACh se encuentran acumulados en la cresta de cada pliegue de la unión, mismos que se ubican en oposición a las zonas activas de la membrana de la terminal axónica. El espacio de 100 nm que se abre entre el botón terminal y la placa motora se denomina **hendidura mioneural**. La hendidura no tiene amplitud uniforme. Sobre las puntas de los pliegues de la unión tiene menos de 1 nm de ancho. Dentro de la hendidura se encuentra una membrana basal o lámina basal, constituida por colágeno y otras proteínas de la matriz. La enzima AChE se ancla a las fibrillas de colágeno de la membrana basal.

Sinapsis de paso en el músculo liso

A diferencia de la placa motora de la fibra del músculo esquelético, los músculos lisos no muestran especialización alguna en el sitio en que entran en contacto con el axón. Por otra parte, el axón que inerva un músculo liso no termina en el punto de la inervación. Más bien, muestra dilataciones o varicosidades múltiples a lo largo de su curso, que liberan neurotransmisores. Cada axón forma varias uniones con las células musculares que se ubican en su trayecto. Estas sinapsis se llaman **sinapsis de paso** (figura 13-9). Esto difiere de lo que ocurre en el músculo esquelético, donde la neurona debe ramificarse y contar con terminaciones que inervan varias fibras. Por último, los neurotransmisores que se liberan a partir de las varicosidades (neurotransmisores de la unión) pueden ser ACh o noradrenalina. Esto es distinto a lo que ocurre en la terminal axónica del músculo esquelético, que libera sólo ACh.

Uniones por contacto. En las unidades motoras de músculo liso, las varicosidades entran en contacto estrecho con cada célula y forman uniones por contacto (figura 13-9A). En estos sitios, la membrana del músculo se separa de la varicosidad por efecto de una brecha que tiene casi la misma dimensión que una unión neuromuscular. De esta manera, el retraso de la unión (es decir, el tiempo que se

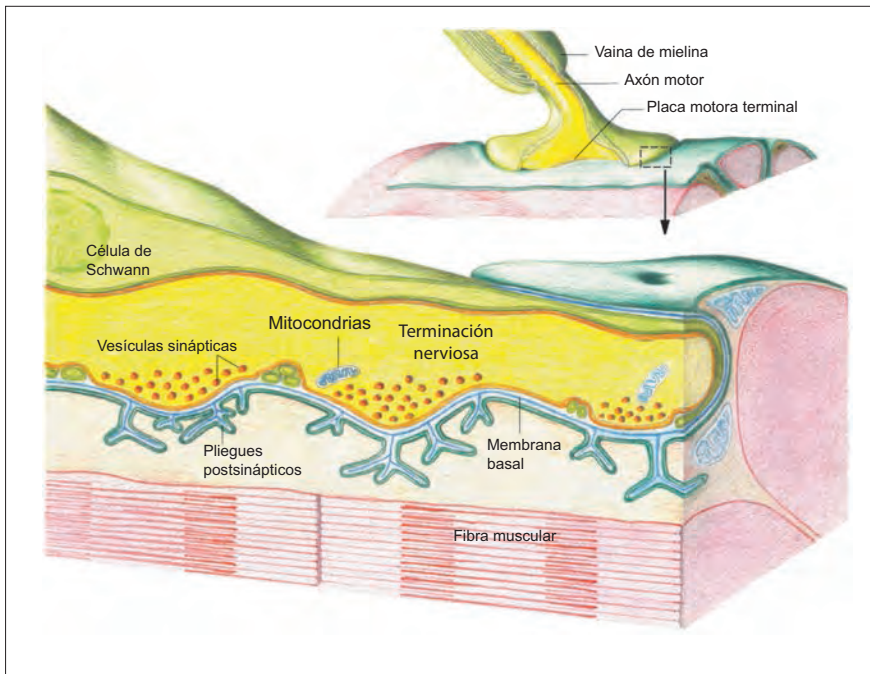


Figura 13-8. Estructura de la unión neuromuscular en el músculo esquelético.

requiere para que un impulso viaje desde la neurona hasta la membrana muscular) es comparable al que se verifica en la unión neuromuscular de un músculo esquelético.

Unión difusa. En el músculo liso de unidad única, las varicosidades no entran en contacto estrecho con célula alguna. Los neurotransmisores que liberan estas varicosidades se difunden hasta alcanzar todas las células musculares. Esta disposición se conoce como unión difusa (figura 13-9B). El retraso de la unión es mayor en las uniones difusas.

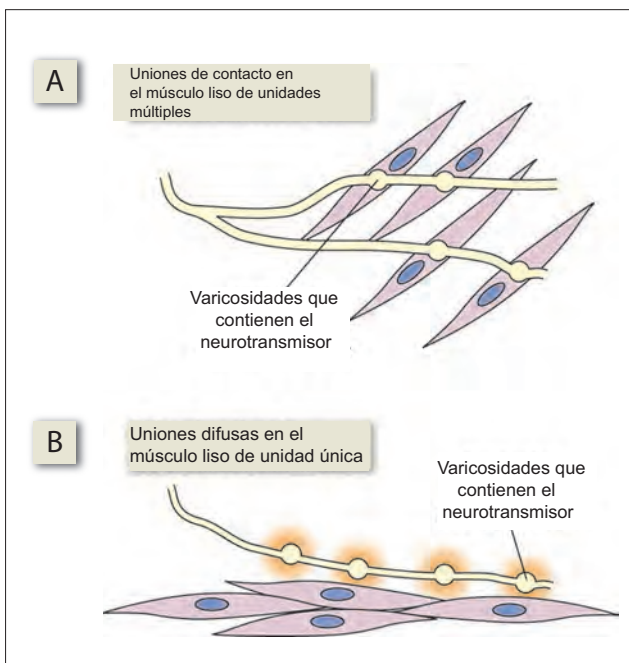


Figura 13-9. Sinapsis en paso en el músculo liso. **A)** Uniones de contacto. **B)** Uniones difusas.

Resumen

- Existen tres tipos de músculo: esquelético, cardíaco y liso. Comparten muchas propiedades, pero también muestran diferencias importantes en su estructura y función.
- En los tres tipos de músculo, la contracción se debe a la interacción de dos proteínas contráctiles, la actina (filamento delgado) y miosina (filamento grueso).
- En unión con las proteínas contráctiles se encuentran otras cuya función es controlar la actividad de la ATPasa de la miosina.
- Las neuronas motoras inervan al músculo esquelético y el sitio de inervación es la unión neuromuscular. El sistema nervioso autónomo inerva al músculo liso y forma distintos tipos de uniones neuromusculares.

Aplicación del conocimiento

13-1. Cuando se administró succinilcolina al Sr. Wright, presentó parálisis flácida. Cuando se inició la anestesia con halotano, desarrolló con rapidez contracturas del músculo esquelético. Contraste estas dos condiciones tan diferentes de los músculos en función del estado de las sarcómeras.

13-2. Describa la secuencia de eventos que tuvo lugar en el músculo esquelético cuando se administró la succinilcolina al Sr. Wright. ¿Qué le ocurrió a sus músculos y por qué ocurre?

14 Mecanismo de contracción muscular

Mecanismo contráctil

El acortamiento de una fibra muscular se debe al deslizamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina. El proceso que produce este acortamiento se denomina **ciclo de puenteo cruzado**; se resume en forma simplificada en la figura 14-1A. Este proceso se desencadena por el incremento de la concentración de calcio (Ca^{2+}) en el citosol y su unión a la troponina C (figura 14-1B).

Ciclo de puenteo cruzado

El trifosfato de adenosina (ATP) se une a la ATPasa de la miosina que existe en la cabeza de este filamento, y se escinde en bifosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico (P_i). La energía que se libera activa a la cabeza de miosina, que se encuentra lista para unirse a la actina. La cabeza de miosina activada se une a los sitios activos de los filamentos de actina, y se constituye la actomiosina. De manera simultánea, la cabeza de miosina se flexiona sobre su articulación. El resultado es que el filamento de actina se desliza sobre el filamento de miosina, lo que hace acercarse entre sí a los disco Z, de manera que la sarcómera se acorta. Al tiempo que se flexiona la cabeza de la miosina, el ADP y P_i que se adhieren a ella se liberan, y dejan espacio para que se una otra molécula de ATP. Cuando el ATP se une a la ATPasa de la miosina, la cabeza de la miosina se desprende de la actina, y se repite el ciclo de formación de puentes cruzados.

Modelo general: energía

Con el objetivo de contraerse, el uso de la energía que contiene el ATP en las células musculares es sólo un ejemplo de un modelo general que puede aprovecharse para comprender muchos procesos fisiológicos. Éste es en particular un ejemplo muy evidente, debido a que es posible experimentar de manera directa el trabajo de las células musculares (para el cual es necesario invertir energía) cuando se mueven las extremidades del cuerpo.

Golpe de potencia. Cuando un músculo se encuentra relajado, la cabeza de miosina se encuentra en su conformación de 90° con alta energía. Este estado de alta energía deriva de la energía que se libera cuando la molécula de ATP se une a la ATPasa de la miosina (que está sobre la cabeza S-1) y se hidroliza en ADP y P_i . La cabeza de miosina activada se une a uno de los sitios activos del filamento de actina, para constituir el complejo actina-miosina-ADP- P_i . La formación del complejo desencadena dos eventos casi simultáneos: 1) la flexión de la cabeza de la miosina, que se modifica a su conformación de 45° con baja energía, y 2) la liberación de P_i y ADP a partir del complejo.

La **flexión de la cabeza de miosina** a partir de su conformación de 90° con alta energía a la conformación de 45° con baja energía genera una fuerza mecánica, y se denomina **golpe de potencia**. Genera uno o los dos efectos siguientes (figura 14-1C): si la carga sobre el músculo es ligera, entonces el filamento de actina se desliza sobre el filamento de miosina, lo que genera acortamiento muscular (contracción isotónica); si la carga sobre el músculo es pesada,

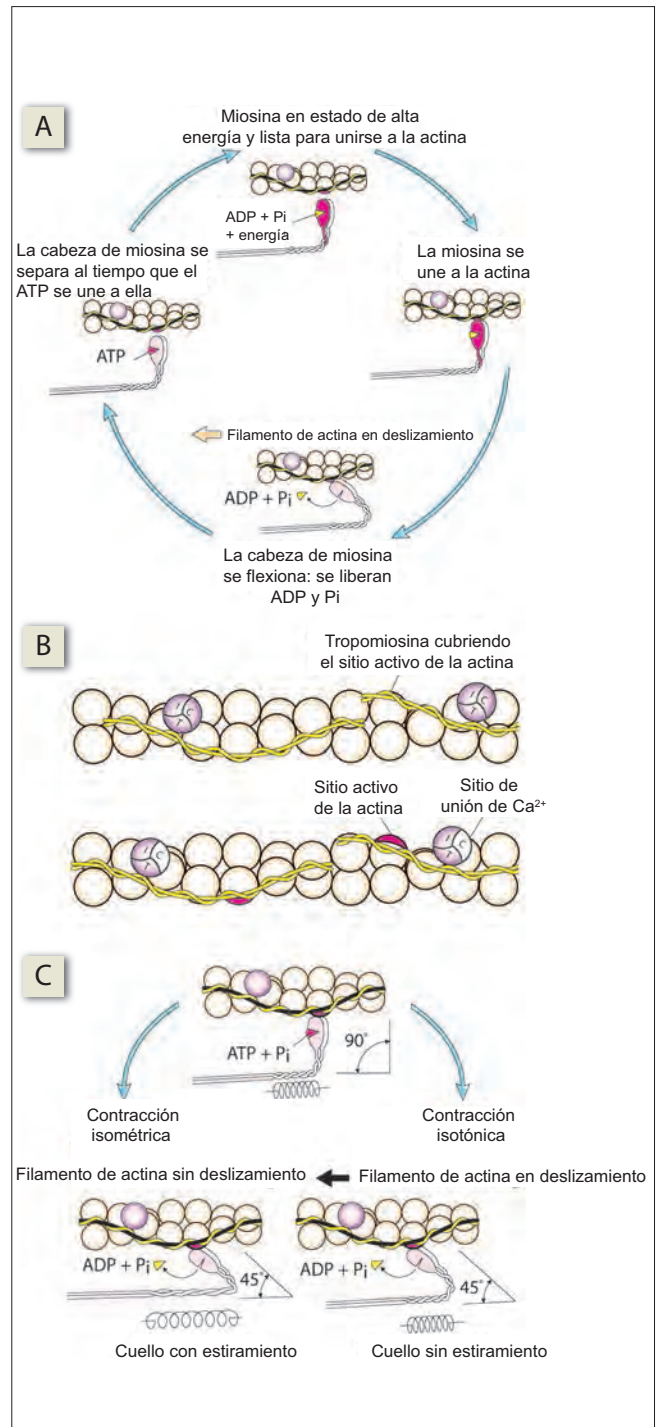


Figura 14-1. A) Ciclo de puenteo cruzado en el músculo esquelético. B) La unión de los iones de calcio a la troponina C desplaza a la molécula de tropomiosina, con lo que se descubren los sitios activos de la actina que se unen a las cabezas de miosina. C) Golpe de potencia en la contracción isométrica e isotónica. En la contracción isométrica, el filamento de actina no puede deslizarse, lo que desencadena el estiramiento del cuello del filamento de actina. ADP, bifosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; P_i , fosfato inorgánico.

entonces los filamentos de actina y ADP-P_i-miosina no pueden desplazarse uno sobre otro (contracción isométrica). La flexión de la cabeza de miosina provoca estiramiento del cuello elástico de la molécula de miosina (véanse capítulo 16 y la descripción del componente elástico en serie).

La liberación de ADP y P_i permite que una molécula nueva de ATP se una a la cabeza de la miosina. El complejo miosina-ATP tiene afinidad baja por la actina; por tanto, ocurre una disociación de la cabeza de miosina y el filamento de actina. La molécula nueva de ATP se escinde, la cabeza de miosina vuelve a activarse y el ciclo se repite.

Bandas oscuras y claras. Mucho antes de que el mecanismo de contracción muscular se comprendiera, se había identificado que el músculo esquelético presentaba estriaciones cruzadas, que se observaban en la microscopia de luz como bandas claras y oscuras que se alternaban (figura 14-2). Estas bandas claras y oscuras son apenas visibles cuando la fibra del músculo se enfoca en forma precisa, pero se hacen prominentes cuando las fibras se desenfocan un poco al acercar o alejar el objetivo del microscopio. La banda que parece oscura al acercar el objetivo se observa clara cuando esa lente se aleja, y viceversa. Por convención, todas las referencias a las bandas oscuras y claras corresponden a las que se observan una vez que el objetivo del microscopio se acerca.

La banda oscura contiene material muy refráctil, y presenta birrefringencia o anisotropía; de ahí que se denomine banda anisotrópica o banda A. Las bandas A comparten los límites de los filamentos de miosina. La banda A es birrefringente debido a que las fibras de actina y miosina se superponen en esa zona. Las bandas claras se denominan isotrópicas o bandas I; se localizan en la región que contiene sólo filamentos de actina. La línea Z transversa bisecta a la banda I. La banda H y la línea M bisectan a la banda A. Durante la contracción, la dimensión longitudinal de la banda A permanece constante, pero aquella de las bandas I y H disminuye.

Las observaciones mencionadas tuvieron un papel importante en el desarrollo de la investigación de todo un

siglo sobre el mecanismo de la contracción muscular. Cualquier teoría de la contracción muscular tenía que tomarlas en consideración. La teoría del deslizamiento de los filamentos explica de manera satisfactoria todas ellas.

Inicio y terminación del ciclo de puenteo cruzado

Tropomiosina. El ciclo de puenteo cruzado se activa o desactiva por efecto de la molécula de tropomiosina, que se desliza sobre la molécula de actina para cubrir o descubrir los sitios activos que contiene. La tropomiosina cubre los sitios activos sobre la actina cuando la concentración de Ca²⁺ en el sarcoplasma es baja, y los descubre cuando se incrementa.

Troponina. La acción reguladora de Ca²⁺ sobre la tropomiosina se encuentra mediada por la troponina (Tp), una proteína constituida por tres subunidades, la TpC con la que se une el Ca²⁺, la TpI y la TpT. Cuando la concentración sarcoplásmica de Ca²⁺ se incrementa, cuatro iones de Ca²⁺ se unen a la TpC. El complejo TpC-4Ca²⁺ induce modificaciones en la TpI y TpT, que a su vez desencadenan un desplazamiento que aleja a la tropomiosina de los sitios activos de la actina. Cuando cae la concentración sarcoplásmica de Ca²⁺, éste se disocia de la TpC, y la tropomiosina vuelve a deslizarse sobre el filamento de actina para cubrir sus sitios activos.

Concentración sarcoplásmica de calcio. La concentración de Ca²⁺ en el sarcoplasma es bastante baja. La concentración en el túbulo L es casi 1 000 veces mayor debido a que el Ca²⁺ se bombea de manera continua desde el sarcoplasma hacia el túbulo L, por la acción de Ca²⁺-ATPasa. Estas bombas de calcio se ubican a todo lo largo de las membranas del túbulo L. La mayor parte de Ca²⁺ que ingresa al túbulo L se desplaza hacia las cisternas terminales, donde se une en grandes cantidades a una proteína de unión para el calcio, que se denomina **calsecuestрина**.

Cuando el sarcolemma se despolariza, la despolarización también se disemina hacia los túbulos T. Cuando el túbulo T se despolariza, el Ca²⁺ que se encuentra en las cisternas terminales se libera hacia el sarcoplasma a través de canales especiales de Ca²⁺ llamados canales del **receptor de la rianodina (RYR)**. El Ca²⁺-ATPasa capta casi de manera inmediata el Ca²⁺ liberado y lo bombea de nuevo hacia el interior de los túbulos L. De ahí que la concentración de Ca²⁺ se incremente en el sarcoplasma durante un periodo muy breve, y se denomine de manera apropiada **pulso de Ca²⁺**. Durante el pulso de Ca²⁺, la concentración sarcoplásmica de Ca²⁺ se incrementa mil veces, de ~10⁻⁷ a 10⁻⁴ mol/L.

La concentración sarcoplásmica de Ca²⁺ se define a partir de un equilibrio dinámico entre 1) la velocidad a la cual el Ca²⁺ ingresa al sarcoplasma a partir de las cisternas terminales, < ojo el traductor lo maneja LATERAL y TERMINAL > y 2) la velocidad a la cual se le bombea de nuevo hacia el interior de los túbulos L. Cuando la frecuencia de los potenciales de acción se incrementa, el Ca²⁺ sarcoplásmico también aumenta. Por el contrario, la disminución de la frecuencia en los potenciales de acción genera una caída de Ca²⁺ en el sarcoplasma.

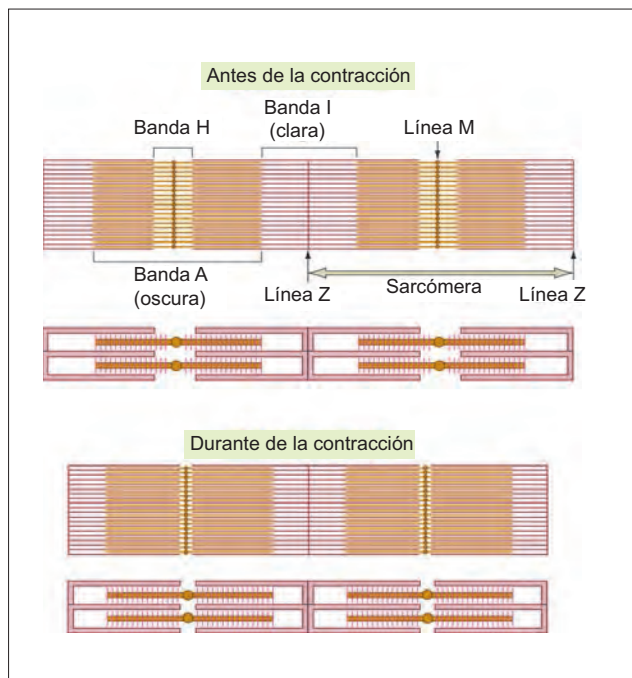


Figura 14-2. Bandas oscuras y claras en el músculo estriado. La contracción reduce la amplitud de la banda I y H, pero la de la banda A se mantiene sin cambios.

Modelos generales: reservorio y equilibrio de fuerzas

El citoplasma de las células musculares es un reservorio en el cual la concentración de calcio se define por efecto de la velocidad a la cual ingresa a partir del espacio extracelular, la velocidad a la que se bombea fuera de la célula y la velocidad a la que ingresa a partir del retículo sarcoplásmico (RS), además de la velocidad a la cual se bombea de nuevo hacia el interior del RS. Los cambios de cualquiera de estos procesos alteran el equilibrio que determina la concentración de calcio; de ahí que la función muscular se modifique.

Papel del ATP. El ATP desempeña tres papeles en la contracción y relajación del músculo. 1) Provee la energía para el golpe de potencia de la cabeza de miosina. 2) Permite la disociación de la cabeza de miosina a partir del filamento de actina. 3) desencadena la relajación muscular al bombear Ca^{2+} desde el sarcoplasma hacia los túbulos L.

La relajación muscular tiene lugar cuando el ciclo de puente cruzado se interrumpe. Un error frecuente es interpretar de manera errónea que el ATP produce la relajación muscular al separar la actina de los filamentos de miosina. La separación de la actina y miosina que genera el ATP no detiene el ciclo de puente cruzado; más bien, lo mantiene. La separación de la actina y miosina que genera el ATP va seguida de inmediato por una interacción nueva entre la actina y miosina, y desencadena otro golpe de potencia. De aquí que para que el ciclo se detenga, la disociación de las cabezas de miosina de la actina debe ir acompañada de la disminución de Ca^{2+} en el sarcoplasma y el ocultamiento subsecuente de los sitios activos sobre la actina. Cuando el músculo se fatiga, su contenido de ATP disminuye. La depleción de ATP reduce la velocidad del bombeo de Ca^{2+} hacia el interior de los túbulos sarcoplásmicos y por tanto disminuye la concentración de Ca^{2+} en el sarcoplasma. Los sitios activos de la actina permanecen descubiertos (por efecto de una concentración alta de Ca^{2+} en el sarcoplasma) y unidos a la cabeza de miosina (debido a que el ATP también es necesario para disociar las cabezas de miosina de la actina). Así, el músculo no puede relajarse en su totalidad y permanece en un estado de contracción parcial que se llama **remanente de contracción**. Por razones idénticas (es decir, la depleción de ATP), los músculos desarrollan rigidez después de la muerte, condición que se conoce como *rigor mortis*.

Acoplamiento excitación-contracción

El término acoplamiento excitación-contracción hace referencia a los eventos que ocurren desde la generación del potencial de acción (PA) en el sarcolema hasta la salida de Ca^{2+} de las cisternas de los túbulos L hacia el sarcoplasma. Durante años, los investigadores han tratado de comprender la forma en que la despolarización de los túbulos T desencadena la salida de Ca^{2+} a partir de las cisternas laterales, no obstante estas estructuras no tienen continuidad. En la actualidad, la teoría que se prefiere es la de los receptores de entrelazamiento mecánico del túbulo T y la cisterna lateral, que se analiza más adelante.

Modelos generales: flujo

Para que las moléculas o los iones como el Ca^{2+} se desplacen de un sitio a otro, debe emplearse energía. Esta energía puede derivar de un gradiente de concentración, como en el caso que aquí se analiza (calcio que sale de las cisternas laterales), o de la inversión de energía biológica para el funcionamiento de una "bomba". Además, debe existir una vía abierta a través de la cual los iones puedan desplazarse. Así, para comprender la función muscular resulta esencial entender el mecanismo por el cual el Ca^{2+} ingresa al sarcoplasma.

El potencial en reposo de la membrana (PRM) del músculo esquelético se aproxima a -90 mV. El PA se desplaza a lo largo del túbulo T para alcanzar una zona profunda de la fibra muscular (figura 14-3). Cuando el PA alcanza la punta del túbulo T, activa ciertos receptores controlados por voltaje que se denominan **receptores de dihidropiridinas**

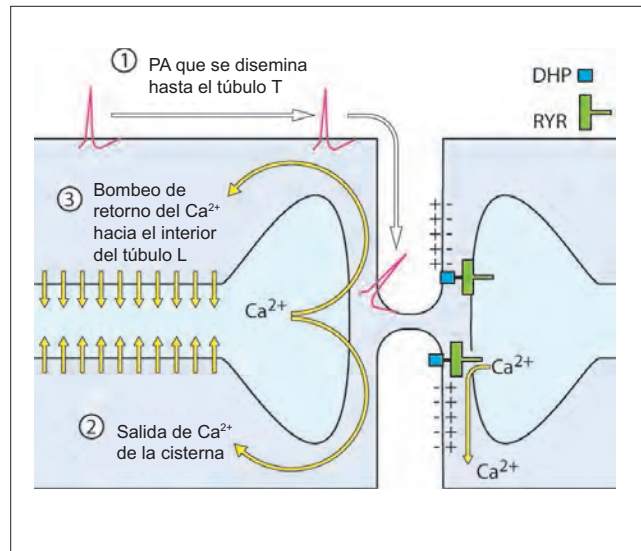


Figura 14-3. Acoplamiento excitación-contracción. La parte superior del túbulo T se muestra en estado de polarización, en tanto la parte inferior se muestra despolarizada. La despolarización del túbulo T desencadena la salida de Ca^{2+} a partir de la cisterna lateral. Cuando el Ca^{2+} se une a su sitio de unión sobre la troponina, ocurre una contracción. PA, potencial de acción; DHP, receptor dihidropiridínico; RYR, receptor de la rianodina.

(DHP) que se ubican en la membrana del túbulo T. Los DHP activados desencadenan la apertura de los canales de liberación RYR de Ca^{2+} , que se localizan en las cisternas terminales. Esto es posible debido a que las cisternas terminales se encuentran en gran cercanía a las puntas de los túbulos transversales, y las cadenas proteicas de los DHP y RYR presentan entrelazamiento mecánico. Cuando un DHP se activa por efecto de la despolarización del túbulo T, sufre un cambio de conformación, que tira del RYR y lo abre.

Energética muscular

Fuentes de energía para la contracción del músculo

La reserva de ATP de un miocito se agota en los primeros 3 seg de la ejercitación. A partir de ese momento, las reservas de ATP se restituyen de manera continua por efecto de la desfosforilación de las reservas de fosfato de creatina de la fibra muscular.

Cinco segundos después, las reservas de fosfato de creatina también se depletan y la provisión adicional de energía para la restitución de ATP deriva de la glucólisis. Sin embargo, la acumulación de ácido láctico que se vincula con la glucólisis dificulta la persistencia de la contracción muscular más de 1 min. La ejercitación durante varias horas continuas sólo es posible cuando el ATP se restituye en forma persistente a través del ciclo de Krebs. La eficiencia de los músculos bajo condiciones aeróbicas se aproxima a 20%.

A pesar de ser un proceso ineficiente y a corto plazo para la generación de ATP, el valor de la glucólisis reside en que a diferencia del ciclo de Krebs su velocidad máxima no se encuentra limitada por el aporte de oxígeno al músculo; por lo que es ideal para el ejercicio breve pero intenso, como una carrera de 100 metros. El ciclo de Krebs, por otra parte, aporta una provisión constante de ATP, con una velocidad que se encuentra limitada por la captación tisular de oxígeno, por lo que resulta indispensable para un maratón.

Calor muscular

Los primeros investigadores registraron de manera cuidadosa la cantidad de calor que produce el músculo, con el obje-

tivo de comprender el mecanismo de la contracción muscular. Estos datos corroboran los conceptos actuales sobre las propiedades contráctiles y elásticas del músculo, también indican el momento en que ocurren los procesos físicos y químicos que subyacen a la contracción muscular.

El **calor en reposo** es aquel que se produce en un músculo que no recibe estimulación. Se trata de la energía que se libera por efecto del metabolismo celular básico y la actividad de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$.

El **calor de activación** es el que se produce al inicio de la contracción muscular, antes que se genere cualquier tensión o acortamiento. El calor de activación se relaciona con la liberación de Ca^{2+} a partir del RS y de la actividad de ATPasa de la miosina durante el ciclo de puenteo cruzado. La activación repetida de la fibra muscular, como la que ocurre en la tetania, genera una sumatoria del calor de activación. El calor de activación total que se libera durante un periodo de contracción muscular sostenida se llama **calor de mantenimiento**.

El **calor de acortamiento** se genera durante el proceso real de acortamiento. No se genera durante la contracción isométrica. El calor de acortamiento es la energía que se libera al vencer las fuerzas generadas por la viscosidad interna del músculo, al tiempo que se acorta. La suma del calor de activación (mantenimiento) y el calor de acortamiento se denomina **calor inicial**.

El **calor de recuperación** se libera por la actividad de Ca^{2+} -ATPasa, mientras bombea al Ca^{2+} de vuelta hacia el RS, y por la generación de ATP, así como de otros sustratos energéticos. La generación de calor de recuperación comienza casi de inmediato después del inicio de una contracción y continúa durante varios minutos una vez que ésta cesa, lo que revela que el incremento de la actividad de Ca^{2+} -ATPasa y la regeneración de ATP comienzan poco después de que se desencadena una contracción.

El **calor de relajación** es el que se produce de manera adicional al calor de recuperación. Se libera cuando un músculo en contracción isotónica se estira de nuevo hasta su longitud original ante una carga, y es atribuible a la resistencia por viscosidad que se opone a la relajación isotónica del músculo.

Resumen

- El acortamiento o generación de fuerza de un músculo se debe al deslizamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina.
- La actina y miosina interactúan entre sí por medio de puentes cruzados, que son los puntos en que ocurre la actividad de ATPasa de la miosina.
- La actividad de los puentes cruzados se controla por medio de la concentración local de Ca^{2+} , que interactúa con las proteínas de control para desinhibir ATPasa de la miosina.
- Para esta función se requiere que exista ATP disponible, que se obtiene a partir de distintas vías metabólicas.

Aplicación del conocimiento

14-1. Se administró dantroleno al Sr. Wright para detener el ciclado continuo de los puentes cruzados del músculo esquelético, así como hipertermia e hiperpotasemia secundarias. Explique el mecanismo por el que el dantroleno hace esto. ¿Por qué no afectan el músculo cardíaco y el músculo liso vascular del Sr. Wright?

14-2. El Sr. Wright desarrolla hiperpotasemia intensa cuando la respuesta anormal a la preparación para la cirugía alcanza su punto máximo. ¿Cuál es el mecanismo por el cual se incrementa el $[\text{K}^+]$ plasmático del Sr. Wright?

14-3. El Sr. Wright también desarrolla acidosis láctica intensa. ¿Cuál es el mecanismo por el cual ocurre esto? ¿Guarda relación esta respuesta con la hiperpotasemia que existe? Explique sus respuestas.

15 Características de la contracción muscular

La unidad estructural del músculo esquelético es la fibra muscular, pero su unidad funcional es la unidad motora (véase más adelante). Aunque la mayor parte de las propiedades del músculo también existen en cada fibra muscular, algunas sólo pueden relacionarse al comportamiento de la unidad motora. De esta manera, las características generales de la contracción muscular se analizan bajo dos rubros: las características de una sola fibra y las características de la unidad motora.

Fibra muscular aislada

Si bien se mencionan las características de la fibra muscular aislada, la mayor parte de los experimentos que se analizan en el texto siguiente también puede llevarse a cabo en el músculo completo. ¿Cómo puede asegurarse que las propiedades de observación experimental en un músculo completo también son válidas para la fibra muscular? Por ejemplo, se sabe que cuando se aplica un tren de estímulos, el músculo genera más tensión de lo que hace en respuesta a un solo estímulo. Podrían existir dos fenómenos que explicarían este incremento de la tensión muscular; una posibilidad es que los estímulos múltiples activen más fibras musculares; la otra posibilidad es que los estímulos múltiples incrementen la contractilidad de cada fibra muscular. En la práctica, la primera posibilidad se descarta al utilizar un estímulo máximo para estimular al músculo. Cuando un músculo recibe un estímulo máximo, todas sus fibras musculares se contraen. De ahí que el incremento de la tensión muscular no pueda atribuirse a la estimulación de un número mayor de fibras. Más bien, debe tratarse de la respuesta de las fibras musculares individuales. La mayor parte de los experimentos que se realizan en el músculo completo recurren al estímulo máximo para activarlo.

Ley de todo o nada. Una sola fibra muscular obedece a la ley de todo o nada: puede contraerse al máximo o no hacerlo en absoluto, lo que depende de si el estímulo tiene intensidad umbral o inferior a la misma. Aunque las fibras musculares obedecen a la ley de todo o nada, el músculo en su totalidad no lo hace. Al tiempo que se incrementa la intensidad del estímulo, se estimulan más y más fibras en el músculo y éste muestra una respuesta gradual al estímulo.

Los filamentos de actina y miosina no obedecen a la ley de todo o nada. Esto puede demostrarse en fibras desnudas, en las que se retira el sarcolema de la fibra muscular. Los filamentos muestran contracción gradual, que es proporcional a la concentración de Ca^{2+} en la solución para baño. ¿Por qué entonces la fibra en su totalidad obedece a la ley de todo o nada? Esto se debe a que el sarcolema se despolariza con un patrón de todo o nada. Si fuera posible producir una despolarización gradual del sarcolema, también la fibra muscular mostraría contracciones graduales.

Contracción de un solo músculo

La contracción de un solo músculo (que de ordinario se denomina contracción muscular aislada) puede registrarse en condiciones isotónicas o isométricas. En el registro isotónico, se hace que el músculo se contraiga contra una carga mínima y su acortamiento se registra mediante un sistema de palancas. En el registro isométrico, no se permite que el músculo en contracción se acorte, y la tensión (fuerzas) que se desarrolla se registra mediante un transductor de tensión.

El registro de una contracción isotónica perfecta requiere que la carga que se aplique al músculo sea nula. El registro de una contracción isométrica perfecta requiere que la carga se encuentre del todo inmovilizada. Ambas situaciones son técnicamente imposibles. Para el registro del acortamiento isotónico del músculo, éste tiene que mover una palanca de registro. La palanca de registro cuenta con un peso finito, que actúa como carga sobre el músculo. De esta manera, no es posible registrar una contracción muscular isotónica perfecta.

Por otra parte, para el registro de un incremento isométrico de la tensión muscular se hace que el músculo produzca un desplazamiento muy ligero de una carga muy pesada. El desplazamiento, que se cuantifica una vez magnificado, constituye una medida indirecta del grado de tensión muscular. Si no se produce algún desplazamiento en el equipo de registro, la tensión muscular no puede determinarse. Así, ningún registro puede ser del todo isométrico.

Como aproximación práctica, el registro isotónico se hace utilizando una palanca isotónica muy ligera que el músculo mueve con facilidad. El registro isométrico se hace utilizando un transductor de tensión, que tiene dos propósitos: 1) actúa como una carga pesada, que sólo permite un acortamiento mínimo del músculo en respuesta a fuerzas de contractilidad intensas; 2) genera una corriente cuantificable, que es proporcional al acortamiento del músculo. Así, la corriente que se produce es proporcional al incremento de la tensión muscular.

Fases de una contracción muscular. La contracción isotónica típica que se registra a partir de un músculo sartorio de rana dura ~0.6 seg y muestra tres fases (figura 15-1A). 1)

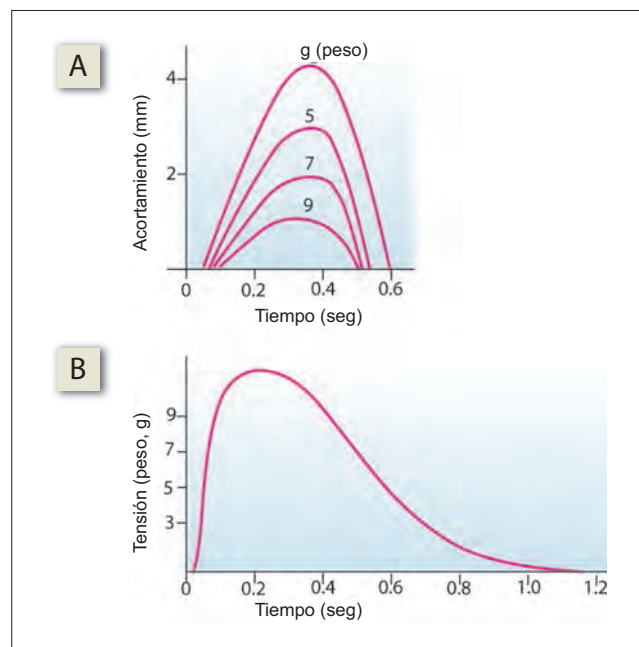


Figura 15-1. A) Contracciones musculares aisladas que se registran en un músculo sartorio de rana sometido a condiciones isotónicas. Mientras más pesada es la carga, menor es el acortamiento del músculo y más breve la contracción. B) Contracción muscular aislada que se registra en un músculo sartorio de rana sometido a condiciones isométricas. (Reproducida con autorización de Jewell BR, Wilkie DR. *The mechanical properties of relaxing muscle*. J physiol Lond, 1960, 152:30.)

La **fase latente** es el tiempo que requiere el impulso para viajar a lo largo del nervio hasta la unión neuromuscular, para que tengan lugar la transmisión neuromuscular, el acoplamiento excitación-contracción, la fase isométrica inicial de la contracción y se supere la inercia de la palanca de registro. El periodo latente aumenta cuando la distancia entre el punto de la estimulación nerviosa y la unión neuromuscular es mayor, o cuando una carga más pesada prolonga la fase de contracción isométrica inicial. 2) La **contracción isotónica** es la fase en la cual el músculo presenta un acortamiento de hasta 20% su longitud en reposo. A mayor carga, más corta la fase de contracción isotónica, y menor el acortamiento. 3) La **relajación isotónica** es la fase durante la cual el músculo se estira de nuevo hasta alcanzar su longitud original, por efecto de un peso muerto suspendido de la palanca de registro. El periodo de relajación se prolonga cuando el peso muerto es menor. Si la carga sobre el músculo es nula, el músculo no recupera su longitud original: un músculo que sufrió una contracción isotónica permanece cortado hasta que se recupera su longitud original por medio de estiramiento.

Contracción isotónica comparada con la isométrica. Resaltan algunas diferencias en la evolución temporal de las contracciones isotónicas e isométrica (figura 15-1). La contracción isotónica tiene un periodo de latencia más largo. Esto se debe a que ninguna contracción es del todo isotónica: todas las contracciones isotónicas comienzan con una fase breve de contracción isométrica, que corresponde a parte del periodo latente de las contracciones isotónicas. Por esta misma razón, la duración total del acortamiento isotónico es menor que la duración del periodo de aumento de la tensión isométrica. El acortamiento isotónico máximo ocurre después de que se alcanza la tensión isométrica máxima.

Músculos de contracción lenta y rápida. Con base en la duración de una sola contracción, las fibras musculares se catalogan en fibras de contracción lenta y contracción rápida (figura 15-2A). Las fibras de contracción lenta dependen del metabolismo oxidativo y tienen coloración roja debido a su contenido de mioglobina. Las fibras de contracción rápida son pálidas debido a que carecen de mioglobina. La mayor parte de los músculos contienen una mezcla variable de ambos tipos de fibras, y se denominan músculos pálidos, ejemplos son el músculo gastrocnemio, los músculos extraoculares y el músculo interóseo dorsal. Se contraen con rapidez, pero se fatigan con facilidad. Los músculos que contienen sólo fibras rojas se denominan músculos rojos, y ejemplos de esto son el sóleo y los lumbricales. Sus contracciones son lentas y sostenidas, y no se fatigan con facilidad.

Sumatoria de las contracciones y tetania. Cuando dos estímulos ocurren con una distribución temporal tal que el segundo comienza antes de que termine el primero, en la segunda contracción se registra un acortamiento (o tensión) mayor que en la primera. Esto se llama **sumatoria de contracciones** (figura 15-2B). Al tiempo que se reduce el intervalo entre dos estímulos, las espigas de cada uno se hacen menos discernibles, hasta que sólo se observa una contracción intensa. Cuando se aplican varios estímulos en sucesión rápida para inducir una sumatoria de contracciones, el músculo sufre **tetanización** –permanece contraído y no se relaja. Si los estímulos se aplican con proximidad temporal suficiente, se funden para generar una tetania completa, y la contracción alcanza una meseta casi perfecta. Si los picos máximos de las contracciones independientes son discernibles, esto revela la presencia de una relajación breve entre espigas, y se dice que la tetania es incompleta.

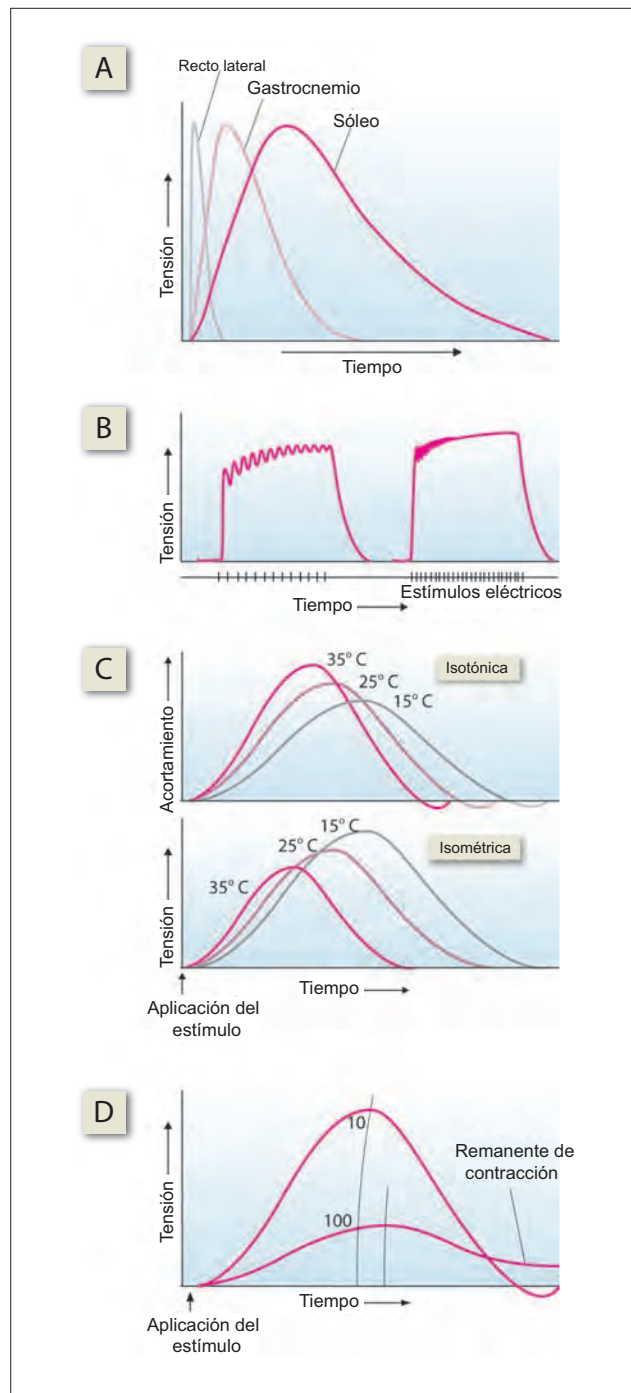


Figura 15-2. A) Contracciones isométricas de los músculos recto lateral, gastrocnemio y sóleo. B) Contracciones infratetánica y tetánica. C) Efecto de la temperatura sobre las contracciones isotónicas e isométricas. D) Fatiga muscular. La figura muestra la décima y centésima contracciones obtenidas cuando el músculo se estimula de manera repetida en sucesión rápida.

La tensión tetánica tiene una intensidad de casi cuatro veces la de una contracción. Existen dos teorías para explicar la tensión intensa que se genera durante la tetania muscular: una teoría asume que durante una sola contracción la cantidad de Ca^{2+} que se libera hacia el sarcoplasma no es suficiente para generar la tensión tetánica. Cuando el músculo se estimula en sucesión rápida, con cada estímulo se libera Ca^{2+} hacia el sarcoplasma y el ion se acumula de

forma progresiva en ese espacio. La tensión tetánica se alcanza cuando las concentraciones de Ca^{2+} en el sarcoplasma alcanzan su máximo. Los estudios con la fotoproteína aequorina sensible al Ca^{2+} demuestran que la concentración de éste en el sarcoplasma se incrementa con la estimulación en sucesión rápida. Por otra parte, existen experimentos que sugieren que incluso en una sola contracción se libera hacia el sarcoplasma Ca^{2+} suficiente para inducir un acortamiento completo de sus sarcómeros. Sin embargo, el Ca^{2+} comienza a movilizarse de nuevo hacia el retículo sarcoplásmico mucho antes que la tensión muscular tenga posibilidad de alcanzar niveles tetánicos. Durante la tetania, el Ca^{2+} se conserva en forma continua en el sarcoplasma; por tanto, el músculo tiene tiempo suficiente para desarrollar la tensión tetánica.

Efecto la temperatura sobre la contracción muscular. Una elevación de la temperatura reduce la tensión de contracción isométrica de los músculos (figura 15-2C). Una elevación de la temperatura (dentro de los límites fisiológicos) favorece la actividad de Ca^{2+} -ATPasa, que bombea al Ca^{2+} con más rapidez hacia el interior del retículo sarcoplásmico, y acelera la relajación. De igual manera, la contracción es más rápida, a consecuencia de la difusión más rápida de Ca^{2+} a partir del retículo y hacia el sarcoplasma. Debido a que la duración del pulso de Ca^{2+} disminuye al elevarse la temperatura, se dispone de menos tiempo para que se incremente la tensión de contracción. En consecuencia, la fuerza de una contracción isométrica muscular se reduce con una temperatura mayor. Por esta misma causa, la temperatura no tiene gran efecto sobre la tensión tetánica.

El acortamiento isotónico de los músculos es mayor cuando se eleva la temperatura. Esto se debe a la disminución de la resistencia viscoelástica interna al acortamiento, que compensa con facilidad la reducción de la tensión muscular.

La **fatiga muscular** se relaciona con la caída de la tensión muscular y el incremento del tiempo para la relajación (figura 15-2D). La fatiga ocurre por lo menos en parte por efecto de la depleción de ATP en el músculo y se evidencia con más claridad por su relajación incompleta. En una unidad motora grande también puede ocurrir fatiga en la unión neuromuscular.

A pesar de esto, la depleción de ACh sólo ocurre tras una estimulación prolongada de alta frecuencia (> 50 Hz). En la vida real, la fatiga psicológica ataca a las sinapsis centrales del cerebro con más rapidez que con la que pudiera afectar al músculo. A pesar de todo, este tipo de fatiga se puede resolver con motivación adecuada.

Relación longitud-tensión. La longitud de un músculo, cuando se desprende de sus inserciones óseas, se llama **longitud de equilibrio**. Si el músculo se estimula después de estirarlo por medios pasivos, la fuerza contráctil que desarrolla varía con base en el grado de estiramiento pasivo. En otras palabras, la fuerza contráctil que desarrolla un músculo depende de su longitud inicial. En la figura 15-3A se muestra el registro de la fuerza de contracción muscular con el músculo a distintas longitudes iniciales. La fuerza se registra como fuerza total: se trata de la suma de la fuerza contráctil activa y la retracción pasiva del músculo en respuesta al estiramiento. Si el músculo se estira, pero no se estimula, la fuerza que se registra corresponde a la fuerza de retracción pasiva. La fuerza contráctil que genera el músculo puede calcularse mediante la sustracción de la fuerza de retracción pasiva a partir de la tensión total. Puede observarse que al tiempo que el músculo se estira a partir de su longitud de equilibrio, la tensión activa aumenta primero hasta alcanzar su máximo y luego se reduce. La longitud con la cual un músculo genera su fuerza contráctil máxima se denomina **longitud de reposo**. La longitud de reposo de

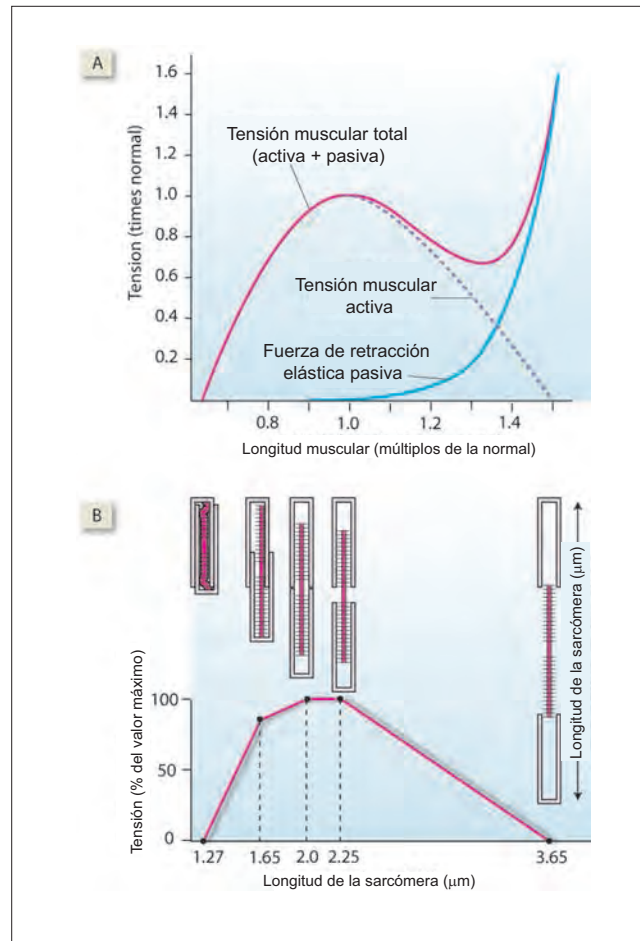


Figura 15-3. Relación longitud-tensión en una fibra de músculo esquelético. **A)** Tensión activa, pasiva y total en un músculo, que se estimula en distintas condiciones de precarga. **B)** Sobreposición de los puentes cruzados con distintas longitudes de la sarcómera. (Reproducida y adaptada con autorización de Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ. *The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibers*. J Physiol [Lond], 1960;152:30.)

una sarcómera es de 2.0 a 2.25 μm . El incremento y caída de la tensión activa se deben al grado diverso de sobreposición de los puentes cruzados (figura 15-3B).

Contractilidad muscular. Debido a que la fuerza de la contracción muscular varía con base en la longitud del músculo, es importante que los estudios sobre contractilidad se realicen utilizando la contracción isométrica. El incremento de la contractilidad muscular se relaciona con aumento de la tensión máxima, incremento de la velocidad de aumento y caída de la tensión, y reducción de la duración de la contracción. De esta manera, el incremento de la tensión máxima que se verifica al bajar la temperatura (figura 15-2C) no implica un aumento de la contractilidad, toda vez que los periodos de contracción y relajación se prolongan. La contractilidad muscular es un aspecto importante en la fisiología del músculo cardíaco.

Precarga y poscarga. La **precarga** es la carga que se coloca sobre un músculo antes de que se contraiga. Sirve para estirar sus sarcómeras, y aplicar así una tensión pasiva sobre el músculo. Esta tensión pasiva intensifica la contracción muscular por dos mecanismos: 1) agrega una fuerza de retracción elástica al músculo durante su contracción; 2) estira al músculo hasta alcanzar su longitud en reposo, lo que genera una relación longitud-tensión (que se describe

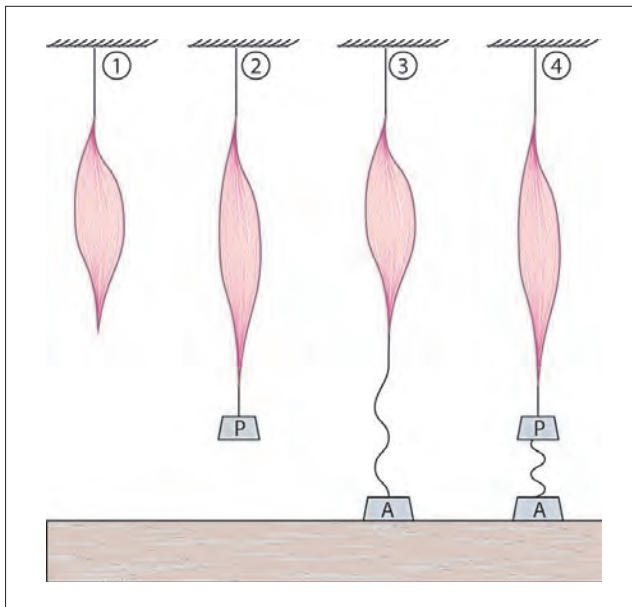


Figura 15-4. Distintos tipos de carga muscular. (1) Músculos sin carga (si se ignora el peso del músculo mismo). (2) Músculo con precarga. (3) Músculo con precarga y poscarga. (4) Músculo con precarga y poscarga. P, precarga; A, poscarga.

más adelante) óptima para la generación activa de la fuerza. En la vida real, una práctica común es estirar con anticipación el músculo, mediante la activación de músculos antagonistas. Por medio de la experiencia, el individuo aprende cuánta fuerza generan sus músculos a distancias distintas, y de manera inconsciente ajusta la longitud muscular antes de iniciar un movimiento para desarrollar la fuerza que desea.

La **poscarga** es la carga que el músculo enfrenta una vez que comienza a acortarse. La contracción de un músculo que tiene poscarga es, en comparación, menor. Las contracciones durante la poscarga tienden a presentarse en situaciones nuevas en las que existen perturbaciones inesperadas en la carga.

De igual manera, pueden aplicarse a un músculo una precarga y poscarga parciales (figura 15-4). Los conceptos de precarga y poscarga también son válidos para el corazón, que está constituido por el músculo estriado. El corazón puede soportar mejor una precarga mayor que una poscarga, sin que se desarrolle insuficiencia cardíaca.

Unidad motora

Una neurona motora solitaria con todas sus ramificaciones periféricas y fibras extrafusales musculares inervadas constituye una **unidad motora**. El concepto unidad motora en ocasiones se utiliza para designar a los músculos lisos de unidades múltiples. La unidad motora es la unidad funcional de la contracción muscular *in vivo*.

La unidad motora obedece a la ley de todo o nada: cuando la fibra nerviosa de la unidad motora se estimula, todas las fibras de esa unidad pueden alcanzar una contracción máxima o no contraerse en absoluto, lo que depende de si el estímulo tiene intensidad umbral o subumbral.

Índice de inervación. El número de fibras nerviosas que inerva una sola neurona se denomina índice de inervación de la unidad motora. El índice es bajo en los músculos que se relacionan con el movimiento preciso, y alto en aquéllos que requieren más fuerza que precisión. Por ejemplo, los músculos

extraoculares tienen el índice de inervación más bajo, de menos de 6 por axón, en tanto el músculo gastrocnemio tiene un índice de inervación hasta de 2 000 por axón.

Territorio de la unidad motora. En un corte transversal de un músculo, el área que abarca una sola unidad motora se denomina territorio de la unidad motora. Por ejemplo, el territorio de una unidad motora en el bíceps tiene un diámetro que varía entre 2 y 15 mm. Existe sobreposición intensa de los territorios de distintas unidades motoras, y las fibras musculares que pertenecen a distintas unidades motoras se entrecruzan de manera independiente (figura 15-5A). Es raro encontrar dos o más fibras motoras de una misma unidad motora en adyacencia. Esta compenetración intensa de las fibras motoras derivadas de diferentes unidades motoras genera una contracción muscular más homogénea.

Zona de placas motoras. Las placas motoras de todas las fibras musculares de una misma unidad motora se encuentran alineadas en una banda angosta que se denomina zona de placas motoras o sonda de inervación. Se ubica en un punto intermedio respecto de los extremos de las fibras musculares (figura 15-5B). Sin embargo, las zonas de placas motoras de distintas unidades motoras no siempre se encuentran alineadas.

Reclutamiento motor

Cuando un músculo comienza a contraerse, se activan sólo unas cuantas unidades. Si la fuerza que se genera es insuficiente, se "reclutan" más unidades. Este proceso de activa-

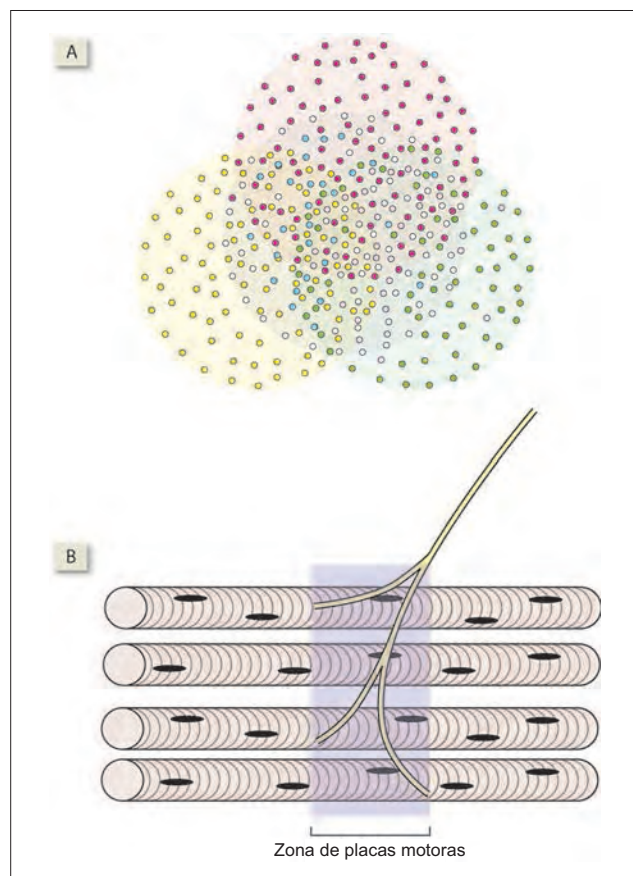


Figura 15-5. A) Territorios de unidad motora de cuatro unidades motoras (que se muestran en distintos colores) en un corte transversal. Las fibras se entremezclan de manera independiente, como se muestra en el área de sobreposición central. B) Zona de placas motoras en un músculo.

ción de un número cada vez mayor de unidades motoras para la contracción muscular se conoce como reclutamiento motor.

Principio de Henneman (del tamaño). Cuando un músculo se contrae contra una carga, las unidades motoras más pequeñas (que sólo cuentan con algunas fibras musculares) se reclutan primero. Si la fuerza que se genera es insuficiente, se recluta un número mayor de unidades motoras. Este orden de reclutamiento a partir de las unidades motoras más pequeñas hasta las más grandes, se describe a partir del principio de Henneman o el principio del tamaño. De hecho, las unidades motoras más grandes en un músculo se mantienen inactivas casi todo el tiempo debido a que es raro que se requieran fuerzas musculares tan intensas. Al aplicar un estímulo, se encuentra que las unidades motoras más grandes son más excitables que las pequeñas. Así, el reclutamiento ordenado, de unidades pequeñas a mayores, se debe a la forma en que el sistema motor se encuentra organizado y no por efecto de su excitabilidad intrínseca.

Una fortaleza del principio de Henneman es que toma en consideración la graduación final de los músculos para los movimientos de intensidad baja, así como sus brotes de potencia para el desplazamiento de cargas pesadas. El principio de Henneman resalta una similitud interesante entre el sistema motor y sensitivo. Debido a que se reclutan unidades motoras más grandes de manera progresiva, está implícito que al tiempo que la carga se incrementa existe un aumento exponencial del número de fibras motoras que se recluta. Esta elevación exponencial de la fuerza motora en respuesta a un aumento lineal de la descarga de las neuronas motoras es una reminiscencia de la ley de Weber-Fechner, que dice que la intensidad del estímulo debe incrementarse de manera exponencial para generar un aumento lineal de la descarga neuronal sensitiva (figura 15-6).

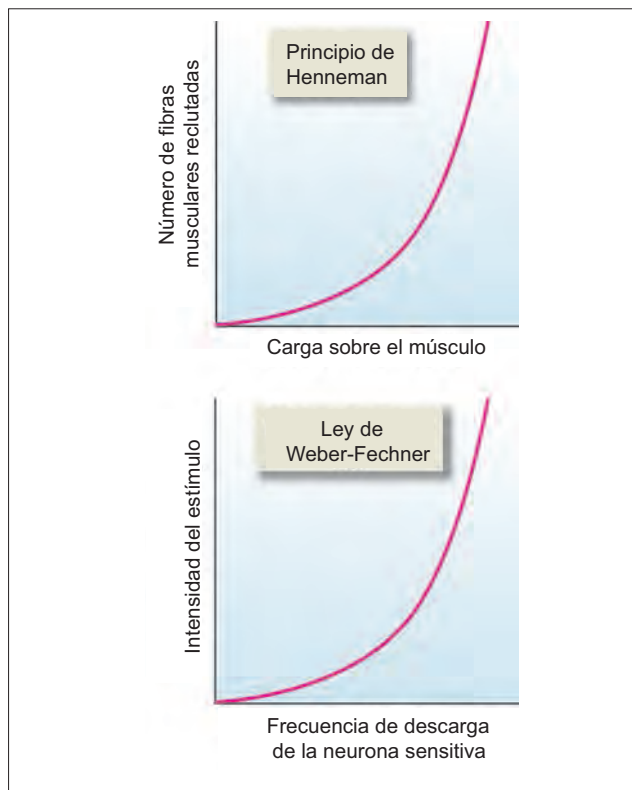


Figura 15-6. Similitud entre el principio de Henneman (motor) y la ley de Weber-Fechner (sensitiva).

Unidades motoras tipos I y II

Una unidad motora sólo contiene un tipo de fibra muscular: es posible que todas las fibras sean rojas o blancas. En concordancia, las unidades motoras se denominan tipo I (rojas) y tipo II (blanca) (cuadro 15-1).

Las **unidades motoras tipo I (rojas)** se adaptan a las contracciones lentas y sostenidas (tónica) sin presentar fatiga. Son más pequeñas y son las primeras en reclutarse cada vez que el músculo se contrae. Estas unidades se encuentran así activas casi de manera continua (en forma tónica) durante la actividad de rutina. Ésta es la razón por la cual todos los músculos deben contener por lo menos algunas unidades motoras de tipo I. Debido a que las unidades tipo I se contraen de manera continua durante periodos prolongados sin presentar fatiga, dependen del metabolismo aeróbico y se encuentran provistas de una densidad capilar alta que les asegura un aporte adecuado de oxígeno. A pesar de esto, los capilares se constriñen entre las fibras musculares en contracción, y la sangre sólo fluye a través de los capilares duran-

Cuadro 15-1 Comparación entre las unidades motoras tipo I y II

Unidad motora	Tipo I	Tipo II
Denominación	Oxidativas lentas	Glucolíticas rápidas
	Fibras rojas	Fibras blancas
	Fibras tónicas	Fibras fásicas
	S (lentas)	F (rápidas)
Metabolismo	Aeróbico	Anaeróbico
Capacidad glucolítica	Baja	Alta
Capacidad oxidativa	Alta	Baja
Tendencia a la fatiga	Baja o nula	Rápida
Longitud de la fibra	Corta	Larga
Diámetro de la fibra	Pequeño	Grande
Contenido de glucógeno	Bajo	Alto
Mitocondrias	Abundantes	Escasas
Retículo sarcoplásmico (RS)	Normal	Abundante
Bombeo de Ca ²⁺ hacia el RS	Moderado	Intenso
Densidad capilar	Alta	Baja
Aporte sanguíneo	Alto	Normal
Contenido de mioglobina	Alto	Bajo
Actividad de ATPasa de la miosina	Baja	Alta
Fosforilasa	Escasa	Abundante
Deshidrogenasa succínica	Abundante	Escasa
Deshidrogenasa de NADH	Abundante	Escasa
Número de unidades en un músculo	Alto	Bajo
Número de terminales por acción	Bajo	Alto
Diámetro axónico	Pequeño	Grande
Velocidad de conducción	Baja	Alta
Orden de reclutamiento	Temprano	Posterior
Duración de la contracción	Prolongada	Breve
Tensión tetánica	Baja	Alta

Abreviaturas: ATPasa, adenosintrifosfatasa; NADH, adenindinucleótido de la nicotinamida.

te la relajación muscular intermitente. De ahí que en las fibras rojas contengan mioglobina para almacenar oxígeno y asegurar un suministro suficiente durante las contracciones tónicas. La mioglobina se oxigena con rapidez durante las fases de relajación breves que se presentan entre las contracciones. Las unidades tipo I se distribuyen en especial en los músculos que mantienen la postura, que no requieren contracciones rápidas. Para cubrir los requerimientos, los axones de estas unidades tienen un diámetro menor y una velocidad de conducción baja.

Las **unidades motoras tipo II (blancas)** se encuentran adaptadas para los brotes breves (fásicos) de contracción potente. Se mantienen inactivas la mayor parte del tiempo y se reclutan más tarde, una vez que las unidades motoras tipo I no son capaces de desplazar la carga. Sólo se contraen en brotes breves (de manera fásica) cuando se requiere una contracción potente, pero de poca duración. En consecuencia, los axones de las unidades tipo II tienen un diámetro mayor y velocidad de conducción más alta.

Para contraerse y relajarse con rapidez, las fibras musculares blancas cuentan con retículo sarcoplásmico más abundante, con capacidad más intensa para el bombeo de Ca^{2+} . También están dotadas con una isoenzima de ATPasa de la miosina, cuya actividad es más rápida. Debido a que estos músculos son rápidos, tienen poco tiempo para captar O_2 y glucosa a partir de la sangre. De ahí que las fibras blancas dependan del metabolismo anaeróbico y cuenten con una reserva suficiente de glucógeno en su interior. A pesar de esto, la acidosis láctica que deriva del metabolismo anaeróbico hace que las fibras blancas se fatigen.

Resumen

- La contracción de fibras musculares únicas sigue un patrón de todo o nada; la contracción puede ocurrir o no, lo que depende de la intensidad del estímulo.
- Existen diferencias importantes entre las contracciones isométricas (la longitud muscular no cambia) e isotónicas (la longitud sí se modifica).
- La fuerza de la contracción del músculo esquelético puede modificarse mediante el reclutamiento de fibras musculares adicionales, que se logra al incrementar la frecuencia de la estimulación hasta generar una sumatoria tetánica, y al modificar la longitud del músculo cuando se contrae.
- Existen dos tipos de fibras musculares, las tipo I (rojas) y II (blancas), con características funcionales distintas.

Aplicación del conocimiento

15-1. Prediga el patrón de actividad nerviosa que observaría en los nervios motores del Sr. Wright mientras presenta contracturas. Explique su respuesta.

15-2. Mientras el Sr. Wright presentaba contracturas, ¿qué tipos de fibras musculares se encontraban activos? Explique su respuesta.

16 Elasticidad del músculo

Modelos físicos del músculo

Las propiedades contráctiles del músculo explican la forma en que éste se acorta de manera activa en respuesta a un estímulo. Sin embargo, no explican 1) la forma en que el músculo recupera su longitud original una vez que se estira por medios pasivos, y 2) cómo el músculo es capaz de contraerse incluso si su longitud externa no se modifica. Estas características del músculo son atribuibles a su elasticidad. Para explicar la forma en que los componentes elásticos y contráctiles se disponen en el músculo se propusieron el modelo de dos compartimentos y tres compartimentos. Los modelos posteriores incorporan varios compartimentos más para explicar todas las características observadas en la contracción muscular en general. Sin embargo, para la mayor parte de los propósitos es suficiente el modelo de tres compartimentos.

Modelos generales: elasticidad

Todas las estructuras biológicas, desde las células hasta los tejidos y órganos, son estructuras elásticas. Es decir que para lograr cambios en la longitud o tamaño es necesaria la presencia de un gradiente de energía. Las propiedades elásticas del músculo son elementales para su función, y para la de los tejidos y órganos en los que se ubica.

El modelo de dos compartimentos

El modelo de dos compartimentos asume que el músculo tiene un componente contráctil (CC) y un componente elástico (CE). El CC representa a los filamentos de actina y miosina. El CC se considera plástico; esto quiere decir que tras estirarse no genera una retracción elástica. El CC es por tanto incapaz de recuperar su longitud original una vez que se estira. El CE representa al elemento elástico, que resiste el estiramiento y vuelve a llevar al músculo contraído hasta su longitud en reposo.

En el modelo de dos compartimentos (figuras 16-1A y 16-1B) sólo existe un CE que puede ubicarse ya sea en serie con el CC (como un componente elástico en serie [CES]) o en paralelo (como un componente elástico en paralelo [CEP]). En cualquier caso, un modelo de este tipo no puede explicar todos los fenómenos que se observan en relación con la elasticidad del músculo.

Si se inserta un elemento elástico en serie al CC (figura 16-1A), este último seguiría elongándose al estirar el músculo y por último se rompería, en tanto el CES se mantendría sin estirarse. Sin embargo, el CES explica la forma en que el músculo es capaz de contraerse sin cambiar de longitud y la razón por la cual recupera su tensión en reposo al final de una contracción isométrica. Esto se debe a que durante la contracción isométrica el CES se estira, y durante la relajación se retrae y restira al CC.

Para resistir el estiramiento muscular, debe existir un CE en paralelo al CC (figura 16-1B). Sin embargo, un CE en paralelo no puede explicar la forma en que un músculo recupera su longitud original después de la contracción isométrica. Un elemento elástico en paralelo tan sólo se plega

ría durante el acortamiento activo del CC; por tanto, no sería capaz de proveer la retracción elástica necesaria para restaurar la longitud original del músculo. A pesar de esto, explica la razón por la cual el músculo resiste el estiramiento pasivo.

Modelo de tres compartimentos

Las limitaciones del modelo de dos compartimentos indujeron a integrar un modelo de tres compartimentos para explicar la elasticidad muscular (figura 16-1C), en el cual se propone la presencia de dos componentes elásticos, uno en serie al CC del músculo (CES) y otro en paralelo (CEP). En este modelo, el CES explica la forma en que el músculo es capaz de contraerse incluso cuando su longitud externa no se modifica. También explica la forma en que recupera su longitud original después de la contracción isométrica. La existencia del CEP es la razón por la cual el músculo recupera su longitud original después de un estiramiento pasivo. El CES corresponde al cuello elástico del filamento de miosina, y en el caso de un músculo completo, reside en el tendón. El CEP corresponde al sarcolema y los filamentos de la brecha.

Efecto de la carga

Fases de la contracción muscular

Un músculo que ejerce una contracción tetánica contra una carga muestra tres fases que difieren en relación con los grados de acortamiento y de tensión que se generan (figura 16-2A).

Fase inicial de la contracción isométrica. Todas las contracciones musculares inician en esta fase, en la cual el acortamiento del CC tan sólo restira al CES. La carga no se desplaza y no existe un cambio de la longitud externa del músculo (de ahí el nombre **isométrica**). El estiramiento del CES se relaciona con un incremento de la tensión muscular. Al tiempo que continúa el acortamiento del CC, el CES se estira cada vez más. El estiramiento del CES genera un aumento de la tensión muscular hasta que ésta iguala a la carga. En ese momento termina la fase isométrica inicial.

Fase intermedia de la contracción isotónica. Esta fase inicia cuando la tensión muscular excede la carga, y ésta comienza a moverse. No ocurre estiramiento adicional del CES y la tensión muscular (tono muscular) no aumenta durante esta fase.

Fase terminal de la contracción ineficaz. Al tiempo que el músculo se acorta, la fuerza que genera su CC se modifica en concordancia con la relación longitud-tensión. Una vez que el músculo se acorta más allá de su longitud en reposo, cualquier acortamiento adicional se relaciona con disminución de la tensión. Cuando la tensión que se genera disminuye e iguala a la carga, la contracción se vuelve ineficaz; esto quiere decir que no existe algún cambio adicional de la longitud o tensión del músculo no obstante la estimulación muscular continúe y persista el ciclo de puenteo cruzado.

Relación fuerza-velocidad

Cuando la carga está inmovilizada, no existe componente isotónico y la contracción se transforma en un proceso isométrico. Por el contrario, cuando una carga es nula, la fase

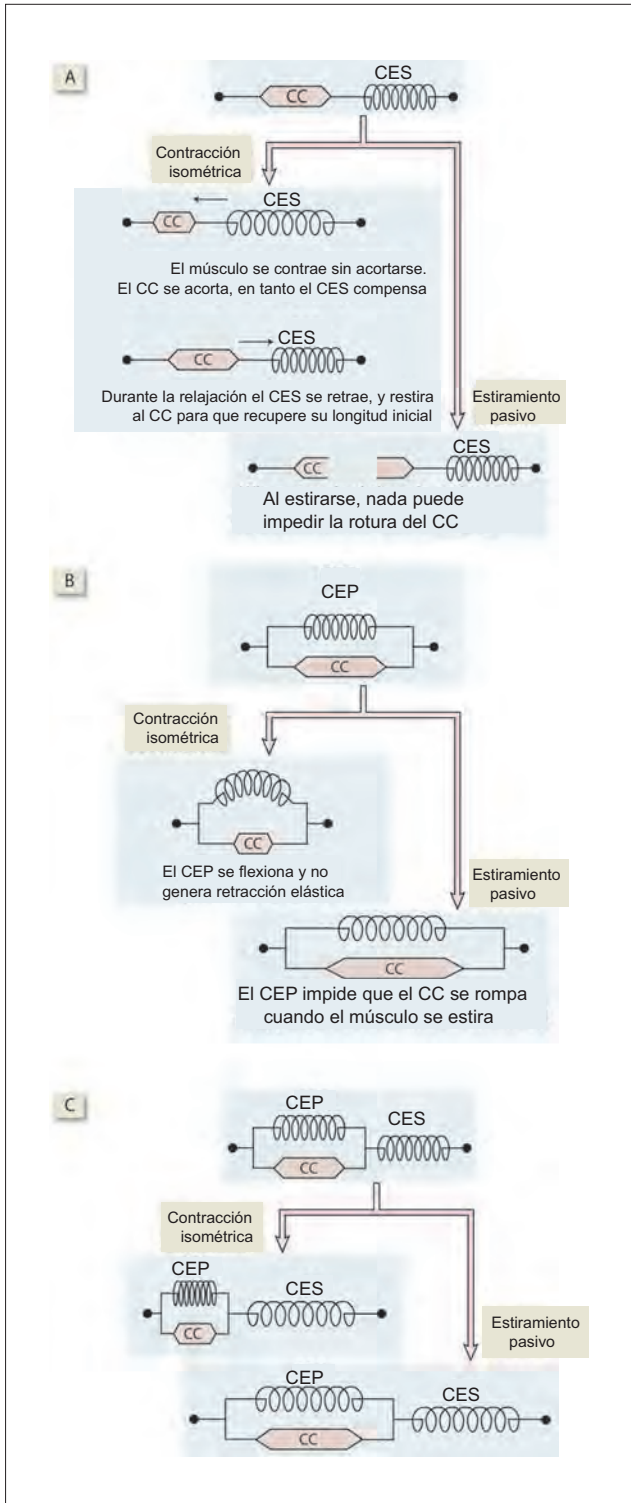


Figura 16-1. **A)** Modelo de dos compartimentos con un componente elástico en serie (CES). El modelo explica el mecanismo de la contracción isométrica, pero no puede explicar el efecto del estiramiento pasivo. **B)** Modelo de dos compartimentos con un componente elástico en paralelo (CEP). El modelo explica el mecanismo de retracción elástica de los músculos tras un estiramiento pasivo, pero no puede explicar el mecanismo de la contracción isométrica. **C)** Modelo de tres compartimentos del músculo que muestra al componente contráctil (CC), al CEP y CES. Cuando el músculo se contrae sin acortamiento externo, el acortamiento del CC se compensa mediante el estiramiento del CES. Cuando el músculo se estira en forma pasiva, todos los componentes lo hacen. La retracción elástica del CEP restituye al CC hasta su longitud original.

isométrica inicial desaparece y la contracción comienza a partir de la fase isotónica. En un inicio, el músculo se acorta a la velocidad máxima ($V_{m\acute{a}x}$) y se reduce hasta cerca de 60% de su longitud en reposo. A partir de ese momento, la fuerza que se genera por la actividad del CC es nula (en concordancia con la relación longitud-tensión), y la contracción ingresa a su fase isométrica terminal (figura 16-2B); entre estos dos elementos (carga cero y carga inmovilizada), todas las contracciones tienen fases isotónicas e isométricas de duración variable. Al incrementarse la carga, la duración de las contracciones isométricas inicial y terminal aumenta, y la velocidad del acortamiento isotónico continúa bajando. El grado de acortamiento también disminuye.

Contracciones isotónicas e isométricas

Los conceptos contracción isométrica e isotónica suelen hacer referencia a los extremos terminales de la gráfica fuerza-velocidad. Las contracciones isométricas tienen lugar mientras se intenta desplazar un objeto inmovilizado. La contracción isotónica rara vez ocurre en su forma pura: el

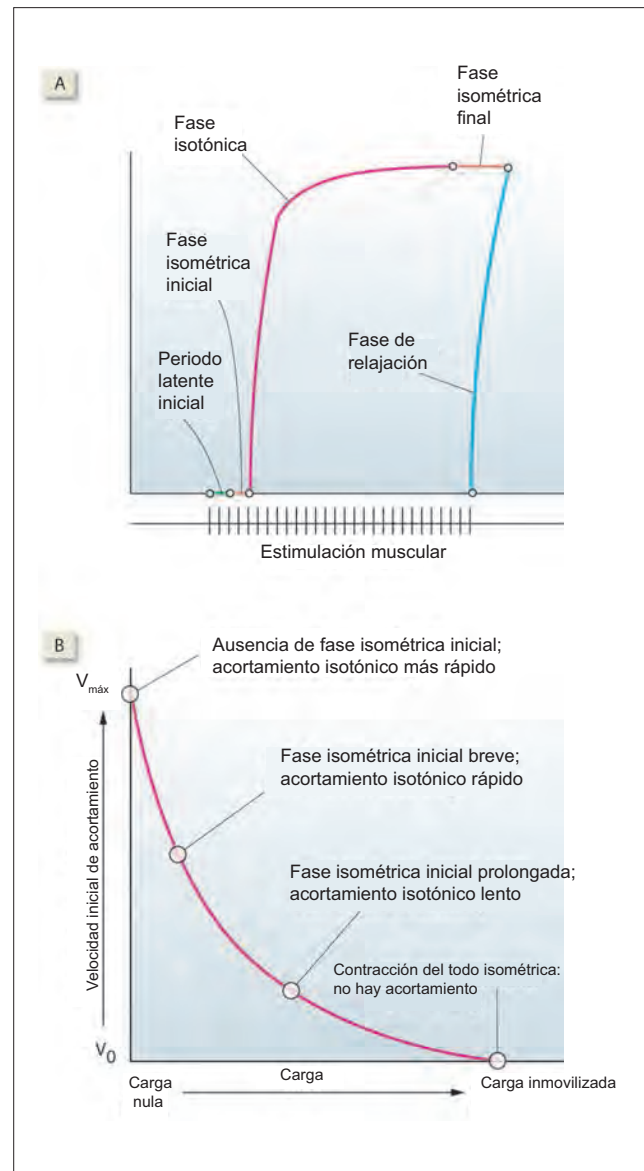


Figura 16-2. **A)** Las tres fases de la contracción tetánica. **B)** Relación fuerza-velocidad en un músculo esquelético.

peso del músculo constituye una carga. Las diferencias se resumen en el cuadro 16-1.

Gasto energético en la contracción isométrica. En la contracción isométrica no se observa acortamiento externo del músculo; por tanto, el trabajo externo que se realiza (fuerza x distancia de desplazamiento) equivale a cero. A pesar de esto, la contracción isométrica se relaciona con fatiga, lo que indica que la contracción requiere un gasto continuo de energía. La energía se utiliza para llevar a cabo el trabajo “interno” –para el estiramiento del CES. Podría argumentarse que el CES necesita estirarse sólo una vez, por tanto no debería requerirse un gasto energético adicional. Eso es incorrecto. El CES tiende a retraerse de manera persistente cada vez que la cabeza de miosina se disocia del filamento de actina, por lo que se necesita que el ciclo de puenteo cruzado, que consume mucha energía, se lleve a cabo de manera continua para mantener el estiramiento. La situación es análoga a la que se observa cuando se trata de mantener un vehículo en la misma posición sobre un plano inclinado mientras el motor está encendido, mediante el ajuste de la presión sobre los pedales del clutch y el acelerador. El vehículo consume gasolina en forma continua, pero no realiza un trabajo visible. El vehículo también puede mantenerse en su posición si se apaga el motor y se aplica el freno. De esta manera, la situación es análoga al fenómeno de enlazamiento que se observa en los músculos lisos, esto se analiza en el capítulo 18.

Cuadro 16-1. Comparación de la contracción isotónica e isométrica

Contracción isométrica	Contracción isotónica
Acortamiento del CC que se compensa con el estiramiento del CES	Acortamiento del CC que desencadena el acortamiento del músculo. El CES no se estira
La tensión se incrementa por efecto del estiramiento del CES	Debido a que el CES no se estira, la tensión permanece sin cambios
No se presenta acortamiento; por tanto, no se realiza trabajo externo	Se presenta acortamiento y se realiza trabajo externo
Ocurre al inicio y al final de todas las contracciones	Ocurre en la parte media de una contracción
La fase isométrica se incrementa a la par de la carga	La fase isotónica se reduce al incrementarse la carga
El calor que se libera es menor, por tanto el gasto energético es más eficiente	El calor que se libera es mayor (por efecto de la liberación de calor por acortamiento) por tanto el gasto energético es menoseficiente.
Una contracción isométrica tiene un periodo de latencia menor, un periodo de contracción más corto y un periodo de relajación más largo	Una contracción isotónica tiene un periodo de latencia mayor, un periodo de contracción más largo y un periodo de relajación más corto
La elevación de la temperatura reduce la tensión de la contracción isométrica	La elevación de la temperatura incrementa el acortamiento de la contracción isotónica

Abreviaturas: CC, componente contráctil; CES, componente elástico en serie.

Resumen

- Todas las respuestas del músculo requieren la presencia de elementos elásticos dentro de la estructura.
- Para comprender todas las fases de las contracciones isométricas (longitud muscular fija) e isotónicas (con acortamiento del músculo) se necesita tomar en consideración el comportamiento de los elementos elásticos del músculo.

Aplicación del conocimiento

16-1. El Sr. Wright muestra rigidez articular mientras recibe anestesia. Describa las contracciones que se presentan en torno a una articulación en esa situación.

17 Mecánicas musculares

Tensión muscular versus acortamiento

El trabajo externo que realiza un músculo puede observarse como un cambio ya sea de su longitud (**acortamiento muscular**) o rigidez (**tensión muscular**). El acortamiento de un músculo depende de su longitud –del número de sarcómeros dispuestas en serie. La tensión que desarrolla el músculo es proporcional al área de corte transversal fisiológica (no anatómica) del músculo –el número de sarcómeros dispuestas en paralelo. El **área de corte transversal anatómica** corresponde a la superficie transversal del músculo en su región más gruesa. El **área de corte transversal fisiológica** corresponde a las áreas de corte transversal de todas las fibras musculares en su porción más gruesa. De acuerdo con el grado relativo de tensión y excursión, la contracción del músculo se clasifica en tres tipos: isométrica, excéntrica y concéntrica. Las contracciones excéntricas generan la tensión máxima, y le siguen las contracciones isométricas e isotónicas.

En la **contracción isométrica** existe un incremento de la tensión muscular, pero no hay acortamiento del músculo. El acortamiento es nulo si la carga se encuentra inmovilizada o si el músculo antagonista se contrae con fuerza idéntica. También llamadas contracciones estáticas o de sostén, el papel funcional de las contracciones isométricas es en su mayor parte estabilizar las articulaciones.

En la **contracción excéntrica** existe un incremento simultáneo de la longitud y tensión del músculo. Esto ocurre cuando un músculo que se contrae se sujeta a una fuerza externa mayor que la tensión activa que genera. También se denomina **contracción de elongación**. Las contracciones excéntricas desaceleran segmentos corporales y permiten la absorción de impactos, por ejemplo, al caminar o caer por dar un salto. Los músculos flexores de los codos se contraen en forma excéntrica al tiempo que se baja un vaso de agua hacia la mesa. Otro ejemplo de contracción excéntrica es la del músculo cuádriceps, cuando el cuerpo se flexiona para sentarse sobre una silla. La tensión de una contracción excéntrica se incrementa al tiempo que aumenta la velocidad del elongación activa.

En la **contracción concéntrica**, el músculo se acorta, en tanto la tensión muscular puede aumentar (auxotónica), disminuir (meiotónica) o permanecer sin cambios (isotónica). La **contracción auxotónica** se relaciona con un incremento continuo de la tensión muscular y ocurre al tiempo que se tira de un resorte. La **contracción meiotónica** se relaciona con una disminución de la tensión; se observa cuando un músculo actúa sobre un instrumento como una navaja automática, que ofrece primero una resistencia intensa, pero que se reduce de manera súbita. La **contracción isotónica** no se relaciona con algún cambio de la tensión muscular y se verifica cuando la carga permanece sin cambios durante toda la contracción; se observa cuando se levanta una carga mediante la flexión del codo. La velocidad de acortamiento en una contracción concéntrica muestra proporción inversa con la tensión que se produce.

Arquitectura interna del músculo

El organismo requiere un rango amplio de excursión y tensión, los músculos tienden a especializarse en una u otra. Los grados relativos de tensión y excursión que genera un músculo se definen a partir de su arquitectura interna (figura 17-1, cuadro 17-1).

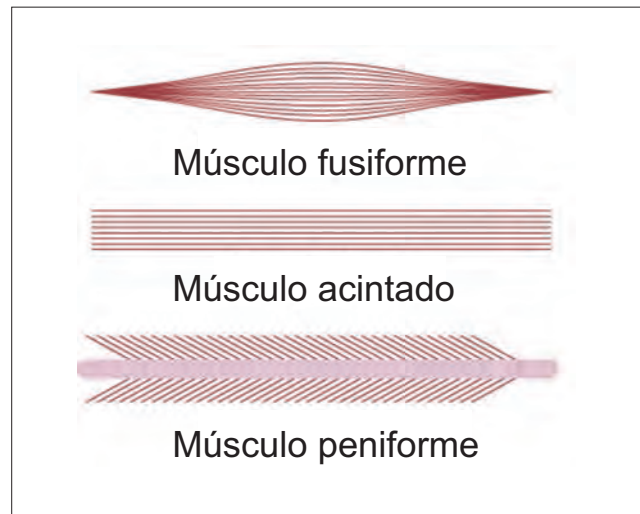


Figura 17-1. Estructura interna del músculo. Existen tres tipos de músculos que se definen con base en la orientación de las fibras musculares al interior del músculo en su totalidad.

En los **músculos acintados y fusiformes**, las fibras recorren toda la longitud del músculo. Así, cada fibra debe ser por lo menos tan larga como el músculo. En consecuencia, para un volumen muscular determinado, sólo puede distribuirse en paralelo un número limitado de fibras. Los músculos fusiformes cuentan con un área de corte transversal fisiológico mayor que los músculos acintados, que por lo general son delgados y largos. En concordancia, los músculos acintados (p. ej., sartorio, gracilis y semitendinoso) pueden contraerse con rapidez y tener una excursión amplia, pero desarrollan una tensión un poco más débil, en comparación con los músculos fusiformes.

En los **músculos peniformes** la longitud de las fibras es mucho menor que la del músculo. De ahí que sea posible que un número mayor de fibras se encuentre contenido en un volumen relativamente pequeño de músculo. Esto reduce la excursión (el grado al cual el músculo puede contraerse), pero aumenta en gran medida la tensión que se genera (p. ej., vasto medial del cuádriceps, sóleo, gastrocnemio). En los músculos peniformes tanto la excursión como la tensión con la que contribuye cada fibra al músculo en su totalidad se reducen por efecto de la disposición oblicua de las fibras.

Acción muscular

Leyes de la acción muscular. El resultado de la contracción muscular en función del movimiento del sistema de palancas esqueléticas se conoce como acción muscular. Los músculos rara vez se contraen en forma aislada; más

Cuadro 17-1. Excursión y tensión de los músculos de distintos tipos

	Excursión	Tensión
Acintados	Alta	Baja
Fusiformes	Moderada	Moderada
Peniformes	Baja	Alta

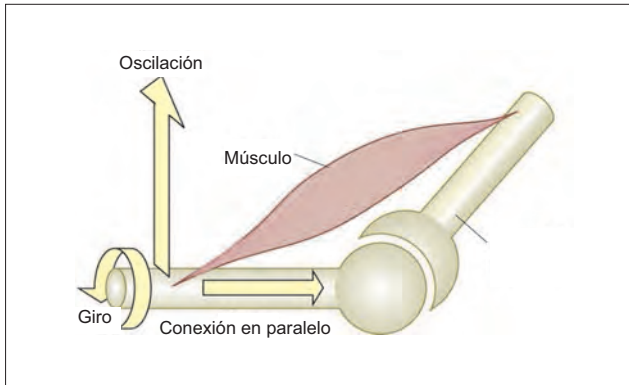


Figura 17-2. Componentes de la acción muscular en el nivel de la articulación.

bien, varios de ellos contribuyen para generar la fuerza deseada y el movimiento que resulta. Si bien el efecto que se obtiene con frecuencia es bastante complejo, los músculos se rigen por ciertos principios elementales que se conocen como **leyes de la acción muscular**. La **ley de la aproximación** indica que un músculo en contracción tiende a acercar su punto de origen y de inserción. La **ley de la destorsión** indica que un músculo en contracción tiende a llevar su origen e inserción hacia un mismo plano.

Componentes de la acción muscular. Es posible distinguir tres componentes de la acción muscular sobre la articulación (figura 17-2). El componente de oscilación tiende a modificar el ángulo de la articulación. El componente de conexión en paralelo tiende a comprimir las superficies articulares. El componente de giro tiende a rotar el hueso en torno a su eje. El componente de oscilación se analiza con más detalle junto con el sistema de palancas esqueléticas (véase más adelante).

Acción muscular integrada

El papel funcional de un músculo en cualquier movimiento puede ser de tres tipos: agonista, antagonista y sinergista. A su vez, el sinergista puede fungir como asistente, neutralizador o estabilizador.

Un **agonista** es el músculo o grupo muscular capaz de contraerse, que desempeña el papel central en la movilización de una articulación. El agonista siempre se contrae de manera activa para generar una contracción concéntrica, isométrica o excéntrica. Un agonista también se llama **movilizador principal**, lo que indica que el músculo provee la fuerza más relevante para producir un torque particular.

Un **antagonista** es un músculo (o grupo muscular) que desarrolla la acción anatómica opuesta al agonista. El antagonista suele ser un músculo que no se contrae, que no facilita o se resiste al movimiento, pero que de manera pasiva se elonga o acorta para permitir que ocurra. Por ejemplo, durante la flexión del codo, el músculo bíceps braquial es un agonista, y el tríceps braquial es un antagonista. Cuando el agonista y antagonista se contraen de manera simultánea el resultado es una contracción isométrica en ambos, con el endurecimiento consecuente del músculo y la inmovilización de la articulación. De esa manera, el antagonista se desempeña como un estabilizador (véase más adelante). Los fisiculturistas muestran sus bíceps al contraer de manera simultánea sus tríceps.

Un músculo **sinergista** se contrae al mismo tiempo que el agonista. La acción del sinergista puede ser casi idéntica al del agonista, antagonizar de manera parcial al agonista o no realizar alguna de estas dos acciones. En concordancia, un sinergista

puede desempeñar tres papeles distintos, como auxiliar para el movimiento, neutralizador o estabilizador. Un **auxiliar para el movimiento** es un músculo sinergista servil que puede ayudar al movilizador principal, que se desempeña como músculo de emergencia ya sea cuando se requiere una fuerza muy intensa o cuando ocurre parálisis. Por ejemplo, durante la flexión del codo el músculo braquiorradial actúa como movilizador auxiliar, al tiempo que el braquial funge como el movilizador principal. El **neutralizador** es un músculo sinergista con antagonismo parcial que se opone a una acción indeseable del movilizador principal. Por ejemplo, el pronador redondo impide la acción de supinación del bíceps braquial durante la flexión del codo. Otro ejemplo lo constituyen los extensores de la muñeca, que impiden su flexión cuando los flexores largos de los dedos se contraen para empuñar la mano. Un **estabilizador** es un músculo sinergista que estabiliza o da soporte a una articulación proximal, de tal manera que otro músculo pueda actuar de manera efectiva en una zona distal. Esta contracción suele ser isométrica. Por ejemplo, los extensores de la muñeca suelen actuar como estabilizadores, de manera que la mano puede utilizarse con efectividad. Para extender la mano, la escápula debe estabilizarse contra el tórax. Esta acción la realizan los romboides.

Las relaciones de los músculos como agonistas, antagonistas y sinergistas son circunstanciales y no absolutas. Cuando una persona en posición sedente flexiona su codo para levantar una carga con la mano, los flexores se contraen en sentido concéntrico y se denominan agonistas. Los extensores son antagonistas, se encuentran en relajación relativa y se elongan para permitir el movimiento de flexión del codo. Para bajar la carga, el codo se extiende. En esta situación, los flexores llevan a cabo una contracción excéntrica y se llaman agonistas, en tanto los extensores permanecen en inactividad relativa y funcionan como antagonistas. Sin embargo, cuando una persona se coloca en posición supina con el hombro a 90° de flexión y se le pide que lleve a cabo el mismo movimiento de flexión y extensión del codo, la relación agonista-antagonista se invierte. En ese momento los extensores del codo son los agonistas para la extensión (contracción concéntrica) y la flexión (contracción excéntrica), en tanto los flexores son los antagonistas para los dos movimientos.

Acciones de los músculos biarticulares

Muchos músculos del cuerpo humano abarcan dos o más articulaciones. Algunos ejemplos son el bíceps braquial, la porción larga del tríceps braquial, los isquiotibiales, el recto femoral y varios músculos que atraviesan la muñeca y las articulaciones de los dedos. Estos músculos afectan de manera simultánea el movimiento en ambas o todas las articulaciones sobre las cuales yacen.

Insuficiencia activa. Durante el movimiento articular, las tensiones pasivas en los músculos biarticulares se modifican en mucho mayor grado que lo que ocurre en los músculos monoarticulares. Durante ciertos movimientos articulares, los músculos biarticulares quedan en extremo holgados, por lo que no pueden generar tensión activa (insuficiencia activa). Un ejemplo de insuficiencia activa se observa en los flexores de los dedos, que no pueden empuñar la mano mientras la muñeca se encuentra en flexión. Empuñar la mano con fuerza sólo es posible cuando la muñeca se encuentra en posición neutral.

Insuficiencia pasiva. Al realizar ciertos movimientos, los músculos vía articulares se estiran en exceso, lo que restringe el rango de movimiento de la articulación (insuficiencia pasiva). Un ejemplo de insuficiencia pasiva se observa en el gastrocnemio, que limita la dorsiflexión del pie cuando la rodilla se encuentra en extensión. Es posible lograr un grado de dorsiflexión mayor cuando la rodilla se encuentra en flexión, por efecto del cambio de tensión en el gastrocnemio.

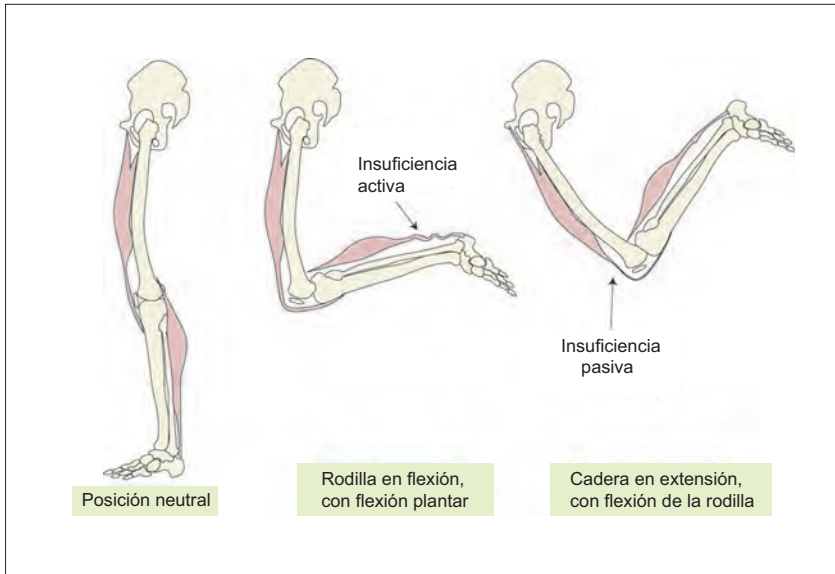


Figura 17-3. Acción de un músculo biarticular. La insuficiencia activa del músculo gastrocnemio se debe a la holgura excesiva que adquiere cuando se flexiona la rodilla al mismo tiempo que se mantiene la flexión plantar. La insuficiencia pasiva del músculo recto femoral se desencadena por su estiramiento excesivo mientras se flexiona la rodilla con la cadera en extensión.

Tanto la insuficiencia activa como pasiva pueden ocurrir al mismo tiempo en un par de antagonistas. Un ejemplo apropiado es el movimiento combinado de extensión de la cadera y flexión de la rodilla (figura 17-3). Este movimiento genera insuficiencia activa de los isquiotibiales e insuficiencia activa del recto femoral. Por el contrario, la flexión de la cadera simultánea a la extensión de la rodilla desencadena insuficiencia pasiva de los isquiotibiales e insuficiencia activa del recto femoral.

Sistema de palancas esqueléticas

Una articulación corresponde al punto de apoyo (P) de un sistema de palancas (figura 17-4), en el cual el componente de oscilación de la acción muscular provee la fuerza (F) para desplazar la carga externa (C). La mayor parte de las palancas corporales son de clase III. Magnifican el componente de oscilación. El sistema de palancas esqueléticas aplica la fuerza del músculo sobre la carga. La palanca no magnifica la fuerza, que

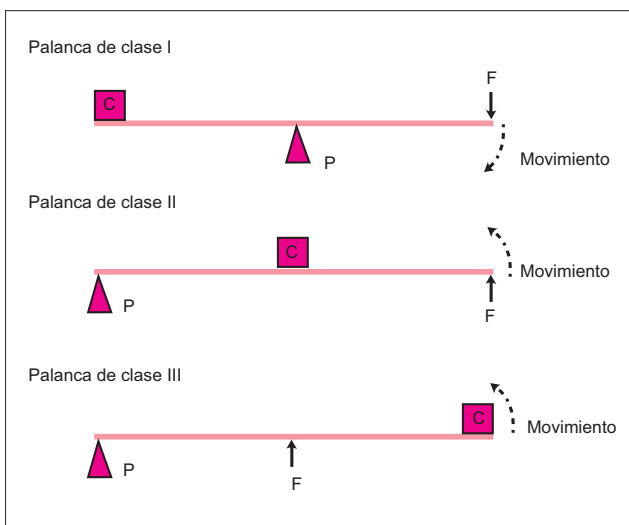


Figura 17-4. Tres clases de palancas. P es el punto de apoyo (punto pivote), C es la carga y F es la fuerza aplicada.

permanece sin cambios. Tan sólo modifica la proporción de fuerza que se transmite hacia la carga y la excursión de ésta. En los tres tipos de palanca lo que se gana en excursión se pierde en fuerza, y lo que se gana en fuerza se pierde en excursión. Las palancas de clase II siempre generan ganancia de fuerza (ventaja mecánica alta), en tanto las palancas de clase III siempre producen ganancia de excursión (índice de velocidad bajo).

Palanca de clase I. Entre los ejemplos de palanca de clase I se encuentra la articulación atlantooccipital, donde el peso de la cabeza se equilibra por efecto de la fuerza del músculo tensor del cuello. Si la cabeza se inclina hacia delante durante el sueño, los extensores del cuello la llevan a la extensión cuando la persona despierta (figura 17-5A). Por el contrario, al encontrarse en extensión completa el centro de gravedad de la cabeza queda por detrás del eje, de tal manera que los músculos flexores actúan para llevarla hacia delante. Este mismo sistema de palancas se pone en acción para equilibrar el tronco a la altura de la cadera mientras la persona está de pie.

Palanca de clase II. Existe un número menor de ejemplos de palancas de clase II en nuestro organismo. Las fibras anteriores del músculo masetero suelen pasar por delante del último molar. Por tanto, al tiempo que la mandíbula se eleva, el alimento que se tritura entre estas piezas dentales reposa en un sitio más cercano al eje de la articulación temporomandibular que la porción anterior del músculo. Las palancas de clase II tienen una ventaja de fuerza que les permite sostener o desplazar pesos mayores utilizando una fuerza menor (figura 17-5B).

Palanca de clase III. La mayor parte de los sistemas de palanca en el organismo corresponden a esta clase, en que la articulación se encuentra más cercana a la inserción muscular que a la carga. La contracción del músculo braquial, un flexor del codo, produce movimiento en el punto de apoyo de la articulación del codo, lo que genera la flexión del mismo y permite elevar el objeto que sostiene la mano y también el peso del antebrazo. Las palancas de clase III tienen la ventaja de una velocidad y excursión mayores. Son idóneas para la mayor parte de los músculos que se contraen con gran fuerza, pero tienen excursión discreta (figura 17-5C).

A pesar de esto, los sistemas de palancas pueden analizarse a partir de varias perspectivas, lo que depende de los puntos de referencia que se elijan y el eje en torno al cual ocurra el movimiento. Por ejemplo, durante la flexión plantar del pie contra la resistencia por efecto de la contracción del tríceps sural, todo el pie actúa como una

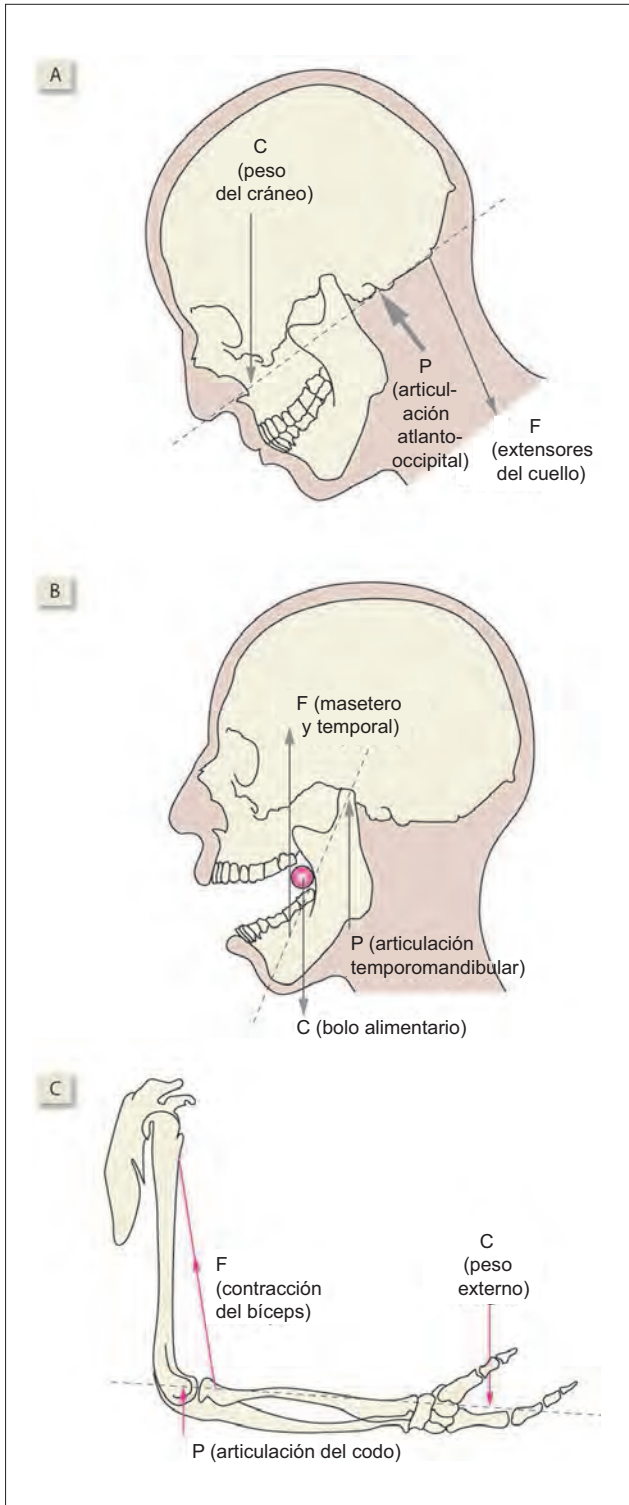


Figura 17-5. Figura 17-5. Ejemplos de palancas en el sistema músculo esquelético. **A)** Palanca de clase I. **B)** Palanca de clase II. **C)** Palanca de clase III. P, C y F se explican en la figura 17-4.

palanca de clase I si la articulación del tobillo se considera el eje (figura 17-6A). Sin embargo, si el pie descansa sobre el piso mientras el sujeto se encuentra sentado con un peso colocado sobre las rodillas en flexión, puede observarse que la contracción de los músculos causa rotación en torno a las articulaciones metatarsofalángeas, y eleva la carga (peso de la pierna) que actúa sobre la arti-

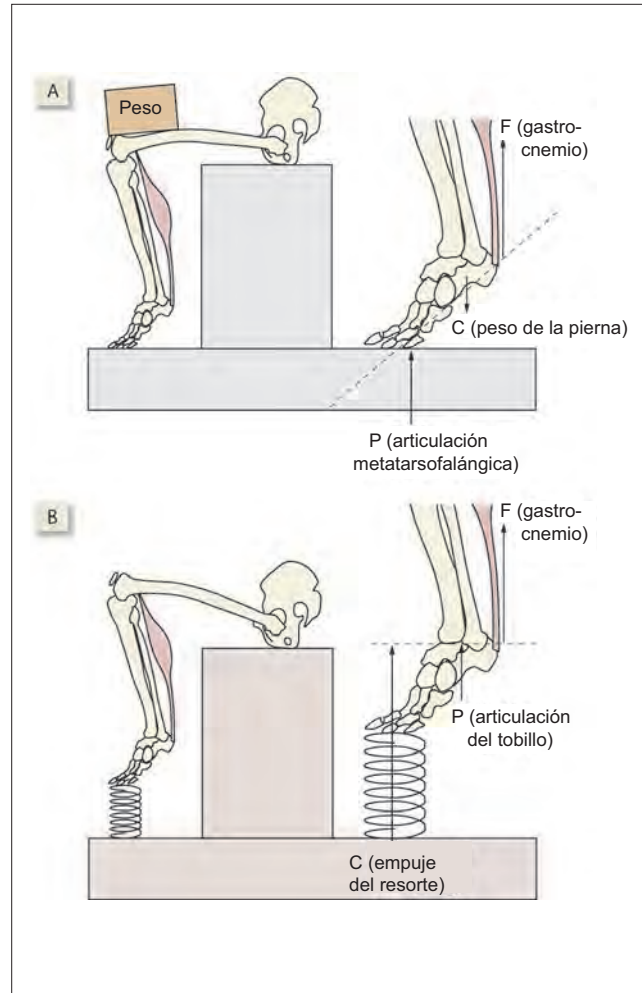


Figura 17-6. **A)** Flexión plantar contra resistencia, que puede interpretarse como una palanca de clase I. **B)** Flexión plantar para elevar el tobillo, que puede considerarse como una palanca de clase II.

culación del tobillo. Éste constituye un sistema de palanca de clase II (figura 17-6B).

Resumen

- El estudio del músculo esquelético *in vitro* siempre implica cierta combinación de contracción isométrica (sin acortamiento, pero con desarrollo de tensión) e isotónica (en que ocurre acortamiento).
- Dos o más músculos que se insertan en los huesos en torno a una articulación pueden actuar como agonistas, antagonistas o sinergistas al generar movimiento en esa articulación.

Aplicación del conocimiento

17-1. Después de la inducción de la anestesia, se observó que el Sr. Wright desarrolló “rigidez muscular”, con “espasticidad muscular y articular”, ¿qué tipo de contracción muscular se presenta en ese momento? ¿Por qué sus articulaciones presentan “rigidez”?

18 Músculo liso

Existen varias diferencias entre el músculo liso y esquelético. Las diferencias estructurales se analizan en el capítulo 13 y se enlistan en forma breve en el cuadro 18-1. Las características funcionales de los músculos lisos se estudian en este capítulo.

En comparación con los músculos esqueléticos, los músculos lisos tienen una contracción y relajación de inicio tardío: la contracción comienza ~200 msec después de que una espiga alcanza su pico máximo y termina 500 msec después de que concluye la excitación. Los músculos lisos tienen requerimientos menores de energía para la contracción y pueden mantener una tensión alta sin contraerse en forma activa (enlazamiento). Los músculos lisos presentan un porcentaje más alto de acortamiento. Una fibra de músculo liso puede contraerse (acortarse) hasta casi 30% de su longitud inicial. Por último, los músculos lisos tienen capacidad para reajustar su longitud en reposo, es decir, la longitud a la cual generan la tensión activa máxima (plasticidad).

Mecanismo de contracción del músculo liso

El ciclo de puenteo cruzado en los músculos liso y esquelético es idéntico, y cada ciclo de puenteo de una cabeza de miosina genera grados de acortamiento (1 nm) y tensión idénticos. Sin embargo, la regulación de la contracción del músculo liso es distinta (figura 18-1). El músculo liso carece de tropomiosina o troponina. Una de las cadenas ligeras del filamento de miosina que se ubica en la región de la cabeza, y se denomina **cadena reguladora de la miosina**, desempeña la función de la tropomiosina. De manera semejante, una proteína de unión al calcio que se llama **calmodulina** lleva a cabo el papel de la troponina.

Fosforilación de los puentes cruzados de miosina. Cuando el Ca^{2+} sarcoplásmico se incrementa (figura 18-1A), este ion se une a la calmodulina (figura 18-1B). El complejo Ca^{2+} -calmodulina activa a la enzima cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK, por sus siglas en inglés), que a su vez fosforila la cadena reguladora de la miosina (figuras 18-1C y 18-1D). La fosforilación de la cadena reguladora (que muchas veces se llama fosforilación del puente cruzado) permite la interacción entre actina y miosina, de manera que inicia el ciclo de puenteo cruzado (figura 18-1E). El ciclo se detiene cuando otra enzima, que

Cuadro 18-1. Diferencias estructurales entre las fibras musculares esqueléticas y lisas

Fibra de músculo esquelético	Fibra de músculo liso
Largas, cilíndricas y con núcleos múltiples	Pequeñas, en forma de huso y con un solo núcleo
Túbulos T bien desarrollados	Caveolas, que son túbulos T rudimentarios
Discos Z	Corpúsculos densos análogos a los discos Z
Filamentos de actina y miosina en número casi idéntico	Filamentos de actina mucho más numerosos que los de miosina
Filamentos de actina en paralelo	Filamentos de actina que irradian a partir de los corpúsculos densos

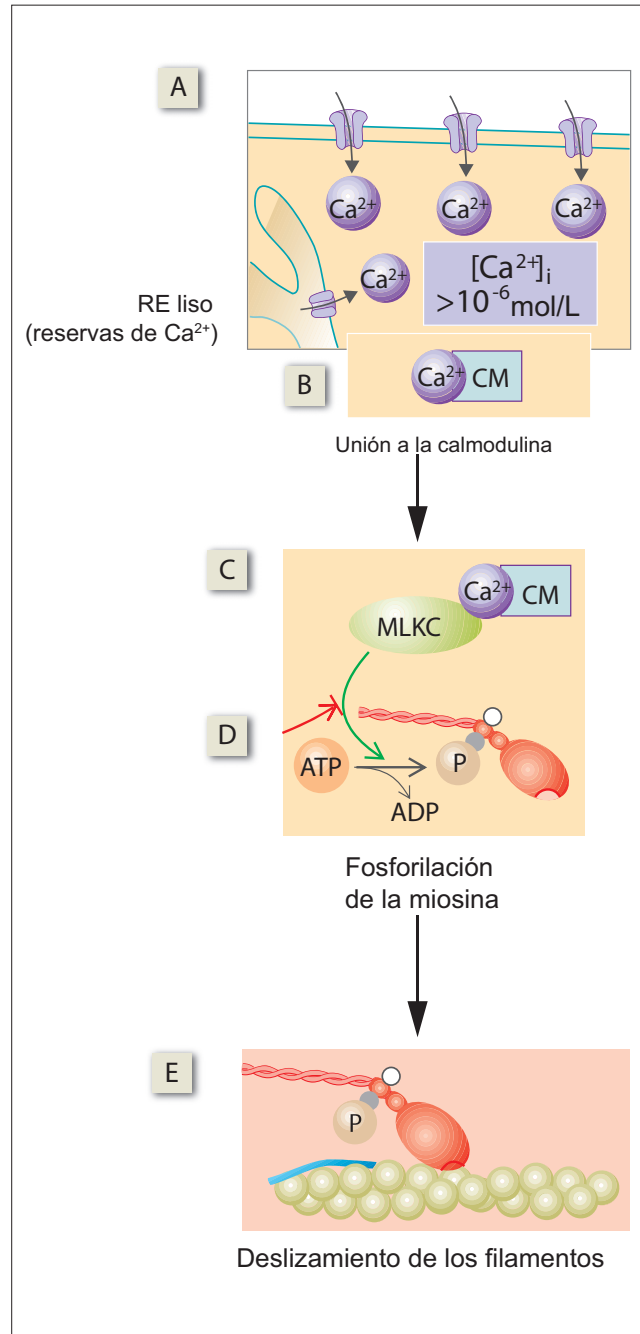


Figura 18-1. Control del ciclo de puenteo cruzado en el músculo liso. ADP, bifosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; CM, calmodulina; MLCK, cinasa de la cadena ligera de la miosina; RE, retículo endoplásmico.

se denomina **fosfatasa de la miosina**, desfosforila la cadena reguladora.

Variabilidad de la velocidad promedio de ciclado. El ciclo de puenteo cruzado se presenta sólo cuando se fosforila el puente cruzado de miosina. La desfosforilación impi-

de la unión y separación de los puentes cruzados. En una célula del músculo liso algunos puentes cruzados pueden estar ciclados, en tanto otros se detienen en cualquier momento, lo que depende de si el puente cruzado se encuentra o no fosforilado. De ahí que la velocidad promedio de ciclado de todos los puentes cruzados en una sarcómera puede variar en cualquier momento entre cero (cuando ninguno de los puentes está fosforilado) y la velocidad máxima (cuando todos los puentes cruzados están fosforilados).

Mecanismo de enlazamiento. Cuando la velocidad de ciclado es alta, es mayor el trabajo que se realiza. La velocidad de acortamiento y la fuerza contráctil se incrementa. Cuando la velocidad de ciclado promedio es baja, el trabajo se limita. La velocidad de acortamiento es baja, y también la tensión que se genera. Sin embargo, la resistencia a la tensión pasiva del músculo se intensifica. Esto se debe a que cuando la velocidad de ciclado se reduce un número cada vez mayor de cabezas de miosina permanecen enlazadas al filamento de actina.

Cuando la velocidad del ciclo de puenteo cruzado se acerca a cero, el consumo de energía es mínimo y el músculo entra en un estado análogo al de la contracción remanente de un músculo esquelético fatigado: un músculo en estas condiciones no puede producir tensión activa, pero es capaz de ejercer una resistencia pasiva efectiva al estiramiento. Esto conviene al músculo liso debido a que en la mayor parte de los casos debe resistir el estiramiento más que desplazar una carga en forma activa. Los músculos lisos se encuentran en su mayoría en las paredes de las vísceras huecas que deben resistir un estiramiento excesivo, como las paredes arteriales. Es raro que se requiera un músculo liso para desplazar una carga pesada.

Plasticidad. El músculo liso desafía la relación longitud-tensión, que es válida para los músculos estriados. A diferencia de la fibra del músculo estriado, que puede contraerse hasta cerca de 60% de su longitud inicial, una fibra de músculo liso puede contraerse hasta casi 30% de esa longitud. De manera similar, cuando se estira por medios pasivos, la tensión pasiva que desarrolla disminuye de manera gradual hasta alcanzar el nivel previo al estiramiento. En otras palabras, ya sea que se contraiga en forma activa o se estire por medios pasivos, la fibra de músculo liso tiende a comportarse como si siempre tuviera su longitud en reposo. Este fenómeno se denomina plasticidad y es posible gracias a un proceso en el cual los filamentos gruesos se disuelven y reorganizan, de tal manera que cuando la longitud de la fibra es mayor son más cortos pero más numerosos y se disponen en serie. Por el contrario, cuando la longitud es menor los filamentos gruesos son más largos y se distribuyen en paralelo (figura 18-2).

Excitación e inhibición del músculo liso

Con base en la forma en que se estimulan o inhiben los músculos lisos, los miocitos lisos se clasifican como unidades únicas o múltiples. Los músculos lisos de unidades múl-

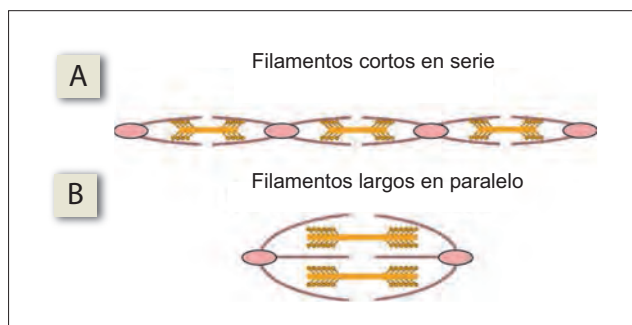


Figura 18-2. Cuarenta y ocho puentes cruzados dispuestos en serie **A)** y en paralelo **B).**

tiples sólo reciben estimulación a través de los nervios, de manera bastante similar a lo que ocurre con las fibras del músculo esquelético. Los músculos lisos de unidad única muestran conducción efáptica, es decir, la excitación se disemina de una célula a otra a través de uniones en brecha, lo que desencadena la contracción de todas las fibras de una misma unidad. Los músculos lisos de unidad única se excitan por varios medios, que incluyen: 1) excitación espontánea mediante marcapasos, 2) excitación efáptica derivada de células adyacentes, 3) estimulación mediada por nervios autonómicos y neurotransmisores, 4) estimulación por hormonas, 5) estimulación mediante estiramiento, y 6) estimulación por temperatura baja.

Algunas hormonas y neurotransmisores inhiben la contracción del músculo liso. Para que la inhibición se presente, el músculo ya debe encontrarse en contracción en respuesta a algún otro estímulo excitatorio. Por ejemplo, un músculo liso que se excita por mediación de un marcapasos se inhibe ante la actividad de un nervio que libera un neurotransmisor inhibitorio. Los músculos lisos que permanecen contraídos la mayor parte del tiempo y sólo se relajan en respuesta a estímulos inhibitorios se llaman **músculos lisos tónicos**. Algunos ejemplos de músculos lisos tónicos son los músculos lisos de los esfínteres gastrointestinal y urogenital. Los músculos lisos que se ubican en las paredes de los vasos sanguíneos y vías aéreas también persisten en contracción parcial. Por otra parte, los músculos que constituyen las paredes de las vías gastrointestinales y urogenitales permanecen en su mayoría relajados y sólo se contraen en respuesta a estímulos excitatorios. Éstos se denominan **músculos lisos fásicos**.

Modelos generales: comunicación

El músculo liso responde a la información que llega a él a partir de distintas fuentes, que incluyen las transmisiones de célula a célula, los agentes humorales circulantes y la transmisión nerviosa.

Mecanismos de acoplamiento excitación-contracción

Ante tantos tipos de estímulos capaces de excitar al músculo liso, no debe sorprender que el acoplamiento excitación-contracción sea un fenómeno variable. Existen por lo menos tres vías distintas por las cuales la excitación del músculo liso puede acoplarse a su contracción, y dos fuentes a partir de las cuales es posible movilizar al Ca^{2+} : extracelular e intracelular (figura 18-3).

En el **acoplamiento electromecánico**, el músculo liso se excita a partir de una despolarización del sarcolema. Cuando la membrana se despolariza, los canales de Ca^{2+} controlados por voltaje que se hallan en el sarcolema se abren y el Ca^{2+} se desplaza hacia el interior del sarcoplasma desde el líquido extracelular. Este Ca^{2+} estimula la liberación de más Ca^{2+} ubicado en el retículo sarcoplásmico (RS). A esto se le llama liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} (LCIC). No siempre se requiere un potencial de acción (PA) completo para lograr el acoplamiento electromecánico. En una fibra de músculo liso de unidades múltiples, incluso las despolarizaciones electrotónicas subumbrales pueden incrementar la concentración sarcoplásmica de Ca^{2+} en grado suficiente para desencadenar el acoplamiento excitación-contracción.

La caída de la temperatura también excita a los músculos lisos. Lo hace al inhibir a la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, con lo que se despolariza el sarcolema. Esto es posible debido a que, a diferencia de los músculos estriados, en el músculo liso la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ hace una contribución sustancial directa al potencial de membrana.

En el **acoplamiento farmacomecánico**, el músculo se excita por la acción de agentes químicos en ausencia de una

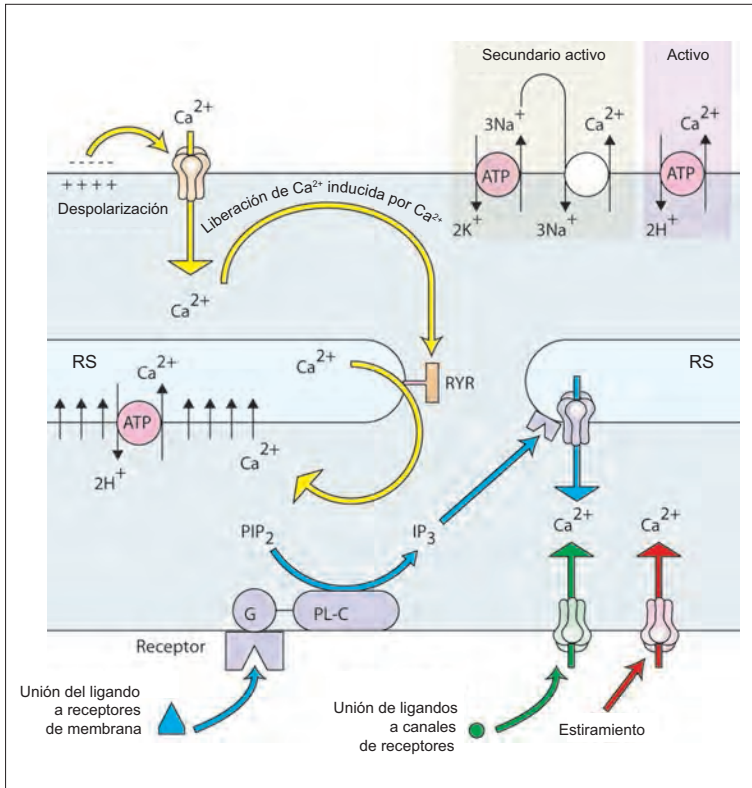


Figura 18-3. Acoplamiento excitación-contracción en el músculo liso. Obsérvese que el calcio ingresa al sarcoplasma a partir del espacio extracelular (más importante) mediante varios mecanismos distintos, y a partir del retículo sarcoplásmico (menos importante debido a que esta estructura tiene poco desarrollo en el músculo liso). ATP, trifosfato de adenosina; G, proteína G; IP₃, inositol-1,4,5-trifosfato; PIP₂, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato; PL-C, fosfolipasa C; RYR, receptor de la rianodina; RS, retículo sarcoplásmico.

despolarización de la membrana. Existen dos mecanismos para el acoplamiento farmacomecánico: 1) los neurotransmisores y hormonas se unen a los receptores de la membrana para activar los mecanismos hormonales del grupo II (véase capítulo 75), con el objetivo de que se libere Ca^{2+} a partir del RS. 2) Los neurotransmisores y hormonas se unen en forma directa a los canales de Ca^{2+} controlados por ligandos sobre el sarcolema y los abren, con lo que permiten el ingreso de Ca^{2+} extracelular.

En el **acoplamiento mecanomecánico** los músculos lisos se excitan por estiramiento, lo que abre los canales de Ca^{2+} sensibles al estiramiento ubicados en el sarcolema y permiten el ingreso de Ca^{2+} extracelular.

Modelos generales: flujo

El ingreso (flujo) de Ca^{2+} hacia el sarcoplasma, ya sea a partir del RS o del espacio extracelular, deriva del gradiente de concentración de ese ion.

Potencial en reposo de la membrana

A diferencia del músculo esquelético, el potencial en reposo de la membrana (PRM) en la célula del músculo liso es menor, y se aproxima a -50 mV. En los músculos lisos de unidad única el PRM suele ser inestable, y oscila entre -55 y -35 mV. Estas oscilaciones se llaman **potenciales de marcapasos**. Se generan por efecto de cambios rítmicos ya sea en la permeabilidad de los canales de Ca^{2+} o la actividad de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$. En el músculo esquelético, la electrogenicidad de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ hace una contribución directa muy discreta al PRM. En el músculo liso, la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ hace una contribución más importante (-20 mV) al PRM.

Potenciales de acción

En el músculo liso de unidades múltiples incluso una despolarización subumbral sin un PA se relaciona con cierto

grado de contracción. Sin embargo, los PA son esenciales para que el músculo liso de unidad única se contraiga debido a que sólo un PA puede excitar a varias fibras musculares lisas mediante conducción efáptica. Una despolarización subumbral desaparece después de viajar a una distancia corta. En el músculo liso de unidad única la excitación necesita diseminarse de célula a célula. No resulta extraño que las despolarizaciones subumbrales no tengan algún papel en la contracción del músculo liso de unidad única.

El PA en los músculos lisos de unidad única (figura 18-4) son de tres tipos: 1) potenciales en espiga, similares a los PA de la fibra del músculo esquelético, 2) PA con mesetas, que son similares a los PA cardíacos, y 3) espigas en los potenciales de marcapasos oscilatorios, que se observan sólo en los músculos lisos.

Existe una oscilación lenta y rítmica del PRM entre -55 y -35 mV. Los potenciales en espiga se desencadenan, de manera aislada o en brotes, sólo en el punto de amplitud máxima de las oscilaciones, cuando el potencial alcanza el nivel de disparo. Los potenciales de marcapasos en sí mismos no se relacionan con contracciones. Las contracciones se presentan sólo después de las espigas.

Efecto de los neurotransmisores autonómicos

Los músculos lisos se encuentran inervados sólo por nervios autonómicos. Los potenciales que se generan en el músculo liso una vez que recibe estimulación a través de los nervios autonómicos se denominan **potenciales de unión**. Pueden ser potenciales de unión excitatorios (PUE) o potenciales de unión inhibitorios (PUI), lo que depende de si el neurotransmisor que se secreta en la unión despolariza o hiperpolariza la membrana del músculo liso.

Acetilcolina. La ACh se une a los receptores de ACh controlados por ligando que se ubican en el músculo liso, y despolariza su membrana. Los receptores de ACh que contienen los músculos lisos son de tipo muscarínico. En los músculos lisos de unidad múltiple, la despolarización desencadena PA. En los músculos lisos de unidad única con PA

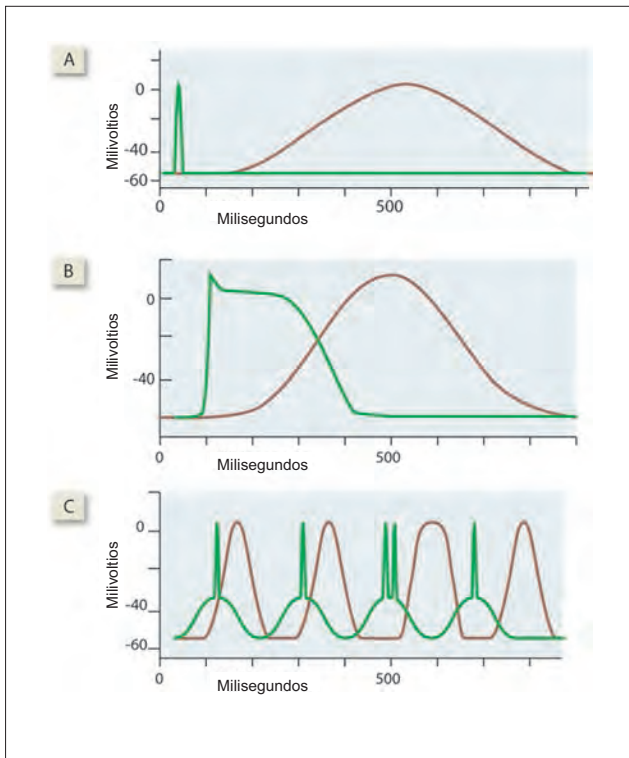


Figura 18-4. Potenciales de acción (línea verde) y contracciones que generan (línea ocre) en los músculos lisos. A) Potencial en espiga único que desencadena una sola contracción muscular. B) Potencial de acción con meseta. Se relaciona con una contracción prolongada. C) Potencial de marcapasos con espigas superpuestas.

espontáneos, la despolarización genera un incremento de la frecuencia de los PA. Los PA pierden amplitud y se vuelven más anchos. Las contracciones se hacen más fuertes y frecuentes.

El efecto de las **catecolaminas** sobre el músculo liso depende del tipo de receptor que estimulan. Los receptores adrenérgicos son de dos tipos: α y β . En general, los receptores adrenérgicos β son inhibitorios, y generan relajación, en tanto los receptores adrenérgicos α pueden ser excitatorios o inhibitorios. Los receptores adrenérgicos inhibitorios α y β tienen distribución amplia en los músculos lisos gastrointestinales. Los receptores adrenérgicos α excitatorios se distribuyen sobretodo en los músculos lisos vasculares y urogenitales, y en los esfínteres gastrointestinales. Generan despolarización de la membrana al incrementar la permeabilidad al Na^+ . Los receptores adrenérgicos α inhibitorios inducen relajación, en especial por efecto de la hiperpolarización de la membrana que desencadena el incremento de la permeabilidad al K^+ . La inhibición es más rápida y menos duradera. Los receptores adrenérgicos β inhibitorios inducen relajación, en especial al suprimir la actividad espontánea del marcapasos, con o sin hiperpolarización de la membrana. Las espigas características no se afectan en gran medida.

Efectos de las hormonas ováricas

Los efectos de las hormonas ováricas sobre el músculo liso uterino son complejos como consecuencia del tipo de acoplamiento excitación-contracción, las interacciones hormonales y las diferencias entre los músculos lisos uterinos circulares y longitudinales. En general, los estrógenos estimulan y la progesterona relaja los músculos lisos uterinos. La estimulación suele presentarse cuando el músculo se despolariza, y se incre-

menta la frecuencia de espigas. Por el contrario, la inhibición deriva de la hiperpolarización del músculo, y la frecuencia de espigas disminuye.

En ocasiones, tanto el estrógeno como la progesterona rompen esta regla general, quizá debido a que afectan tanto al acoplamiento electromecánico como al farmacomecánico. Por ejemplo, pueden estimular las contracciones mediante acoplamiento farmacomecánico, al tiempo que inhiben las descargas en espiga.

Resumen

- El mecanismo contráctil del músculo liso es el mismo que el del músculo esquelético.
- El Ca^{2+} intracelular interactúa con distintas proteínas de control; el músculo liso no cuenta con troponina o tropomiosina, pero recurre a la calmodulina y la cinasa de la cadena ligera de la miosina para activar la ATPasa de la miosina.
- El músculo liso de unidades múltiples y el de unidad única se estimulan, y se inhiben por mecanismos distintos.
- La estimulación eléctrica del músculo liso puede generar fenómenos eléctricos diversos en la membrana (PA, despolarizaciones lentas o ambos).
- El músculo liso recibe inervación del sistema nervioso autónomo, que puede estimular o inhibir su contracción.

Aplicación del conocimiento

18-1. Si el dantroleno bloquea la liberación de Ca^{2+} en el músculo liso (y no está definido si esto ocurre), ¿cómo se manifestaría ese fenómeno en la evolución del Sr. Wright dentro del quirófano? ¿Qué es lo que esperaría observar que, de hecho, no parece estar presente?

19 Músculo cardíaco

Las fibras del músculo cardíaco son de dos tipos: no automáticas y automáticas. Las fibras no automáticas de las aurículas y ventrículos generan la fuerza contráctil. Las fibras automáticas se excitan de manera espontánea y constituyen el sistema de conducción del corazón. Contribuyen en poca medida a la generación de fuerza, puesto que cuentan con menos miofibrillas y mitocondrias, y tienen un retículo sarcoplásmico poco desarrollado.

El músculo cardíaco tiene similitudes funcionales tanto con el músculo liso como el esquelético. El músculo cardíaco se asemeja al músculo liso visceral en el sentido de que muestra automaticidad y conducción efáptica, y en que las hormonas modifican su contractilidad. El músculo cardíaco se asemeja al músculo esquelético pues contiene sarcómeros regulares delimitados por discos Z y muestra una relación longitud-tensión similar; además, el complejo troponina-tropomiosina regula su contracción.

Potenciales de acción cardiacos

Los potenciales de acción (PA) cardiacos son más parecidos a los del músculo liso que a los de las neuronas y el músculo esquelético. Los PA de las fibras cardiacas automáticas presentan espigas únicas en los puntos en que el potencial de membrana oscilatorio alcanza su amplitud máxima. Los PA de las fibras cardiacas no automáticas tienen una meseta característica. Esta meseta prolongada incrementa la duración del PA cardíaco.

Potencial de acción en las fibras cardiacas no automáticas

El PA en la fibra cardíaca no automática muestra una meseta característica. En total, tiene cinco fases (figura 19-1). El periodo refractario absoluto del PA cardíaco abarca las fases 0, 1 y 2; en la fase 3 el músculo cardíaco se encuentra en un periodo refractario relativo. El PA cardíaco es refractario en su mayor parte.

La **fase 0** es una de despolarización, que se desencadena por la apertura de los canales de Na^+ , que tiene como consecuencia una corriente despolarizante rápida de entrada.

La **fase 1** es la repolarización parcial que ocurre por efecto de la inactivación del canal de Na^+ y el incremento transitorio de la permeabilidad al K^+ (la corriente transitoria de salida de K^+).

La **fase 2** corresponde a la meseta durante la cual la membrana se repolariza de manera muy lenta, o no lo hace. Se debe a 1) la apertura de los canales de Ca^{2+} de tipo L (L por larga duración) del sarcolema que permite el ingreso de una corriente lenta despolarizante, y 2) el cierre de un grupo específico de canales de K^+ que se denominan canales rectificadores de entrada de K^+ .

Los canales de K^+ se abren cuando la membrana se despolariza. En los músculos cardiacos algunos canales de K^+ (los canales rectificadores de entrada de K^+) hacen justo lo opuesto; esto quiere decir que permanecen abiertos cuando la membrana se polariza y se cierran al tiempo de la despolarización. De ahí que en tanto persiste el potencial en reposo de la membrana (PRM) hacen una contribución sustancial a la corriente total de K^+ . Por el contrario, se cierran durante la despolarización sostenida de la fase de meseta. Si permanecieran abiertos durante la despolarización saldrían grandes cantidades de K^+ de la célula durante la fase de meseta, pérdida que sería difícil de recuperar.

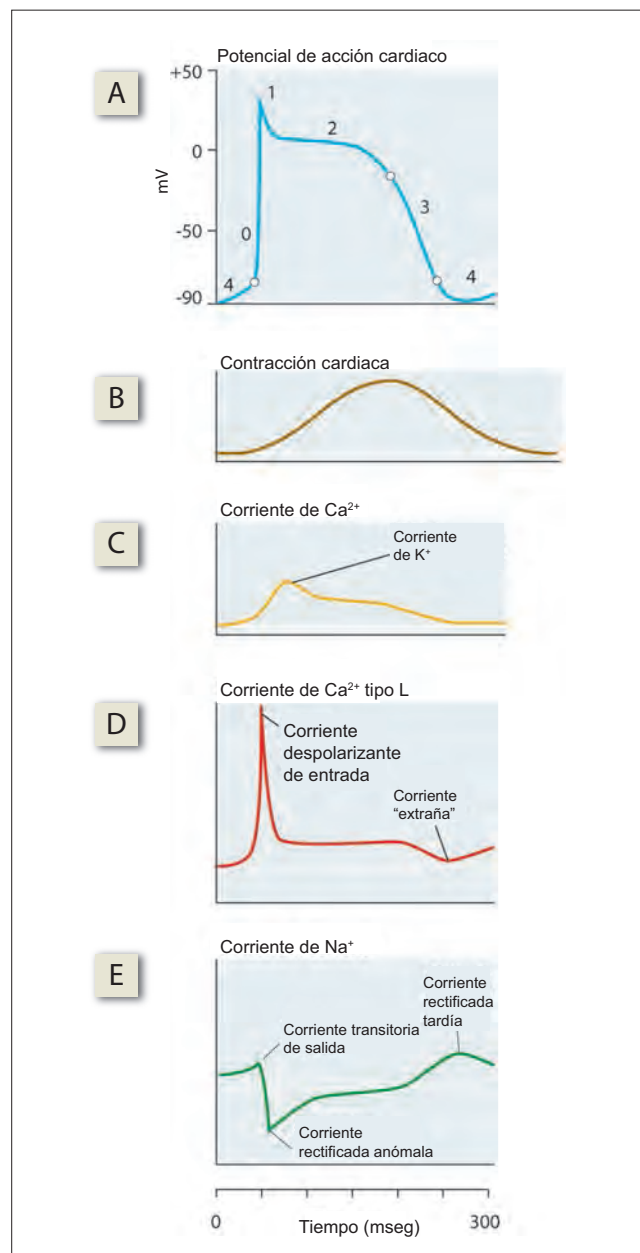


Figura 19-1. A) Potencial de acción cardíaco y B) contracción cardíaca resultante. También se muestran las corrientes de C) calcio (Ca^{2+}), D) sodio (Na^+) y E) potasio (K^+) que se relacionan con el PA.

La **fase 3** es la fase de repolarización completa. Ocurre a consecuencia de dos corrientes de K^+ de salida, a través de dos distintos tipos de canales: 1) la corriente de salida rectificadora tardía de K^+ se presenta a través de canales controlados por voltaje, que se activan con lentitud. 2) La corriente de K^+ activada por Ca^{2+} fluye a través de canales de K^+ que se activan por efecto de la concentración alta de Ca^{2+} en el sarcoplasma.

La **fase 4** es la fase de reposo, con un potencial cercano a -90 mV. Se mantiene por efecto de una corriente en reposo

de K^+ , a la cual contribuye en mayor medida la corriente rectificadora de entrada de K^+ , que ya se mencionó.

Potencial de acción en las fibras cardíacas automáticas

Fases del potencial de acción. El PA de una fibra cardíaca automática muestra diferencias importantes respecto de una fibra no automática (figura 19-2A). 1) El PRM es menos negativo (-70 mV) que en las fibras cardíacas no automáticas (-90 mV). 2) La fase 0 es menos inclinada, y su pico máximo es menos agudo (más redondeado) que el de la fase 0 en las fibras no automáticas. Esto se debe a que la despolarización en la fase 0 se produce por un incremento de la permeabilidad al Ca^{2+} . Esto difiere de la fase 0 en las células no automáticas, que se genera por un aumento de la permeabilidad al Na^+ . 3) En ausencia de la meseta (fase 2), las fases 1 y 3 se entremezclan para constituir una sola fase de repolarización, que se denomina fase 3. 4) La fase 4 del PA muestra un desplazamiento lento hacia el potencial umbral, que persiste hasta que se desencadena la fase 0. Esta fase 4 característica también se denomina **potencial de marcapasos** o **despolarización diastólica**.

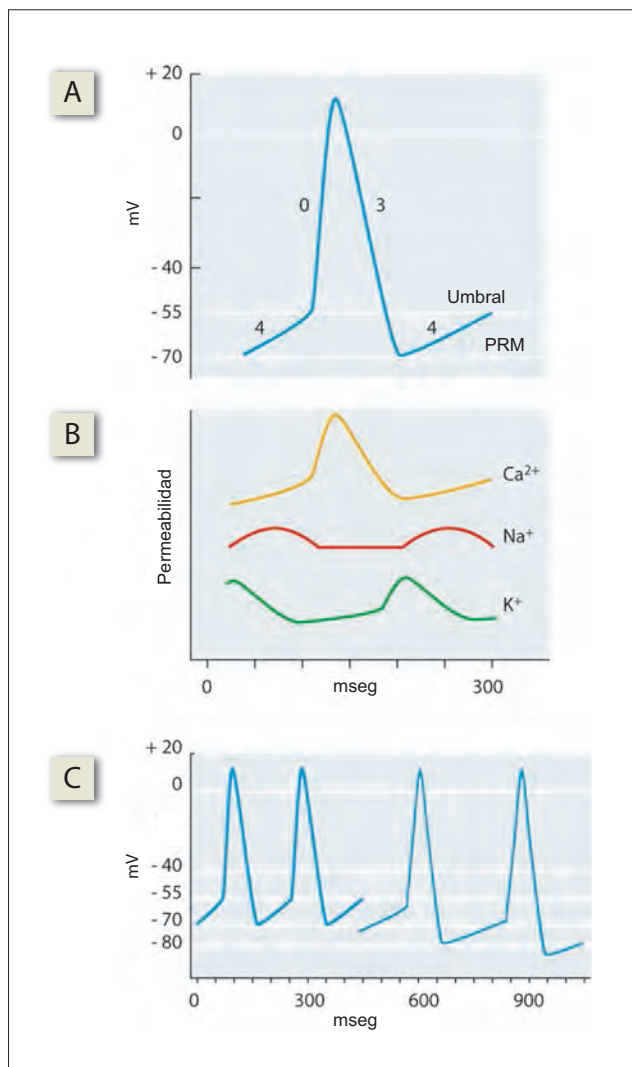


Figura 19-2. A) Potencial de marcapasos cardíaco y B) cambios de permeabilidad relacionados con Ca^{2+} (arriba), Na^+ (centro) y K^+ (abajo). C) Efecto de la ACh sobre el marcapasos cardíaco. PRM, potencial en reposo de la membrana.

Base iónica del potencial de marcapasos. Los cambios de la permeabilidad a los tres iones, es decir, Na^+ , K^+ y Ca^{2+} (figura 19-2B), explican la despolarización diastólica lenta. 1) la “extraña” corriente de Na^+ ocurre a través de una población de canales “extraños” de Na^+ , que se abren cuando la membrana se hiperpolariza hasta rebasar -50 mV (contrario al cierre que de ordinario ocurre en los canales de Na^+ regulares). El flujo de entrada de Na^+ que resulta despolariza la membrana hacia el nivel umbral. 2) La corriente rectificadora de salida de K^+ (tardía) depende de canales que se abren con la despolarización, y se cierran al tiempo que la membrana se repolariza (justo como los canales ordinarios). Sin embargo, la apertura y cierre de los canales es un tanto lenta o tardía; por tanto, existe un retraso de fase discreto entre los cambios del potencial de membrana y los de permeabilidad al K^+ . El resultado es que cuando la membrana se despolariza por completo, la permeabilidad al K^+ va en aumento. Por el contrario, cuando la membrana se encuentra del todo repolarizada, la permeabilidad al K^+ sigue en decremento. Esta disminución tardía de la corriente de salida de K^+ tras una repolarización completa contribuye a la despolarización diastólica subsecuente. 3) Una corriente de entrada de Ca^{2+} contribuye a la despolarización de la fase 4.

Efectos autonómicos. La adrenalina estimula los receptores β de las células del nodo sinoauricular (SA), con lo que incrementa la velocidad de la despolarización de fase 4 y reduce el umbral de disparo. Esto, por supuesto, genera un incremento de la frecuencia cardíaca.

La ACh estimula los receptores muscarínicos de las células del nodo SA, lo que hiperpolariza las células del marcapasos, reduce la pendiente de la despolarización de la fase 4 y, por último, hace que el umbral de disparo se vuelva más positivo (figura 19-2C). Todos estos cambios definen una frecuencia cardíaca menor.

Corrientes anormales de potasio

Ciertos tipos de canales de K^+ adquieren importancia en los trastornos cardíacos (cuadro 19-1). El ácido araquidónico y otros ácidos grasos que se liberan a partir de las células cardíacas isquémicas activan los canales de K^+ activados por ácido araquidónico, con lo que acortan la duración del PA cardíaco y, con ello, la duración de la sístole cardíaca. El efecto es más pronunciado en el pH ácido que con frecuencia existe en la isquemia.

Además, existen canales de K^+ activados por Na^+ , que se activan cuando el corazón se sobrecarga con iones de Na^+ después de la administración de digital. Así, el intervalo QT del ECG se acorta en un paciente que recibe digital.

Contracción cardíaca

Acoplamiento excitación-contracción

Al igual que en el músculo liso, la concentración sarcoplásmica de Ca^{2+} en el músculo cardíaco se mantiene baja por efecto de dos variantes de transporte de Ca^{2+} a través de la membrana del miocito. Una corresponde a un transporte activo primario en el que ocurre antiporte Ca^{2+} - $2H^+$, que depende de la actividad de Ca^{2+} -ATPasa para hidrolizar ATP. La otra es un transporte activo secundario en el cual un antiporte pasivo Ca^{2+} - $3Na^+$ se acopla a un antiporte activo Na^+ - K^+ (figura 19-3).

El pulso sarcoplásmico de Ca^{2+} se genera de manera predominante por la movilización de Ca^{2+} intracelular a partir del retículo sarcoplásmico cuando los canales de

Cuadro 19-1. Corrientes normales y anormales de K⁺ en el corazón, que cuentan con importancia clínica

Corrientes normales de K ⁺	Papel
Corriente transitoria de salida de K ⁺	Tiene duración breve e inicia de inmediato después de la despolarización; contribuye a la repolarización temprana
Corriente rectificadora anómala (de entrada) de K ⁺	Responsable del potencial en reposo; se detiene con la repolarización; así, se opone a la despolarización y prolonga la meseta
Corriente rectificadora tardía (de salida) de K ⁺	Inicia al final de la meseta; desencadena la repolarización
Corriente de K ⁺ activada por Ca ²⁺	Se activa ante el incremento de la concentración sarcoplásmica de Ca ²⁺ que se genera al inicio de la contracción; acelera la repolarización y con ello acorta el potencial de acción
Corriente de K ⁺ activada por ACh	Se activa en respuesta a la estimulación vagal; hiperpolariza a la célula en reposo, con lo que reduce la velocidad de disparo del nodo sinoauricular y acorta el potencial de acción en las aurículas
Corrientes anormales de K ⁺	Papel
Corriente de K ⁺ activada por Na ⁺	Se activa ante las concentraciones altas de Na ⁺ en el sarcoplasma; acelera la repolarización en el corazón con sobrecarga de Na ⁺
Corriente de K ⁺ sensible al ATP	De ordinario, se inhibe por efecto del ATP; ocurre en el corazón con depleción energética
Corriente de K ⁺ activada por ácido araquidónico	Se activa por efecto del ácido araquidónico y otros ácidos grasos, en especial en pH ácido

la rianodina en las cisternas laterales se abren. Esta movilización la desencadena una cantidad menor de Ca²⁺ extracelular que ingresa a través del sarcolema cuando la membrana se excita, y se une a los receptores de la rianodina. Este proceso se llama **liberación de Ca²⁺ inducida por Ca²⁺** (LCIC). Si bien las fibras cardíacas cuentan con túbulos T como las células del músculo esquelético, éstos hacen poco más que permitir la entrada de Ca²⁺ extracelular, al igual que el resto del sarcolema. El flujo de Ca²⁺ hacia el interior del miocito cardíaco es esencial para su contracción; las reservas intracelulares no son suficientes para mantener la contracción durante muchos latidos. La contracción inicia justo después de la despolarización y persiste hasta ~50 mseg después de que la repolarización se completa (figura 19-1).

Ciclo de puenteo cruzado y deslizamiento de los filamentos

El ciclo de puenteo cruzado en el músculo liso no difiere del propio de los músculos esquelético o liso. Sin embargo, su regulación comparte características de ambos. Al igual que en el músculo esquelético, su inicio y terminación están bajo el control del complejo troponina-tropomiosina. Al igual que en el músculo liso, la contractilidad del músculo cardíaco es sensible a la fosforilación.

Modulación de la contractilidad del músculo cardíaco

Fosforilación. Existen por lo menos tres componentes del acoplamiento excitación-contracción que son susceptibles a la fosforilación (figura 19-3). 1) La fosforilación de canales de Ca²⁺ en el sarcoplasma hace que permanezcan abiertos más tiempo. Es así como la concentración sarcoplásmica de Ca²⁺ se incrementa, y genera una contracción más rápida e intensa. 2) La fosforilación de la troponina I inhibe la unión de Ca²⁺ a la troponina C, con lo que facilita la relajación. 3) El **fosfolambán** es una proteína reguladora que sólo existe en el músculo cardíaco. Controla la actividad de la bomba de Ca²⁺ en el sarcoplasma. Cuando se fosforila, el fosfolambán estimula la bomba de Ca²⁺ en los túbulos L y reduce la concentración sarcoplásmica de este ion, con lo que acelera la relajación. El efecto general de la activación del sistema de fosforilación intracelular es el incremento de la fuerza contráctil (efecto inotrópico positivo) y de la velocidad de contracción (efecto cronotrópico positivo), así como de la velocidad de relajación. Las catecolaminas inducen la fosforilación de las proteínas reguladoras intracelulares al unirse a los receptores β₁ del sarcolema y activar el mecanismo hormonal del grupo IIa.

Bomba e intercambiador de la membrana. La bomba Na⁺ – K⁺ del sarcolema disminuye el Na⁺ intracelular. Esto favorece la entrada de Na⁺ extracelular hacia la célula, en intercambio del flujo de salida de Ca²⁺. En otras palabras, el sarcolema bombea Ca²⁺ hacia fuera mediante un transporte activo secundario (figura 19-3). La inhibición de ese transporte activo –por efecto de la digital u otros glucósidos cardíacos (un grupo de compuestos con similitud estructural que incrementan la contractilidad cardíaca)– aumenta la concentración intracelular de Ca²⁺ y con ello la contractilidad del miocardio.

Características de la contracción del músculo cardíaco

Como consecuencia de la conducción efáptica entre los miocitos cardíacos, la contracción de este músculo obedece a la ley de todo o nada: ya sea el que se contraiga por completo o no se contraiga en absoluto, lo que depende de si el estímulo tiene intensidad umbral o subumbral.

Modelos generales: comunicaciones

Este tipo de comunicación entre célula y célula es una característica esencial del músculo cardíaco, y contribuye a la contracción coordinada de todo el corazón, de tal forma que se produce el bombeo de la sangre.

El músculo cardíaco también muestra sumatoria de la contracción. Cuando un músculo cardíaco silente comienza a contraerse de manera espontánea (como en el caso de la generación del ritmo idioventricular), sus primeras contracciones muestran un aumento progresivo de la intensidad. El fenómeno se conoce como efecto de escalonamiento posi-

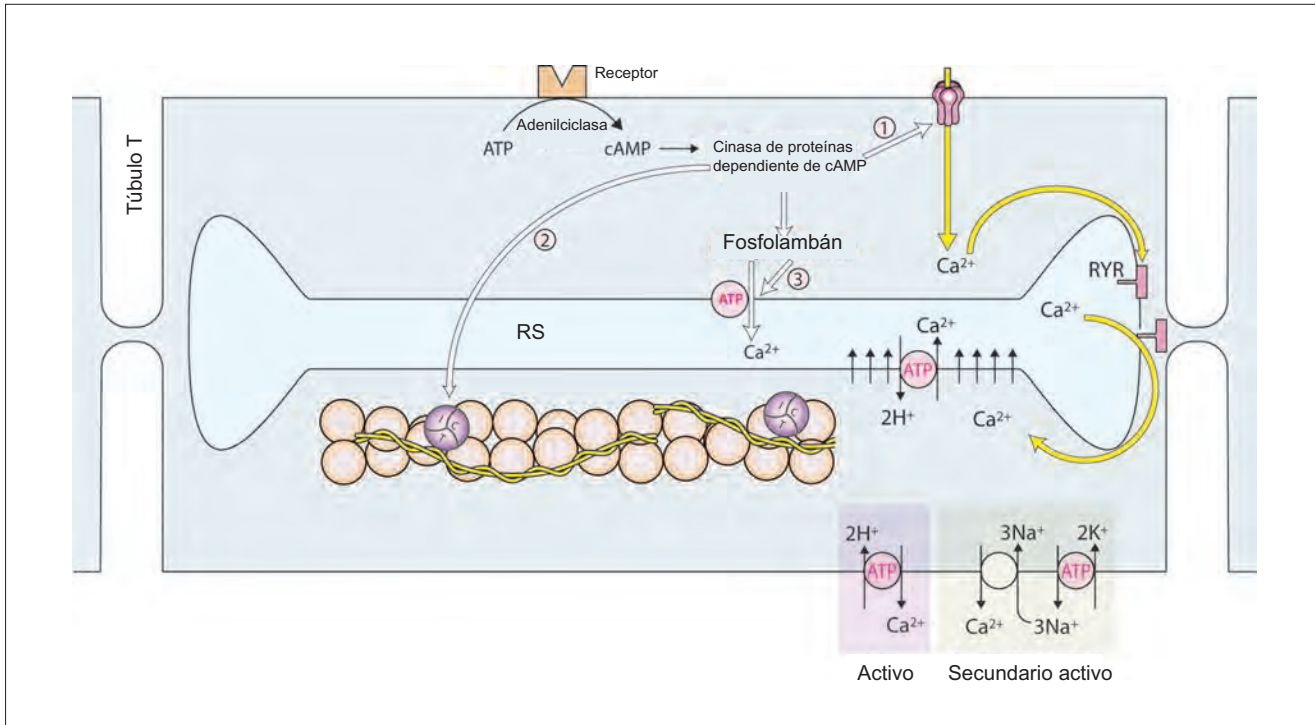


Figura 19-3. Acoplamiento excitación-contracción en el músculo cardíaco y modulación de la contractilidad cardíaca. ATP, trifosfato de adenosina; cAMP, monofosfato cíclico de adenosina; RYR, receptor de la rianodina; RS, retículo sarcoplásmico.

vo (figura 19-4) y ocurre por el incremento acumulativo de la concentración sarcoplásmica de Ca^{2+} . Un **efecto de escalonamiento positivo** similar se observa en los primeros latidos que ocurren después de un incremento de la frecuencia cardíaca. Por el contrario, un **efecto de escalonamiento negativo** (reducción progresiva de la fuerza de la contracción) se observa durante algunos segundos tras la disminución de la frecuencia cardíaca.

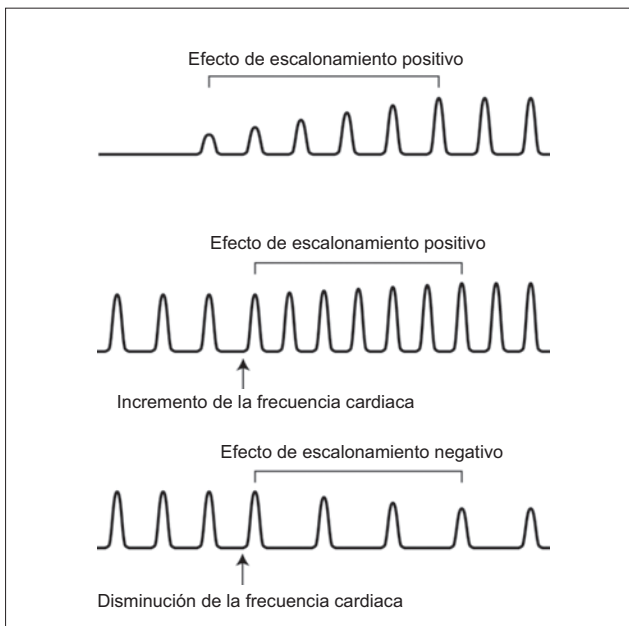


Figura 19-4. Sumatoria de la contracción cardíaca. Efecto de escalonamiento positivo que ocurre cuando el corazón silente comienza a latir o cuando la frecuencia cardíaca aumenta de súbito. El efecto de escalonamiento negativo se presenta después de una reducción súbita de la frecuencia cardíaca.

Si bien las contracciones cardíacas muestran el efecto de escalonamiento, nunca se funden entre sí debido a que el músculo cardíaco no puede estimularse en sucesión rápida debido a su periodo refractario prolongado. Así, a diferencia del músculo esquelético, el cardíaco no puede tetanizarse.

Resumen

- El músculo cardíaco comparte ciertas propiedades con el esquelético (una disposición ordenada de actina y miosina, el uso de troponina y tropomiosina como proteínas de control) y con el músculo liso (automaticidad, acoplamiento eléctrico de las células).
- El miocito del ventrículo (que genera fuerza) tiene un PA que deriva de la interacción de varios canales de membrana controlados por voltaje.
- El PA del nodo SA y de las células del sistema de conducción muestra automaticidad (disparo espontáneo); el sistema nervioso autónomo controla su velocidad de disparo.
- A diferencia del músculo esquelético, la contracción del músculo cardíaco depende del ingreso de Ca^{2+} desde el líquido extracelular.

Aplicación del conocimiento

19-1. Si el dantroleno bloquea la liberación de Ca^{2+} en el músculo cardíaco (y no está definido si esto ocurre), ¿cómo se manifestaría ese fenómeno en la evolución del Sr. Wright dentro del quirófano? ¿Qué es lo que esperaría observar que, de hecho, no parece estar presente?

Respuestas para aplicar su conocimiento

Capítulo 13

1. Cuando se administró succinilcolina al Sr. Wright, presentó parálisis flácida. Cuando se inició la anestesia con halotano, desarrolló con rapidez contracturas del músculo esquelético. Contraste estas dos condiciones tan diferentes de los músculos en función del estado de las sarcómeras.

Cuando el Sr. Wright se encontraba en estado de parálisis flácida, sus músculos no estaban generando fuerza alguna y las sarcómeras mostraban su longitud en reposo, con poca o nula sobreposición entre la actina y miosina. Cuando los músculos presentan contracción máxima (y hay contracturas), las sarcómeras son cortas y existe una sobreposición máxima entre la actina y miosina (se hace posible el número máximo de puentes cruzados).

2. Describa la secuencia de eventos que tuvo lugar en el músculo esquelético cuando se administró succinilcolina al Sr. Wright. ¿Qué le ocurrió a sus músculos y por qué ocurre?

Cuando se administró succinilcolina al Sr. Wright, el fármaco se unió a los receptores de ACh en sus placas motoras terminales. Estos receptores se abrieron, se generó una corriente de entrada de Na^+ y se produjo un potencial de placa terminal. Las células musculares se despolarizaron, y se presentaron PA y la contracción del músculo. Sin embargo, la molécula de succinilcolina es resistente a la degradación por la AChE, y por tanto, su receptor se mantiene abierto. La membrana del músculo sufre una despolarización sostenida. Esto hace que los canales de Na^+ dependientes del voltaje en la membrana del miocito pasen a un estado inactivo, y con ello la membrana pierde su capacidad de excitación eléctrica. Al no generarse PA, no se libera Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (RS). La bomba de Ca^{2+} en la membrana del RS secuestra al Ca^{2+} al interior de ese organelo y reduce su concentración en torno a los puentes cruzados. Esto desencadena la parálisis flácida.

Capítulo 14

1. Se administró dantroleno al Sr. Wright para detener el ciclado continuo de los puentes cruzados del músculo esquelético, así como hipertermia e hiperpotasemia secundarias. Explique el mecanismo por el que el dantroleno hace esto. ¿Por qué no afectan el músculo cardíaco y el músculo liso vascular del Sr. Wright?

El Ca^{2+} que desencadena la contracción del músculo esquelético proviene del RS. La cantidad de Ca^{2+} que se almacena en el RS y se libera, es más que suficiente para incrementar la concentración intracelular de ese ion hasta el nivel necesario para generar una contracción en el músculo esquelético. Esto implica que la contracción del músculo esquelético es independiente de la concentración extracelular de Ca^{2+} .

El dantroleno impide la salida de Ca^{2+} desde el RS. La actividad persistente de la bomba de corriente de entrada de Ca^{2+} en la membrana del RS captura entonces al Ca^{2+} y lo lleva de nuevo al interior de ese organelo, con lo que

reduce su concentración en el sarcoplasma. La contracción muscular cesa.

En el músculo cardíaco y liso, existe otra fuente de Ca^{2+} independiente del RS, el líquido extracelular. Cuando el músculo cardíaco y liso reciben estimulación eléctrica, los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje en el sarcolema se abren, y el Ca^{2+} ingresa a las células siguiendo su gradiente de concentración. Así, la concentración de Ca^{2+} en torno a los puentes cruzados se eleva, por efecto del ion que proviene del RS (poco desarrollado en el músculo liso) y del exterior de la célula. Por esta razón el dantroleno tiene poco efecto en estos dos músculos; no bloquea la entrada de Ca^{2+} extracelular.

2. El Sr. Wright desarrolla hiperpotasemia intensa cuando la respuesta anormal a la preparación para la cirugía alcanza su punto máximo. ¿Cuál es el mecanismo por el cual se incrementa la $[\text{K}^+]$ plasmática del Sr. Wright?

El Sr. Wright desarrolla hiperpotasemia (su concentración extracelular de K^+ rebasa la normal) cuando se depleta el ATP en el músculo por efecto del ciclado continuo de puentes cruzados. Al disminuir la disponibilidad de ATP, la bomba Na^+-K^+ del sarcolema pierde velocidad, y el flujo de entrada de K^+ también se ralentiza; por tanto, su concentración extracelular se incrementa. También es posible que el sarcolema se dañe ante estos cambios, lo que hace que el K^+ intracelular se “tire” hacia el líquido extracelular.

3. El Sr. Wright también desarrolla acidosis láctica intensa. ¿Cuál es el mecanismo por el cual ocurre esto? ¿Guarda relación esta respuesta con la hiperpotasemia que existe? Explique sus respuestas.

El ciclado continuo de los puentes cruzados genera depleción de ATP en el miocito. Al mismo tiempo, el músculo en contracción intensa comprime los vasos sanguíneos que lo irrigan y el aporte de oxígeno al músculo se compromete. El resultado de estos dos procesos es que la glucólisis (el metabolismo del glucógeno, una forma de almacenamiento de la glucosa) se intensifica para intentar mantener la producción de ATP. El ácido láctico es un producto colateral de la vía metabólica glucolítica.

Capítulo 15

1. Prediga el patrón de actividad nerviosa que observaría en los nervios motores del Sr. Wright mientras presenta contracturas. Explique su respuesta.

Las contracturas que se observan en los músculos del Sr. Wright se deben a la liberación de Ca^{2+} del RS del músculo, que desencadena la interacción del anestésico halotano con los canales de Ca^{2+} del RS que muestran un defecto genético. Las contracturas se producen de manera independiente de la actividad de sus nervios motores y de la transmisión química en la unión neuromuscular. De hecho, el halotano desencadenó inconciencia en el Sr. Wright, y por ello es poco probable que exista alguna actividad nerviosa de tipo motor.

2. Mientras el Sr. Wright presentaba contracturas, ¿qué tipos de fibras musculares se encontraban activos? Explique su respuesta.

Debido a que las contracturas del Sr. Wright no se deben a impulsos nerviosos que lleguen a los músculos, sino son consecuencia del escape de Ca^{2+} hacia el mioplasma, todos los tipos de fibras musculares se afectan.

Capítulo 16

1. El Sr. Wright muestra rigidez articular mientras recibe anestesia. Describa las contracciones que se presentan en torno a una articulación en esa situación.

La rigidez articular del Sr. Wright es consecuencia de la contracción simultánea de todos los músculos en torno a la articulación. En estas condiciones, cuando los músculos con acciones opuestas se contraen al mismo tiempo, existe poco o nulo movimiento en la articulación. Esto significa que los músculos presentan una contracción isométrica, ya que no existe acortamiento.

Capítulo 18

1. Si el dantroleno bloquea la liberación de Ca^{2+} en el músculo liso (y no está definido si esto ocurre), ¿cómo se manifestaría ese fenómeno en la evolución del Sr. Wright dentro del quirófano? ¿Qué es lo que esperaría observar que, de hecho, no parece estar presente?

Si el dantroleno bloqueara la liberación de Ca^{2+} en el músculo liso, las consecuencias serían la reducción de la contracción del músculo liso vascular, la vasodilatación (los vasos sanguíneos aumentan su diámetro) y la caída de la presión arterial. El Sr. Wright presentó reducción de la presión arterial, pero sólo cuando su arritmia (latidos cardíacos irregulares) disminuyó el bombeo cardíaco, que redujo entonces el flujo de sangre a partir del corazón.

Capítulo 19

1. Si el dantroleno bloquea la liberación de Ca^{2+} en el músculo cardíaco (y no está definido si esto ocurre), ¿cómo se manifestaría ese fenómeno en la evolución del Sr. Wright dentro del quirófano? ¿Qué es lo que esperaría observar que, de hecho, no parece estar presente?

Si el dantroleno bloqueara la liberación de Ca^{2+} a partir del RS del músculo cardíaco, disminuiría la desinhibición de la ATPasa de la miosina, se limitaría el ciclado de los puentes cruzados y se generaría menos fuerza. La capacidad del corazón para bombear sangre se comprometería y la presión arterial caería. No existe evidencia de que esto haya ocurrido en el caso del Sr. Wright; la caída de la presión arterial que se observa de modo eventual se debe a la arritmia.

Por otra parte, no existe evidencia inequívoca de que el dantroleno afecte al canal de liberación de Ca^{2+} en el músculo cardíaco. Existen muchos subtipos de canales de Ca^{2+} , y al parecer los que existen en el músculo cardíaco no se alteran en pacientes que experimentan hipertermia maligna.

Análisis del caso de la Sección III: La cirugía de Jeremy Wright se complica

Perspectiva clínica

Revisión de la enfermedad de la paciente. A Jeremy Wright se le prepara para una cirugía ordinaria de vesícula biliar utilizando succinilcolina, y luego se le administra anestesia con halotano. De inmediato desarrolla hipertermia maligna, por lo que su cirugía se suspende.

Etiología. Ciertos individuos responden a los anestésicos generales, en particular los volátiles, mediante la liberación de todas las reservas de Ca^{2+} del RS del músculo esquelético, lo que causa activación persistente en la maquinaria contráctil y tiene varias implicaciones fisiológicas.

La **hipertermia maligna** en respuesta a la anestesia parece deberse a la existencia de alguna de entre muchas mutaciones de un solo gen que afectan la síntesis de los canales de liberación de Ca^{2+} del RS del músculo. De esta manera, existe una tendencia bien definida a que este problema se presente en varios miembros de una familia.

Prevalencia. La prevalencia de este fenómeno es difícil de determinar, y los cálculos varían desde 1 a 3 000 hasta 1 en 50 000 procedimientos quirúrgicos. La prevalencia de las mutaciones genéticas es incluso más difícil de determinar, puesto que muchos individuos que las portan podrían no someterse a algún procedimiento anestésico que desencadenara hipertermia maligna.

Diagnóstico. La presencia de incremento inmediato de la PCO_2 al final de la espiración (que refleja el gran aumento del metabolismo muscular), rigidez muscular y temperatura creciente, es diagnóstica de esta afección y debe alertar al equipo quirúrgico para tomar medidas inmediatas para suspender el procedimiento y revertir el problema.

Tratamiento. El dantroleno es un fármaco que bloquea los canales de liberación de Ca^{2+} en el RS del músculo. La bomba de Ca^{2+} que existe en la membrana del RS captura entonces el Ca^{2+} en el citoplasma del miocito, y lo secuestra hacia el RS. Esto detiene el ciclado de puentes cruzados que genera calor (hipertermia), hace que la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ se desacelere y que la $[\text{K}^+]_p$ aumente, desencadena acidosis láctica, y produce taquicardia (elevación de la frecuencia cardíaca) y arritmias.

Comprensión de la fisiología

Un músculo esquelético se contrae cuando lo estimulan los nervios motores que lo inervan. Para esto se requiere la transmisión de señales en la placa motora terminal (unión neuromuscular). La succinilcolina bloquea la transmisión, en especial al unirse al receptor de ACh, de forma irreversible. Así, la excitación inicial que se presenta después de la unión de succinilcolina y la apertura del canal catiónico va seguida por una parálisis flácida de los músculos, que ya no responden a la actividad de los nervios motores. Esta parálisis flácida facilita en gran medida los procedimientos quirúrgicos abdominales, al relajar la pared.

Sin embargo, ciertos individuos, con alguna entre varias mutaciones genéticas posibles, responden a la anestesia general en forma inusual. Los canales de Ca^{2+} en el RS de su músculo esquelético se abren y así permanecen. El resultado es que el Ca^{2+} que se encuentra almacenado en el RS inunda el mioplasma, y eleva la $[\text{Ca}^{2+}]$. Esto elimina la inhibición de la ATPasa de la miosina, y genera una contracción muscular sostenida. El calor es un producto colateral inevitable de los pasos generadores de energía que se afectan. Ante el aumento dramático de la producción de calor y la incapacidad de los mecanismos de eliminación de calor para compensarlo, la temperatura corporal muestra una elevación aguda intensa.

El ciclado continuo de los puentes cruzados (contracción muscular sostenida) comienza a consumir ATP disponible en el músculo y desencadena un estado hipermetabólico en el que se incrementa el consumo de O_2 , al igual que la producción de CO_2 . Una consecuencia es que la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ comienza a perder velocidad y se reduce la acumulación de K^+ dentro de las células. Esto genera aumento de $[\text{K}^+]_{\text{extracelular}}$ (hiperpotasemia). Al mismo tiempo, la disponibilidad menor de ATP, aunada a la disminución de la perfusión muscular (en parte porque los músculos contraídos comprimen los vasos sanguíneos que los perfunden), favorece el metabolismo anaeróbico y la producción de ácido láctico. Esto causa acidosis láctica (y la brecha aniónica aumenta).

Los efectos de estos insultos al corazón son el incremento de la velocidad de disparo del nodo SA, el marcapasos cardíaco, lo que genera taquicardia. De forma eventual, la frecuencia cardíaca puede volverse errática (se presenta arritmia).

Para el tratamiento de esta condición letal se requiere el cierre de los canales de Ca^{2+} en el RS, de tal manera que sea posible bombear el Ca^{2+} que se encuentra en el mioplasma hacia el RS y detener así el ciclado de los puentes cruzados y la producción de calor. El dantroleno es un fármaco que hace esto en el músculo esquelético. No está claro si el dantroleno tiene el mismo efecto en el músculo liso o el cardíaco.

Resulta esencial que todos los efectos que derivan del incremento patológico de Ca^{2+} intracelular en el músculo se controlen: debe reducirse la temperatura corporal, llevar de nuevo CO_2 al final de la espiración a la normalidad, restaurar el pH normal, reducir la $[\text{K}^+]$, eliminar la arritmia y revertir la taquicardia. La gravedad de estas condiciones explica la razón por la cual es necesario el monitoreo continuo del paciente en la UCI.

El flujograma que se presenta en la figura III-1 ilustra los mecanismos que explican la condición del Sr. Wright.

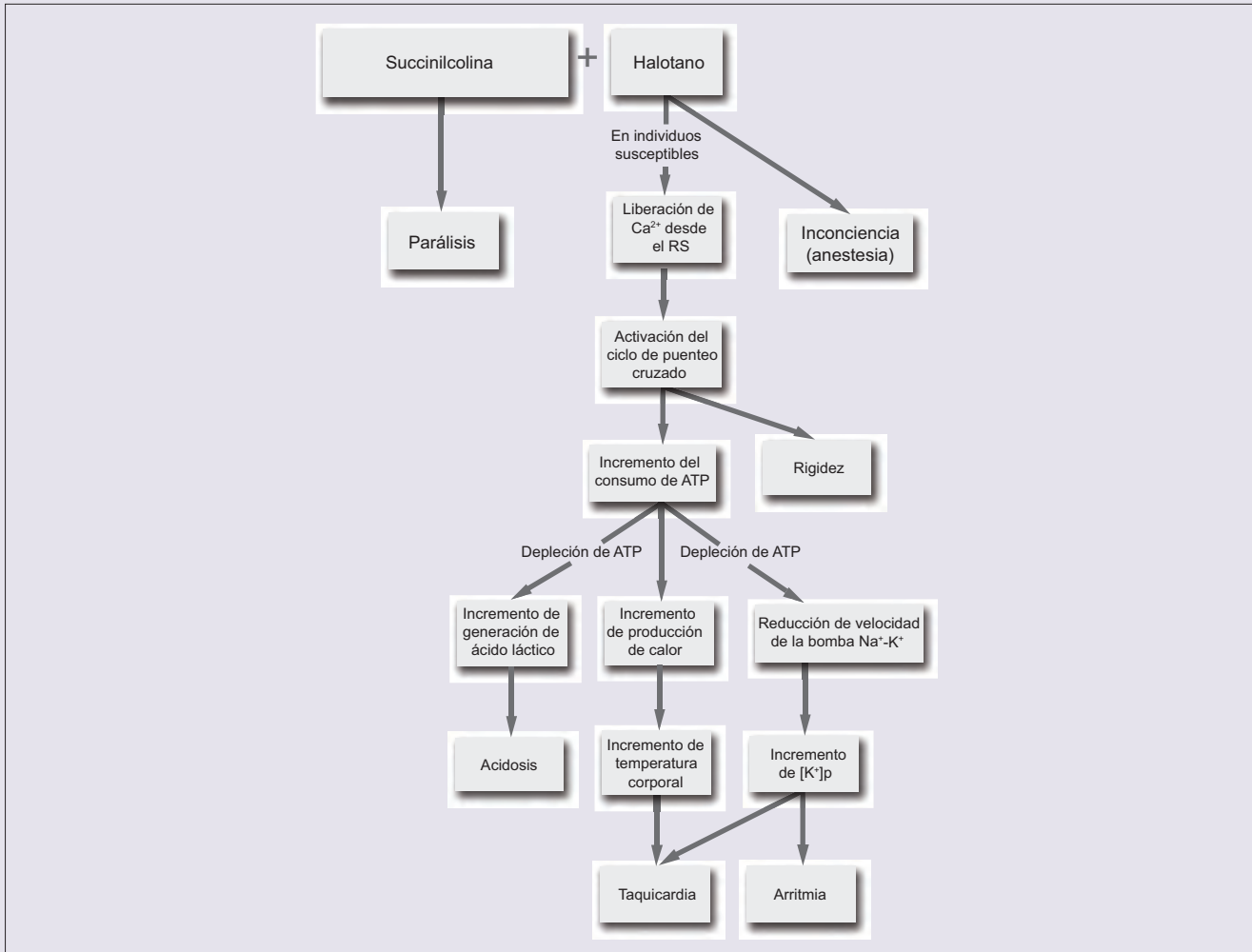


Figura III-1. La respuesta del Sr. Wright a la anestesia con halotano es anormal e inesperada. Es consecuencia de un defecto genético que hace que la membrana del RS reaccione al anestésico con la apertura de los canales de Ca^{2+}

Sección IV | Sangre y sistema inmunitario

Generalidades

Presentación de caso

Capítulos

20. Fluidos corporales y sangre
21. Eritrocitos
22. Hemoglobina
23. Hematopoyesis
24. Factores prohematógenos
25. Tipificación sanguínea y transfusión
26. Plaquetas y hemostasia
27. Equilibrio hemostásico
28. Granulocitos
29. Leucocitos no granulocíticos y órganos linfoides
30. Inmunidad, tolerancia e hipersensibilidad
31. Mecanismos inmunológicos

Respuestas para aplicar su conocimiento

Análisis del caso

Generalidades

La sangre es un fluido (plasma) en el cual se encuentran suspendidos varios tipos de células. La sangre tiene varias funciones importantes. 1) Transporta oxígeno, dióxido de carbono, nutrimentos, hormonas y otras sustancias por todo el organismo, al tiempo que se bombea por el sistema circulatorio. Algunas de estas sustancias se encuentran en solución, en tanto otras son acarreadas por los eritrocitos. 2) La pérdida de la integridad del sistema circulatorio se soluciona por efecto de los mecanismos de coagulación, un sistema complejo de células, las plaquetas, y proteínas en solución. 3) La sangre es el espacio principal del sistema inmunitario del organismo.

Los eritrocitos se producen en la médula ósea y contienen hemoglobina, una proteína que se une de manera reversible al oxígeno. La producción de eritrocitos se regula por medio de la hormona eritropoyetina. Los factores prohematogénos que promueven la producción de eritrocitos y hemoglobina incluyen al hierro (un componente esencial de la hemoglobina), ácido fólico y vitamina B₁₂.

La coagulación en la sangre ocurre por la interacción de las proteínas plasmáticas y gran número de factores de coagulación, que se activan entre sí para formar un coágulo sanguíneo. El proceso de coagulación debe controlarse en forma precisa para detener la hemorragia en el sitio y momento en que ocurre, pero no debe inducir la formación indiscriminada de coágulos puesto que podrían dañar la circulación al bloquear el flujo sanguíneo.

El sistema inmunitario está constituido por cinco tipos distintos de leucocitos y otras células. El sistema destruye a los invasores extraños (bacterias, virus, proteínas), así como a las células propias que presentan daño (p. ej., células tumorales).

Sección IV Presentación de caso:

El Sr. Lundquist no tiene energía

Malestar principal

Erik Lundquist, un ejecutivo de 50 años de edad, es atendido por su médico de atención primaria, y refiere fatiga gradual creciente y falta de aire al ejercitarse.

Padecimiento actual

El Sr. Lundquist refiere que comenzó a presentar cuadros problemáticos de fatiga hace casi cinco años. Hace más o menos seis meses, su esposa le comentó que estaba comenzando a tener un color un poco “amarillento”. En fecha más reciente, observó que su lengua se sentía “extraña” todo el tiempo.

Antecedentes médicos

El Sr. Lundquist es un ejecutivo muy ocupado que no tuvo tiempo para acudir a una revisión médica durante muchos años. Refiere haberse mantenido en buena salud excepto por algún resfriado ocasional durante el invierno. Ingiere un multivitamínico y ácido acetilsalicílico infantil todos los días (leyó que esto es bueno para prevenir un infarto cardíaco). Juega tenis dos veces por semana. Bebe una copa de vino a la hora de la comida y niega utilizar drogas para recreación.

Exploración física

- **Hábito exterior.** Sobrepeso, y palidez con tinte amarillento en la piel.
- **Signos vitales:**
 - Talla: 1.67 m.
 - Peso: 65 kg.
 - Temperatura: 37.7 °C.
 - Presión arterial: 135/82 mm Hg.
 - Pulso: 100 latidos/min.
 - Respiración: 20 respiraciones/min; silenciosa.
- **Cabeza, ojos, oídos, nariz y garganta.** Se observa lengua grande, eritematosa y lisa. En otros sentidos, todo se encuentra normal.
- **Cuello.** Posible ingurgitación discreta de las venas yugulares.
- **Pulmones.** Excepto por hiperpnea leve, todo es normal.
- **Corazón.** Taquicardia, con ritmo sinusal; sin soplos.
- **Abdomen.** Sin visceromegalias, sin hipersensibilidad a la palpación, peristalsis normal.
- **Extremidades.** Normales.
- **Exploración neurológica.** Normal.

Estudios de laboratorio

	Valor	Intervalo normal
Hemoglobina	11 g/dL	13.5 a 17.5 (varones)
Hematocrito	33%	41 a 53 (varones)
VCM	120 fL	80 a 100
HCM	33 pg	26 a 34
CMHC	27.5 g/dL	31 a 37
Folato sérico	12 µg/L	
Vitamina B ₁₂	130 pmol/L	
DHL	3 400 U	
Anticuerpos contra factor intrínseco	Positivos	Negativos

VCM, volumen corpuscular medio; HCM, hemoglobina corpuscular media; CMHC, concentración media de hemoglobina corpuscular; DHL, deshidrogenasa láctica.

Puntos de reflexión

1. ¿De dónde provienen las células rojas de la sangre y qué determina su velocidad de producción?
2. ¿Cuál es el mecanismo que genera la fatiga del Sr. Lundquist?
3. ¿Qué papeles desempeñan los folatos y la vitamina B₁₂ en el desarrollo de la afección del Sr. Lundquist?
4. ¿Qué relevancia tiene la presencia de anticuerpos contra el factor intrínseco, y de dónde derivan?

20 Fluidos corporales y sangre

Fluidos corporales

El porcentaje de peso corporal que genera el agua se aproxima a 60% en varones, 50% en mujeres, y 65 a 75% en neonatos y lactantes. Las mujeres tienen la proporción más baja de agua corporal debido a que cuentan con una cantidad mayor de tejido adiposo que los varones. En ambos sexos el agua constituye cerca de 72% de la masa corporal magra (libre de tejido graso). En un varón de 60 kg, el volumen de agua corporal total (ACT) es de casi 36 L. Este volumen se distribuye en distintos compartimentos, como se muestra en la figura 20-1. Cerca de 66.6% del ACT se ubica en el compartimento del líquido intracelular (LIC), y 33.3% se localiza en el compartimento de líquido extracelular (LEC).

El LEC se halla fuera de las células. De los 12 L que constituyen el LEC, 3 L se encuentran dentro de los vasos sanguíneos y constituyen el líquido intravascular o plasma, en tanto el resto se distribuye en torno a las células, como líquido intersticial, separado del líquido intravascular sólo por las paredes de los vasos sanguíneos. Parte del LEC se localiza en compartimentos especializados, y se denomina líquido transcelular. Algunos ejemplos son el líquido cefalorraquídeo, sinovial, pleural, pericárdico, peritoneal, intraocular, las secreciones gastrointestinales y orina.

El volumen de distintos compartimentos puede cuantificarse al inyectarles una sustancia indicadora, para luego calcular el volumen de distribución a partir de la dilución que desarrolla. La sustancia indicadora debe tener ciertas características. Para la cuantificación de los compartimentos corporales del líquido, la consideración más relevante es que el indicador debe mantenerse confinado al compartimento cuyo volumen ha de cuantificarse, y debe diluirse de manera uniforme en el líquido de ese compartimento (cuadro 20-1). Es importante considerar que el indicador no debe ser tóxico, no debe modificar (por medios farmacológicos o de otra manera) el volumen de líquido, no debe metabolizarse, modificarse o

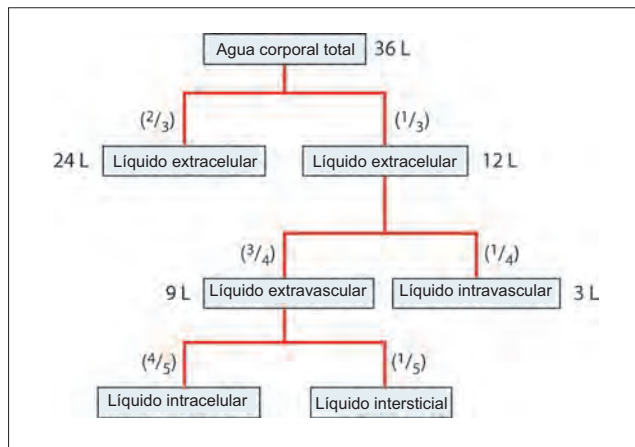


Figura 20-1. Compartimentos de los líquidos corporales. El cálculo del agua corporal total asume que se trata de un varón de 60 kg y sólo es una aproximación, toda vez que el porcentaje de grasa corporal en cualquier individuo afecta el porcentaje del peso que corresponde al agua.

Cuadro 20-1 Indicadores para la cuantificación de los compartimentos de los fluidos corporales

Volumen de agua corporal total (ACT)	Óxido de deuterio (agua pesada), óxido de tritio, aminopirina
Volumen de líquido extracelular (LEC)	Tiosulfato de sodio, sacarosa, inulina, manitol
Espacio intravascular	Azul de Evans (T-1824), 131I2 (se unen a la albúmina del plasma, y por tanto no pueden escapar de los vasos sanguíneos)

excretarse en grado significativo en un periodo corto, y debe ser fácil de identificar en el laboratorio.

Los compartimentos cuyos volúmenes sólo pueden calcularse de forma indirecta son el LIC (volumen de ACT - volumen de LEC) y líquido extravascular (volumen de LEC - volumen plasmático).

Ejemplo

Se inyectan 100 mg de inulina (un azúcar que no puede ingresar a la célula) por vía intravenosa a un varón de 60 kg. Después de 30 min, la concentración de inulina es de 0.75 mg/dL. De igual manera, se excretan 25 mg en la orina durante el mismo periodo. Calcúlese el volumen extracelular.

Solución

El LEC se obtiene a partir del volumen de distribución de la inulina, que es igual a:

$$\text{vol} = \frac{\text{amt}}{\text{conc}} \quad (20.1)$$

$$\text{vol} = \frac{100 - 25}{0.75} \times 100$$

$$\text{vol} = 10\,000 \text{ mL (10 L)}$$

Osmolaridad de los líquidos corporales. La osmolaridad de los líquidos corporales en condiciones normales es cercana a 290 mOsm/L (se trata de una medida del número de partículas de soluto que existen en el líquido, y una medida indirecta de la presión hidrostática que la solución podría generar). Algunos iones, como potasio (K^+), magnesio (Mg^{2+}) y fosfato (PO_4^{3-}) predominan en el espacio intracelular. Otros, como sodio (Na^+), cloro (Cl^-) y calcio (Ca^{2+}) predominan fuera de la célula y contribuyen en grado importante a la osmolaridad del LEC.

A partir del cuadro 20-2 debe quedar claro que los elementos más importantes que contribuyen a la osmolaridad corporal son Na^+ y Cl^- . La osmolaridad corporal total puede calcularse mediante la adición de las concentraciones milimolares de Na^+ (140), K^+ (5), Cl^- (100), bicarbonato (HCO_3^- , 25), glucosa (5) y urea (5), a la que deben agregarse otras 10 mmol, que corresponden a otros iones menos abundantes. De manera alternativa, puede calcularse con rapidez con la fórmula:

$$2 \times \text{concentración de } \text{Na}^+ + \text{concentración osmolar de glucosa} + \text{concentración osmolar de urea}$$

Cuadro 20-2. Elementos con contribución relevante a la osmolaridad corporal

Constituyente	Concentración
Na ⁺	135 a 155 mmol/L
Cl ⁻	90 a 110 mmol/L
HCO ₃ ⁻	25 mmol/L
K ⁺	3.5 a 5.0 mmol/L
Glucosa	60 a 100 mg/dL (3.4 a 5.6 mmol/L)
Nitrógeno de urea en sangre	10 a 20 mg/dL (3.6 a 7.1 mmol/L)

Esta fórmula resulta conveniente para calcular con rapidez la osmolaridad del líquido corporal cuando se incrementa en forma alarmante al existir hiperglucemia o uremia. Las proteínas no contribuyen en grado relevante a la osmolaridad del líquido corporal, puesto que su concentración molar es baja. Sin embargo, la **presión oncótica** (la presión osmótica que generan solutos que no pueden atravesar la membrana) de las proteínas plasmáticas desempeña un papel importante en el desplazamiento de agua a través de la membrana celular y las paredes capilares.

Sangre

El organismo contiene casi 5 L de sangre, de los cuales cerca de la mitad corresponde a agua. Una de las funciones de la sangre es el transporte de gases respiratorios (O₂ y CO₂), nutrientes, metabolitos y hormonas, hacia y desde las células del organismo. Provee defensas contra la infección y participa en el mantenimiento de la temperatura corporal, y los equilibrios ácido-base e hidroelectrolítico. Cuenta con un mecanismo integrado (hemostasia) para impedir su propia pérdida hacia fuera del organismo.

Composición de la sangre. La sangre está constituida por elementos formes (celulares; 45%) y plasma (55%). Éstos pueden separarse mediante la centrifugación de la sangre entera a una velocidad de ~1 000 G (que suele ser equivalente a ~3 000 rpm en una centrífuga pequeña). La mayor parte de los elementos formes de la sangre corresponde a células rojas o eritrocitos. Otros elementos formes son los leucocitos (células blancas de la sangre), y plaquetas o trombocitos (cuadro 20-3).

El plasma contiene sustancias innumerables en solución, entre las cuales las proteínas (las proteínas plasmáticas) son un componente importante. Los constituyentes principales del plasma se resumen en el cuadro 20-4. El plasma contiene, entre otras sustancias, proteínas para la coagulación. De

Cuadro 20-3. Valores normales para los elementos formes de la sangre en el humano

Eritrocitos	Varones	5.5 (± 1.0) millones/ μ L
	Mujeres	4.8 (± 1.0) millones/ μ L
Leucocitos		
Conteo leucocitario total		
		4 000 a 11 000/ μ L
Conteo leucocitario diferencial		
	Neutrófilos	3 000 a 6 000 (50 a 70%)
	Eosinófilos	150 a 300 (1 a 4%)
	Basófilos	0 a 100 (0 a 1%)
	Linfocitos	1 500 a 4 000 (20 a 40%)
	Monocitos	300 a 600 (2 a 8%)
Plaquetas	200 000 a 500 000/mL	

ahí que, al igual que la sangre, el plasma se coagule si permanece sin movimiento. El plasma que carece de proteínas de la coagulación se llama **siero**. Éste se obtiene al permitir que la sangre entera se coagule. Al tiempo que el coágulo se vuelve más firme, se contrae y expulsa al suero. El suero tiene la misma composición que el plasma, excepto porque en él los factores de coagulación ya se consumieron, y cuenta con una concentración mayor de serotonina que deriva de la degradación de las plaquetas durante la coagulación.

Sedimentación eritrocitaria. Cuando la sangre a la que se agrega anticoagulante se deja en reposo en un tubo vertical largo, los eritrocitos se sedimentan, y en la parte superior del tubo es posible observar plasma claro. La velocidad a la cual los eritrocitos se sedimentan en un tubo con dimensiones estandarizadas (2.5 mm de diámetro interno, 200 mm de altura) se denomina **velocidad de sedimentación globular (VSG)**, y es una de las pruebas hematológicas más antiguas que aún se utilizan.

El factor que tiene más importancia para la determinación de la VSG es el grado de formación de columnas eritrocitarias (véase figura 21-1). La formación de columnas eritrocitarias depende sobre todo de la naturaleza del plasma. Cuando el plasma contiene una mayor cantidad de fibrinógeno (como en el embarazo) y globulina sérica (como en las enfermedades inflamatorias) se presenta una mayor tendencia a la formación de columnas. Las características del eritrocito también influyen sobre la formación de columnas, por lo que modifican a su vez la VSG. Los eritrocitos que tienen una concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC) mayor tienden a sedimentarse con más lentitud en el plasma que los que cuentan con un valor normal o bajo de CMHC. La VSG se reduce ante la heterogeneidad excesiva de la configuración (poiquilocitosis) o el tamaño (anisocitosis) de los eritrocitos.

Dos afecciones bien conocidas en las que existe aumento de la VSG son la tuberculosis y artritis reumatoide. Sin embargo, la VSG se eleva en tantas enfermedades que cuenta con poca utilidad diagnóstica. La VSG se incrementa casi en todos los trastornos inflamatorios y enfermedades del colágeno. Su utilidad principal la encuentra en el pronóstico, que consiste en la predicción de la evolución probable de una enfermedad en un individuo, y las posibilidades que tiene de recuperarse. De esta manera, a lo largo de un curso terapéutico de seis meses contra la tuberculosis las mediciones seriadas de la VSG pueden indicar si el paciente está mejorando. Tiene una aplicación similar en ciertas afecciones malignas, en especial la enfermedad de Hodgkin.

Proteínas del plasma

Propiedades de las proteínas del plasma. Las proteínas del plasma son moléculas grandes con pesos moleculares que varían entre 50 000 y 300 000 daltons. Excepto por la albúmina, casi toda las proteínas del plasma son glucoproteínas que contienen oligosacáridos. Las cadenas de oligosacáridos son responsables de ciertas propiedades de las proteínas del plasma, como solubilidad, viscosidad, carga y desnaturaliza-

Cuadro 20-4. Constituyentes del plasma

Constituyentes	Ejemplos
Electrolitos	Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻
Proteínas	Albúmina, globulina, aminoácidos
Carbohidratos	Glucosa
Lípidos	Colesterol, ácidos grasos
Minerales	Ca ²⁺ , PO ₄ ³⁻
Enzimas	Fosfatasa alcalina, amilasa
Metabolitos	Bilirrubina, urea, ácido úrico, creatinina

ción. Al igual que casi todas las proteínas, sus residuos cargados tienden a localizarse en la superficie de la molécula.

Ciertas propiedades de las moléculas proteicas del plasma pueden atribuirse a su gran tamaño y peso molecular alto. Por ejemplo, a diferencia de los electrolitos y otras moléculas pequeñas, pueden separarse del plasma mediante ultracentrifugación. No tienen capacidad para atravesar la membrana capilar y en consecuencia ejercen una presión oncótica cercana a 25 mm Hg. Debido a su tamaño y en particular a su configuración, contribuyen en gran medida a la viscosidad de la sangre. La proteína plasmática fibrinógena también es un elemento que contribuye en grado significativo a la viscosidad sanguínea.

Otras propiedades de las proteínas del plasma pueden atribuirse a la presencia de residuos polares como NH_3^+ y COO^- en su superficie molecular. De esta manera, las moléculas de las proteínas plasmáticas son solubles en agua y muestran desplazamiento electroforético. Son de naturaleza anfipática, ya que sus residuos polares incluyen tanto grupos amino (NH_3^+) positivos como carboxilo (COO^-) negativos. Las proteínas del plasma actúan como amortiguadores eficientes en virtud de su naturaleza anfipática. Sus residuos polares se unen con facilidad a los iones metálicos y esteroideos, por tanto son buenos portadores de los mismos.

Funciones de las proteínas plasmáticas. Dos funciones importantes de las proteínas del plasma son: 1) retener la fracción líquida de la sangre dentro de los capilares por efecto de la presión oncótica que ejercen, y 2) amortiguar los líquidos corporales. Además de estas funciones generales, distintas proteínas del plasma cuentan con funciones específicas: pueden actuar como nutrimentos, enzimas, hormonas, anticuerpos, factores de coagulación y fibrinolíticos, moléculas portadoras y quelantes (cuadro 20-5).

La función portadora de las proteínas plasmáticas ayuda a la transportación de las hormonas que presentan solubilidad muy baja en el plasma. Las hormonas que se unen a los portadores tienen una vida media más prolongada en la sangre. La unión de las hormonas a las proteínas del plasma impide su filtración rápida a través de los glomérulos. La hormona unida a la proteína también actúa como reservorio de la primera. Cuando la concentración de hormona libre disminuye, la hormona unida se disocia con facilidad de la proteína portadora y restaura el nivel de la hormona libre.

La función quelante de las proteínas del plasma tiene lugar después de la necrosis celular, que se relaciona con la liberación de grandes cantidades de actina (presente en el citoesqueleto de las células) hacia la circulación. Estas moléculas son capturadas por la gelsolina, que despolimeriza a la actina F, y por la proteína Gc (también llamada proteína de unión a la vitamina D), que se une a la actina G.

Cuadro 20-5. Algunos ejemplos de proteínas plasmáticas y sus funciones

Proteínas del plasma	Función
Lipoproteínas	Nutrimentos
Amilasa, fosfatasa alcalina	Enzimas
Hormonas de la hipófisis anterior, angiotensina	Hormonas
Globulina γ	Anticuerpos
Fibrinógeno, protrombina, fibrinolisisina	Factores de la coagulación y fibrinolíticos
Albúmina, ceruloplasmina, transferrina	Portadoras
Gelsolina, proteína Gc	Quelantes

Tipos de proteínas del plasma. En un principio, sólo se separaban dos tipos de proteínas plasmáticas, la albúmina y globulina, mediante el uso de la técnica de precipitación por sales. Las técnicas más avanzadas mostraron después que la fracción globulina era muy heterogénea. El término **globulinas** hace referencia ahora a un grupo grande de proteínas plasmáticas (que se designan α_1 , α_2 , β y γ). La fracción albúmina es más homogénea. El término **albúmina** se conservó así para denotar a la proteína más grande que contiene la fracción albúmina; al resto de las proteínas en esa fracción se le asignaron otros nombres, como en el caso de la prealbúmina.

La concentración plasmática de proteínas totales en los adultos se acerca a 7 g/dL, de las cuales la albúmina genera más de la mitad, es decir, 4 g/dL. Las moléculas de albúmina rebasan por mucho el número de las moléculas de globulina; de esta manera, la albúmina es la que contribuye en mayor medida a la presión oncótica del plasma. Cuando la albúmina plasmática disminuye, la presión oncótica del plasma baja y eso genera edema.

Síntesis de las proteínas del plasma. Las globulinas γ (inmunoglobulinas) se producen en las células plasmáticas. Casi todas las proteínas del plasma se sintetizan en el hígado. Sin embargo, también contribuyen a las proteínas del plasma los macrófagos (complemento), las células intestinales (apoproteínas) y endoteliales (factores de la coagulación).

La relación entre las proteínas del plasma y la dieta se ha estudiado en perros en los que se induce hipoproteïnemia mediante plasmaféresis repetida. Se observó que es necesario aportar los 10 aminoácidos esenciales en la dieta para lograr una síntesis satisfactoria de las proteínas plasmáticas. Por lo general, las proteínas de la dieta de origen animal favorecen la síntesis de la albúmina, en tanto las de origen vegetal favorecen la síntesis de las globulinas.

La **hipoproteïnemia** que deriva del incremento de las pérdidas proteicas caracteriza al síndrome nefrótico y la enteropatía perdedora de proteínas. La hipoproteïnemia secundaria a la reducción de la síntesis proteica se observa en enfermedades hepáticas, malabsorción, desnutrición, inanición prolongada e inflamación crónica (por la inhibición de la síntesis hepática de albúmina por efecto de los mediadores inflamatorios). La disminución de la concentración total de proteínas del plasma que ocurre a la mitad del embarazo se debe en gran medida a hemodilución, y ocurre no obstante un incremento de la síntesis hepática de globulinas.

La **hiperproteïnemia** se observa en la inflamación aguda y el mieloma múltiple. Las globulinas se incrementan en forma aguda durante cualquier proceso de inflamación aguda. A éstas se les denomina **proteínas de fase aguda**. Incluyen a las proteínas C reactivas (CRP, por sus siglas en inglés), que se nombran así debido a que reaccionan con el polisacárido C de los neumococos. Otras proteínas de la fase aguda son antitripsina α_1 , haptoglobina, factor de von Willebrand y fibrinógeno. Las CRP se incrementan en la inflamación crónica y también en las afecciones malignas. Estas proteínas de fase aguda son importantes para la inmunidad inespecífica del organismo. En el mieloma múltiple, las células plasmáticas secretan grandes cantidades de inmunoglobulinas, lo que desencadena hipergammaglobulinemia.

Modelos generales: reservorio

La sangre, el contenido del compartimento vascular, funge como reservorio para muchas sustancias que desempeñan funciones esenciales en la economía del organismo. Se describirán muchos procesos fisiológicos que inyectan sustancias hacia la sangre, y otros que toman esos mismos productos y los extraen de ésta.

Resumen

- El organismo contiene un porcentaje elevado de agua (~60% en varones y 50% en mujeres).
- El agua corporal total se distribuye entre el compartimento intracelular y el extracelular. estaban
- La osmolaridad de los líquidos corporales es de ~290 mOsm/L, y el agua se desplaza con rapidez entre los compartimentos para mantener la misma osmolaridad en cualquier sitio.
- La sangre está constituida por 55% de plasma (agua y solutos) y 45% de células.
- Las proteínas del plasma son solutos con importancia particular, que desempeñan muchas funciones distintas.

Aplicación del conocimiento

20-1. Calcule el agua corporal total del Sr. Lundquist, así como sus volúmenes de LIC y LEC.

20-2. El hematocrito de Sr. Lundquist se encuentra bajo. ¿Qué parámetros pudieran modificarse a partir de sus valores normales para dar origen a esta condición?

21 Eritrocitos

Las células rojas de la sangre, o eritrocitos, son células circulares bicóncavas y con forma de disco que carecen de núcleo, mitocondrias o ribosomas. El periodo de vida promedio de un eritrocito en la circulación es de 120 días. El conteo eritrocitario alcanza su cifra más alta el primer día de vida. Los cambios del conteo eritrocitario que se presentan con la edad son paralelos a las modificaciones de la concentración de la hemoglobina (véase figura 22-1). Los conteos eritrocitarios en varones y mujeres se muestran en el cuadro 20-3.

Un conteo eritrocitario en extremo alto se denomina **policitemia**, y se observa en condiciones en que existe hipoxia crónica (p. ej., vivir a gran altitud). La variante maligna de la policitemia se nombra policitemia vera. Ya sea benigna o maligna, la policitemia se relaciona con aumento de la viscosidad de la sangre y de la resistencia a su flujo, lo que desencadena hipoxia por estasis y cianosis periférica (véase capítulo 50).

De gran importancia es el contenido de hemoglobina en el citoplasma del eritrocito. Las ventajas de portar la hemoglobina al interior de una célula en comparación con su existencia libre en el plasma son tres: 1) se impide la degradación rápida y eliminación de la hemoglobina; 2) se previene el incremento intenso de la viscosidad del plasma que se presentaría si la hemoglobina existiera como una proteína plasmática; 3) se evita que la sangre ejerza una presión osmótica alta a través de la pared capilar.

La conformación bicóncava del eritrocito le provee un índice superficie:volumen alto –se trata de la conformación más apropiada para un intercambio de gases rápido. El eritrocito es flexible y se deforma con facilidad durante su desplazamiento por la circulación; al tiempo que pasa a través de capilares, adquiere una configuración similar a un paracaídas (figura 21-1A). Los eritrocitos son en su mayoría redondos, pero algunos son ovalados. El término **poiquilocitosis** hace referencia a una variación excesiva de la configuración del eritrocito. El diámetro promedio de los eritrocitos, si se mide en forma directa, es de 7.2 μm . El espesor del disco es de 2 μm . La variación excesiva en el tamaño del eritrocito se denomina **anisocitosis**. Puede deberse a un aumento del número de células pequeñas o grandes, o ambas.

Formación de columnas (rouleaux). Dentro de un vaso sanguíneo, en ausencia de flujo importante, los eritrocitos tienden a conformar apilamientos; es decir, tienden a alinearse para formar columnas (figura 21-1B). Se trata de un fenómeno reversible. Las proteínas del plasma, como el fibrinógeno, interactúan con la proteína que recubre los eritrocitos, para favorecer la formación de columnas. La albúmina y las globulinas también inducen la formación de columnas, pero sólo en concentraciones mayores que las normales.

Cromicidad. La coloración del eritrocito es más profunda en la periferia de la célula y se degrada hacia el centro (palidez central). Se asume que las células que presentan una tinción normal cuentan con una concentración normal de hemoglobina y se llaman **normocrómicas**. El término **hipocromía** se utiliza para describir una disminución de la intensidad de la tinción. La hipocromía suele relacionarse con una reducción de la concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC) –una disminución de la concentración de la hemoglobina en los eritrocitos (véase más adelante). Sin embargo, si las células que son más delgadas de lo normal (como en la talasemia) pueden presentar hipocromía discreta incluso si su CMHC es normal. El término **hipercromía** se utiliza para describir un aumento de la intensidad de tinción en el eritrocito, en que no es posible

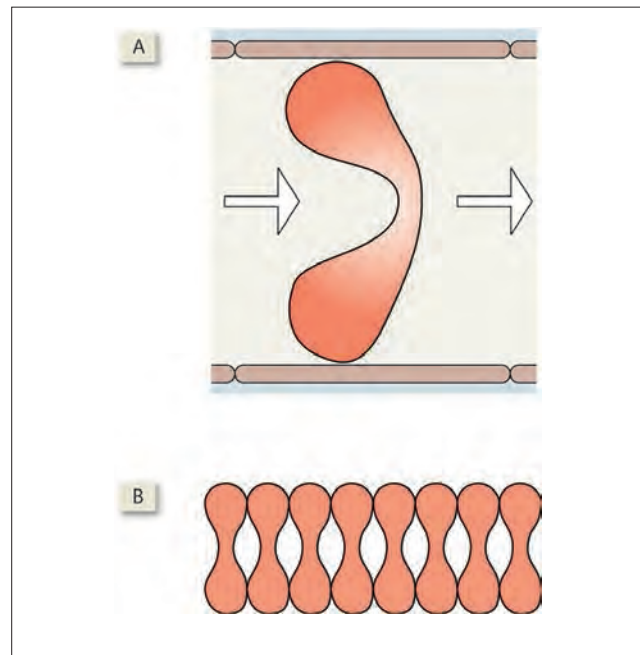


Figura 21-1. A) Un eritrocito adquiere una conformación similar a la de un paracaídas para poder pasar a través de un capilar. B) Formación de rouleaux.

apreciar la palidez central. Este aspecto suele deberse al aumento del grosor de la célula y no a un incremento de la CMHC.

Los esferocitos (eritrocitos esféricos) muestran tanto incremento del grosor como aumento de la CMHC. Son hiperocrómicos. En la anemia megaloblástica, el diámetro del eritrocito aumenta, pero la CMHC permanece normal. Que las células deban llamarse o no hiperocrómicas depende de lo que se trata de indicar con el término hiperocromía. Si se considera la ambigüedad del término hiperocromía, es mejor abandonarlo en favor de la CMHC, un parámetro objetivo.

Valor hematocrito (VH; o VPRC del inglés, *volume of packed red cells*) es el volumen total de eritrocitos centrifugados (que se prefiere al término masa globular o PCV [del inglés *packed cell volume*] que se utilizaban antes) en 100 mL de sangre. Se determina mediante la centrifugación de la sangre a alta velocidad en un tubo de centrifugar con graduación. La centrifugación induce la separación de tres capas: una capa sobrenadante de plasma, una de sedimento de eritrocitos y una delgada espumosa que separa a ambas. La **capa espumosa** está constituida por leucocitos y plaquetas. El volumen del sedimento eritrocitario permite calcular el VH. Éste constituye una prueba clínica útil que se aprovecha para detectar anemia y policitemia. Sin embargo, un conteo normal de eritrocitos o un valor normal de VH no descarta una deficiencia o exceso absoluto de eritrocitos en el organismo: podría derivar de hemodilución (como en el embarazo) o hemoconcentración (como en la deshidratación).

Cuando las mediciones hematológicas se llevan a cabo por medios electrónicos, el VH se calcula a partir del producto del conteo eritrocitario y el volumen corpuscular medio (VCM). Cuando se calcula de esta manera, el VH o

VPRC se convierte en una denominación errónea, debido a que no se centrifugan los eritrocitos. Por esta causa, en la actualidad se prefiere el término **hematocrito** (Hto) en lugar de VH.

Índices eritrocitarios

Los índices eritrocitarios hacen referencia al VCM, la hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC). Estos índices se calculan a partir del VH o VPRC, la concentración de hemoglobina y el conteo eritrocitario. Los tres índices se relacionan por medio de la fórmula:

$$\text{CMHC} = \frac{\text{HCM}}{\text{VCM}} \quad (21.1)$$

El **volumen corpuscular medio** (VCM) es el volumen promedio de los eritrocitos. Se calcula al dividir el VH o VPRC por el número de eritrocitos. El resultado se expresa en fentolitros (fL) o micrómetros cúbicos (μ^3).

$$\text{VCM} = \frac{\text{VPRC}}{\text{Conteo eritrocitario}} \quad (21.2)$$

$$\begin{aligned} \text{VPRC} &= 0.45 \\ \text{Conteo eritrocitario} &= 5 \times 10^{12}/\text{L} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{VCM} &= \frac{0.45}{5 \times 10^{12}/\text{L}} \\ &= 0.09 \times 10^{-12}/\text{L} \\ &= 90 \times 10^{-15}/\text{L} = 90 \text{ fL} \end{aligned}$$

$$\text{VCM normal} = 85 \pm 8 \text{ fL}$$

La **hemoglobina corpuscular media** (HCM) es la masa promedio de hemoglobina (expresada en picogramos [pg]) que contiene cada eritrocito. Se incrementa en la esferocitosis y la anemia megaloblástica. La HCM se calcula al dividir la cantidad de hemoglobina (Hb) que contiene 1 L de sangre por el número de eritrocitos que existe en ese volumen (conteo eritrocitario).

Ejemplo:

$$\text{HCM} = \frac{\text{Concentración de Hb}}{\text{Conteo eritrocitario}} \quad (21.3)$$

$$\begin{aligned} \text{Concentración de Hb} &= 15 \text{ g/dL} = 150 \text{ g/L} \\ \text{Conteo eritrocitario} &= 5 \times 10^{12}/\text{L} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{HCM} &= \frac{150 \text{ g/L}}{5 \times 10^{12}/\text{L}} \\ &= 30 \times 10^{-12} \text{ g} = 30 \text{ pg} \end{aligned}$$

$$\text{HCM normal} = 30 \pm 2 \text{ pg}$$

La **concentración media de hemoglobina corpuscular** (CMHC) es la concentración promedio de hemoglobina dentro de un eritrocito. La CMHC aumenta en la esferocitosis y anemia de células falciformes. La CMHC se calcula a partir de la división de la cantidad de hemoglobina que contiene 1 L de sangre por el volumen que ocupan los eritrocitos en ese volumen (VH o VPRC).

$$\text{CMHC} = \frac{\text{Concentración de Hb}}{\text{VPRC}} \quad (21.4)$$

$$\begin{aligned} \text{Concentración de Hb} &= 15 \text{ g/dL} \\ \text{VPRC} &= 0.45 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{CMHC} &= \frac{150 \text{ g/L}}{0.45} \\ &= 33.33 \text{ g/dL} \end{aligned}$$

$$\text{CMHC normal} = 33 \pm 2 \text{ g/dL}$$

Metabolismo del eritrocito

El eritrocito maduro tiene actividad metabólica baja y consume muy poco oxígeno. Sus requerimientos energéticos se cubren por medio de glucólisis. Noventa por ciento de la glucólisis se lleva a cabo a través de la **vía metabólica de Embden-Meyerhof** (véase figura 74-2), pero con una diferencia: en los eritrocitos se puentea el paso glucolítico que cataliza la cinasa de fosfoglicerato (figura 21-2). La importancia de esta vía modificada es que se produce 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), que modifica la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, y por tanto cuenta con implicaciones fisiológicas importantes. La acidemia disminuye la concentración de DPG en el eritrocito y obstaculiza la glucólisis, en tanto la hipoxia aumenta el DPG al inhibir el ciclo de Krebs. Entre las hormonas que incrementan la síntesis de DPG se encuentran la hormona tiroidea, hormona del crecimiento y andrógenos.

Otra ventaja importante de la vía de Embden-Meyerhof es que genera adenindinucleótido de nicotinamida e hidrógeno ($\text{NADH} + \text{H}^+$). De ordinario, se forma metahemoglobina de manera constante por efecto de la autooxidación de la hemoglobina. La reducción simultánea de la metahemo-

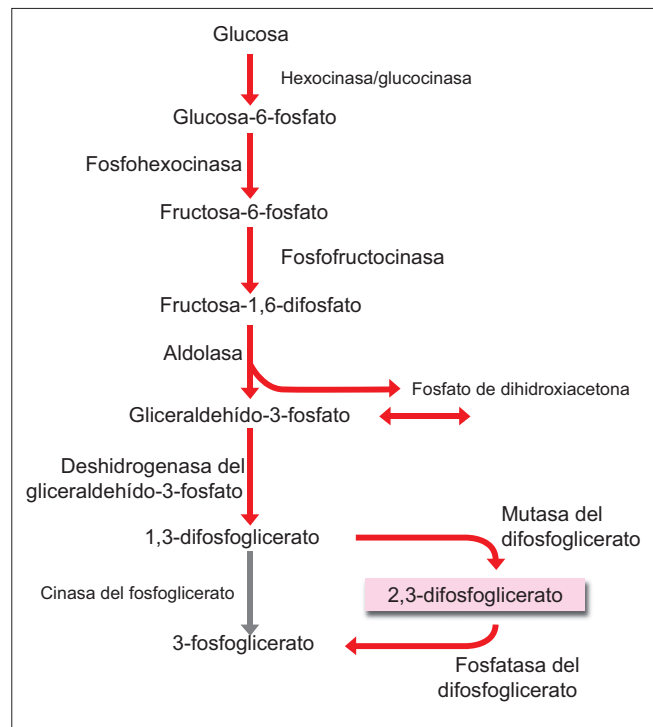


Figura 21-2. Vía metabólica de Embden-Meyerhof en los eritrocitos. Compárese con la figura 74-2.

globina por efecto de NADH e H^+ permite que corresponda a menos de 1% del contenido de hemoglobina.

De la glucólisis total, 10% se verifica a través de la **vía de las pentosas**, que también se nombra vía de las hexosas monofosfato (HMF). La importancia de esta vía es que genera fosfato de NADPH e H^+ , que se requieren para la reducción del glutatión. El glutatión reducido protege de la oxidación a los grupos sulfhidrilo de la Hb. El NADPH e H^+ también se requieren para mantener la fragilidad del eritrocito dentro de un rango normal.

Recambio eritrocitario

Eritropoyesis

En el adulto, los eritrocitos se producen en la médula ósea. Las células precursoras del eritrocito son los proeritroblastos, los eritroblastos (tempranos, intermedios y tardíos) y los reticulocitos.

Eritropoyetina. La producción de eritrocitos se encuentra regulada por una hormona llamada **eritropoyetina**. Ésta es una glucoproteína que secretan sobretudo el riñón (85%) e hígado (15%). En el riñón, las células que secretan eritropoyetina se ubican en el intersticio de la porción interna de la corteza y la región externa de la médula, justo por fuera de la membrana basal de los túbulos.

La eritropoyetina incrementa la eritropoyesis al actuar sobre la médula ósea y sobre el saco vitelino del embrión, hígado y bazo, donde promueve 1) la proliferación de las células madre comprometidas, 2) la diferenciación de las células madre eritropoyéticas en proeritroblastos, 3) la síntesis de la hemoglobina al incrementar la producción de globulina y potenciar a la sintetasa del ácido δ -aminolevulínico, y 4) la liberación de los eritrocitos a partir de la médula ósea.

Los factores que favorecen la secreción de eritropoyetina son: 1) hipoxia; 2) alcalosis; 3) hormonas, como la del crecimiento, prolactina, tiroideas, catecolaminas, corticosteroides y andrógenos; y 4) los productos de la hemólisis (estructuras que se liberan después de la destrucción del eritrocito, en especial nucleótidos) como el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), NAD^+ y $NADP^+$. La estimulación que recibe la eritropoyetina por efecto de la hipoxia (ya sea a debido a una exposición prolongada a grandes altitudes o por alguna patología que reduzca la captación de oxígeno) es un mecanismo de retroalimentación fisiológica a través del cual se incrementa el número de eritrocitos cuando existe aumento de su destrucción, lo que genera una mayor liberación de productos de la hemólisis y deficiencia tisular de oxígeno. El incremento del conteo eritrocitario tiende a mejorar la oxigenación tisular.

Modelos generales: homeostasia

Las células que producen y liberan eritropoyetina funcionan como sensores en un mecanismo homeostático. Sólo es posible regular una variable que puede cuantificarse, y en este caso al parecer el estímulo que se mide es en realidad la PO_2 , y no el número o la concentración de eritrocitos.

Requerimientos nutricionales para la eritropoyesis. La vitamina B_{12} y el folato son esenciales para la síntesis del DNA. La deficiencia de cualquiera de ellos desencadena, entre otras cosas, anemia megaloblástica. El hierro es esen-

cial para la síntesis de hemoglobina. La deficiencia de hierro, que se debe sobretudo a una ingesta inadecuada, es una de las causas más comunes de anemia. La provisión adecuada de proteínas de buena calidad en la dieta resulta esencial para la obtención de los aminoácidos necesarios para la síntesis de la globina que forma parte de la hemoglobina. La proteína de que se dispone se destina en forma prioritaria a la síntesis de la hemoglobina; por tanto, la deficiencia proteica debe ser muy intensa antes de que la síntesis de hemoglobina se altere.

Destrucción de los eritrocitos

Alrededor de 1% de los eritrocitos, por lo general los más viejos y anormales, se eliminan todos los días de la circulación por la acción de los macrófagos que recubren las paredes de los sinusoides, sitio en que el flujo sanguíneo es lento, como en el hígado, bazo y médula ósea. Dentro del macrófago, la hemoglobina se degrada para obtener bilirrubina, una vez que se retira el hierro que contiene. El hierro y bilirrubina se liberan hacia la circulación.

Fragilidad del eritrocito. Por efecto de ciertos cambios patológicos en su membrana o su contenido, el eritrocito en ocasiones adquiere mayor fragilidad mecánica —es más vulnerable a las tensiones por deformación que las células rojas normales. Estas células se eliminan de la circulación en mayor número que las células normales, por la acción de los macrófagos. Un método conveniente para analizar la fragilidad eritrocitaria es probar su **fragilidad osmótica**. Los eritrocitos se suspenden en una serie de soluciones salinas con concentraciones que van desde 0.9 hasta 0.3%. Los eritrocitos con fragilidad osmótica normal comienzan a presentar hemólisis (rotura de la célula con liberación de hemoglobina) en la solución salina a 0.5%, y se hemolizan en su totalidad en la solución a 0.35% (figura 21-3). Sin embargo la fragilidad osmótica normal o baja no descarta la posibilidad de que exista fragilidad mecánica intensa. En la anemia de células falciformes, los eritrocitos con forma de hoz muestran fragilidad mecánica alta. Sin embargo, la fragilidad osmótica de estas células es normal o incluso baja.

En la **esferocitosis hereditaria**, los esferocitos (eritrocitos esféricos) se hemolizan con más facilidad: comienzan a hemolizarse con concentraciones salinas más altas. Esto se debe a que los esferocitos, como lo sugiere su nombre, son más esféricos que discoideos, lo que les deja poco margen para edematizarse al entrar en contacto con soluciones hipotónicas. Los esferocitos se eliminan en el bazo en gran número, lo que desencadena anemia hemolítica (véase más adelante). La esferocitosis se debe a anomalías de la red proteica que mantiene la configuración y flexibilidad de la membrana eritrocitaria (véase figura 2-2B). La

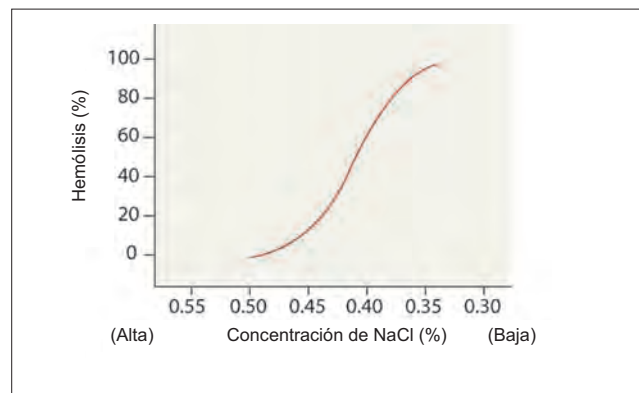


Figura 21-3. Curva de fragilidad osmótica. La curva se desvía hacia la izquierda cuando la fragilidad osmótica de los eritrocitos aumenta.

anquirina, una proteína periférica que se ubica a en el interior de la membrana, ancla a la espectrina (una proteína del citoesqueleto del eritrocito) a la banda 3, una proteína integral de la membrana eritrocitaria. En los esferocitos ha sido posible detectar defectos tanto de la banda 3, como de la espectrina y anquirina.

Deficiencia de G6PD. La deficiencia de la enzima deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato (G6PD), una enzima clave en la vía de las pentosas, reduce la producción de NADPH e H^+ . En ausencia de una cantidad suficiente de NADPH e H^+ se incrementa la susceptibilidad de los eritrocitos a la hemólisis. La deficiencia grave de G6PD también inhibe la capacidad de los granulocitos para eliminar a las bacterias, por tanto predispone a las infecciones graves.

Anemias

La anemia se define de manera variable como una reducción de la concentración de hemoglobina o del conteo eritrocitario en la sangre periférica, o bien de la masa eritrocitaria total en el organismo, bajo los valores del intervalo normal para la edad y sexo del paciente. La masa eritrocitaria total no se modifica por efecto de la hemodilución o hemoconcentración.

Suele decirse que un varón presenta anemia cuando su hemoglobina es menor de 13 g/dL, en tanto para una mujer el valor correspondiente es de 11.5 g/dL. De manera un tanto arbitraria, la anemia se califica como moderada cuando la concentración de hemoglobina es menor de 9 g/dL, y grave cuando es menor de 6 g/dL. La reducción de la concentración de hemoglobina por debajo de los valores normales suele ir acompañada, mas no siempre ocurre, por una disminución del conteo eritrocitario. De esta manera, en ocasiones, y en especial en la anemia microcítica hipocrómica propia de la deficiencia de hierro, el conteo eritrocitario es normal, no obstante la hemoglobina presenta reducción importante por efecto de su contenido bajo en cada eritrocito.

Existen dos clasificaciones principales para la anemia: la clasificación por laboratorio, que se basa en las características del eritrocito, y la clasificación etiológica, que deriva de la causa de la anemia.

La **clasificación de laboratorio** se basa en los valores de VCM y CMHC. En las anemias normocíticas, el VCM se ubica dentro del intervalo normal. La mayor parte de las **anemias normocíticas** también son normocrómicas y en ellas existe una CMHC normal, no obstante puede presentarse hipocromía leve en ocasiones. Si los eritrocitos son normocíticos y normocrómicos, ¿por qué habría anemia? En estos casos, la anemia se debe al conteo eritrocitario bajo, que reduce la concentración de hemoglobina en la sangre. En las **anemias microcíticas**, el VCM disminuye. Las anemias microcíticas son en su mayoría hipocrómicas, con reducción de la CMHC. En las **anemias macrocíticas**, el VCM se incrementa. La mayor parte de las anemias macrocíticas son normocrómicas, pero en algunos casos pudiera ocurrir una hipocromía leve (reducción de la CMHC).

La **clasificación etiológica** de las anemias se basa en la afección que las genera (figura 21-4). De manera general, la causa puede corresponder a la deficiencia de factores hematopoyéticos (anemia por deficiencia), una degradación excesiva de los eritrocitos (anemia hemolítica) o pérdida excesiva de sangre (anemia hemorrágica). Las **anemias por deficiencias** se deben a una disminución de la síntesis de la hemoglobina o una formación anómala de eritrocitos, que puede derivar de una deficiencia de hierro (anemia ferropénica) o por deficiencia de vitamina B_{12} o folato (anemia megaloblástica). Las **anemias hemolíticas** son muy raras. Los eritrocitos se destruyen en gran número, ya sea por algún defecto en la célula misma (defecto intracorpúscular)

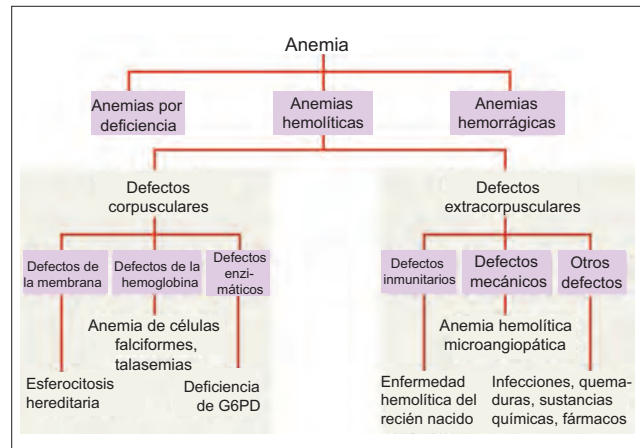


Figura 21-4. Clasificación de las anemias con base en su causa de raíz: las anemias por deficiencia derivan de una carencia de sustratos para la síntesis de la hemoglobina; las anemias hemolíticas son consecuencia de la destrucción de los eritrocitos; las anemias hemorrágicas resultan de la pérdida hemática. G6PD, deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato.

o de su ambiente inmediato (defecto extracorpúscular). La **anemia hemorrágica** es una variante común que puede deberse a una pérdida aguda o crónica de sangre. La anemia que se desarrolla después de una pérdida aguda de sangre (anemia poshemorrágica aguda) desencadena hemodilución. Esto se debe a que el plasma se repone con mucha mayor rapidez que los elementos celulares. El resultado es una anemia normocítica normocrómica. La anemia secundaria a la pérdida crónica de sangre (anemia poshemorrágica crónica) tiende a mostrar características de la deficiencia de hierro, es decir una anemia microcítica hipocrómica. La **anemia dilucional** se presenta cuando existe hipervolemia por retención hídrica. La anemia fisiológica del embarazo se debe a la hemodilución que induce la aldosterona.

Signos y síntomas. La anemia genera una disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, lo que trae como consecuencia la hipoxia tisular. La hipoxia produce síntomas como fatigabilidad (por hipoxia muscular) y tendencia a la pérdida de la conciencia (por hipoxia cerebral), en especial durante la ejercitación. La hipoxia desencadena varias respuestas compensadoras. Si bien estas respuestas alivian la hipoxia tisular, también provocan síntomas como la **diseña** por efecto de una estimulación compensadora del centro respiratorio, y **palpitaciones**, por el incremento compensador del gasto cardiaco. El aumento del gasto cardiaco genera turbulencia al tiempo que la sangre pasa por las válvulas cardiacas, lo que desencadena signos clínicos como los **soplos cardiacos**. La reducción del conteo eritrocitario disminuye la viscosidad de la sangre y contribuye así a la probabilidad de que se produzcan turbulencia y soplos (véase en el apéndice A, la sección en que se habla sobre el flujo turbulento y el laminar, y el número de Reynolds).

Análisis de la sangre. En la **anemia megaloblástica** existen macrocitosis, anisocitosis y poiquilocitosis intensas. Se observa neutropenia, con neutrófilos hipersegmentados viejos, y trombocitopenia. Esto se debe a que la alteración de la síntesis del DNA también afecta la producción de otras células de la sangre.

En la **anemia por deficiencia de hierro**, los eritrocitos de manera característica son microcíticos y se observan hipocrómicos en el frotis de sangre periférica. Tanto la HCM como la CMHC se encuentran bajas. El conteo eritrocitario también se reduce.

En las **anemias hemolíticas**, aumenta el conteo de reticulocitos como resultado de la aparición de reticulocitos más grandes, que son menos maduros. Éstos se liberan de mane-

ra prematura de la médula ósea hacia la circulación ante la estimulación de la eritropoyetina en respuesta al aumento de la demanda. Por tanto, estos reticulocitos se llaman **reticulocitos por desviación**. También es posible observar eritrocitos nucleados (eritroblastos que se liberan en forma prematura hacia la circulación), escasos.

Análisis de la médula ósea. La condición de la médula ósea corresponde ya sea a la causa de la anemia (como en las anemias por deficiencia) o al efecto de la anemia (como en las anemias hemolíticas y hemorrágicas).

En la **anemia megaloblástica**, los proeritroblastos y eritroblastos muestran cambios megaloblásticos, y reciben el nombre de promegaloblastos y megaloblastos, respectivamente. En contraste con sus contrapartes eritroblásticas, los megaloblastos cuentan con las características siguientes: 1) la célula es de mayor tamaño, con un núcleo más grande y citoplasma más abundante; 2) la cromatina tiene aspecto más reticular (condensación menor) que en el eritroblasto, en el que se observan más cúmulos en la cromatina –la formación de cúmulos de cromatina constituye un signo de madurez celular; 3) hemoglobinización del citoplasma que procede con normalidad –de esta manera, puede decirse que la maduración del núcleo, misma que revela la condición de la cromatina, presenta retraso respecto de la maduración del citoplasma (a la que revela la hemoglobinización); y 4) por efecto de la detención de la maduración, las células precursoras primitivas (p. ej., promegaloblastos) son más numerosas que de ordinario.

En la **anemia ferropénica**, la médula ósea muestra proliferación de las células precursoras (hiperplasia eritroide), con una proporción mayor de formas maduras. Algunas de las células precursoras muestran citoplasma escaso con policromasia (signo de inmadurez citoplásmica), y núcleo picnótico (signo de madurez nuclear). Esto indica que la maduración del citoplasma presenta retraso respecto de la maduración del núcleo.

En las **anemias hemolíticas**, los precursores eritroides muestran proliferación excesiva (hiperplasia eritroide). En condiciones normales, los precursores de las células blancas son entre 3 y 5 veces más numerosos que los eritroides: la proporción entre precursores mieloides y eritroides varía entre 3 y 5:1. En la hiperplasia eritroide las cifras casi se igualan (1:1). El espacio que ocupa la médula ósea dentro del hueso aumenta, y produce cambios óseos detectables en las radiografías.

Resumen

- Los eritrocitos contienen hemoglobina, necesaria para el transporte de oxígeno y el dióxido de carbono en la circulación.
- Los eritrocitos se producen en la médula ósea, y este proceso se encuentra bajo el control de la hormona eritropoyetina.
- Los eritrocitos tienen un promedio de vida de 120 días, y se eliminan de la circulación gracias a la acción de los macrófagos.
- La concentración baja anormal de la hemoglobina se conoce como anemia, y ésta ocurre por muchas causas distintas.

Aplicación del conocimiento

21-1 El Sr. Lundquist tiene un hematocrito bastante menor que el normal. ¿Cómo se relaciona esto con su malestar principal de fatiga y disnea?

22 Hemoglobina

La hemoglobina es una proteína de unión al oxígeno, que se encuentra en el citoplasma de los eritrocitos. Transporta oxígeno a partir de los pulmones y hacia los tejidos, y lleva el dióxido de carbono de los tejidos hacia los pulmones. La hemoglobina también contribuye de manera importante a la capacidad de amortiguamiento ácido-base de la sangre (véase capítulo 63).

Hemoglobina en el neonato. La concentración de hemoglobina en la sangre del cordón umbilical promedia 16.5 g/dL. La sangre del cordón representa la sangre del feto antes del nacimiento. Poco después del parto, el valor de la hemoglobina en el neonato normal se incrementa con rapidez, y su concentración durante el primer día de vida es de 18.5 g/dL. Esto se debe a dos procesos. 1) Los eritrocitos que se encuentran dentro de la placenta se transfunden al neonato. Los valores de hemoglobina son bastante altos en neonatos en quienes el cordón no se liga durante los primeros minutos tras el nacimiento, lo que permite un paso de sangre placentaria adicional hacia el recién nacido. 2) Ocurre una reducción rápida del volumen plasmático en el neonato, lo que desencadena hemoconcentración. La reducción del volumen plasmático permite que el neonato aloje las células hemáticas adicionales que obtiene mediante transfusión placentaria. Después de los primeros dos días de vida se presenta una reducción intensa de la concentración de hemoglobina, que tiene lugar en el transcurso de dos semanas, y se estabiliza para el tercer mes de vida, en 12 g/dL. Al final del primer año, esta concentración aumenta hasta alcanzar el nivel del adulto. Los valores de hemoglobina en el adulto son 15.5 ± 2.5 g/dL para varones, y 14 ± 2.5 g/dL para mujeres (figura 22-1).

Cálculo de la hemoglobina. Puesto que se trata de una sustancia cromática, la concentración de hemoglobina en una muestra sanguínea puede calcularse con facilidad al comparar su color con el de una solución de hemoglobina de referencia. Sin embargo, la colorimetría se complica ante el hecho de que el color de la hemoglobina no es constante; es rojo brillante cuando existe oxigenación completa y rojo azulado cuando se desoxigena. Antes de llevar a cabo la colorimetría es importante oxigenar por completo la hemoglobina (método de oxihemoglobina) o desnaturalizarla con un ácido (método ácido-hematina), álcali (método álcali-hematina) o cianuro (método de la cianometahemoglobina).

Estructura de la hemoglobina. La hemoglobina, con un peso molecular de 64 450 daltons, es una molécula globular

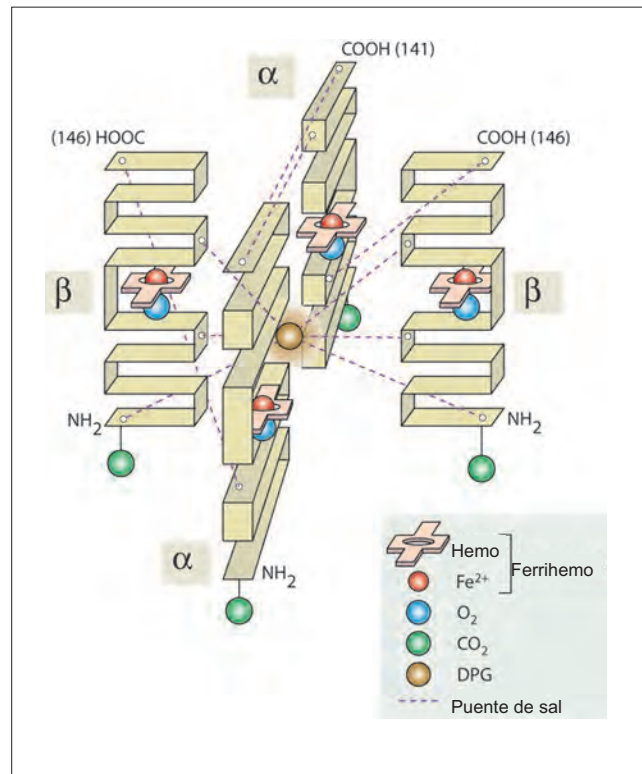


Figura 22-2. Representación esquemática de la estructura de la hemoglobina.

constituida por cuatro subunidades, cada una consiste en una cadena polipeptídica y un grupo hemo, una porfirina que contiene hierro (figura 22-2). Las cuatro cadenas polipeptídicas que existen en la molécula de hemoglobina constituyen en conjunto la proteína que se conoce como **globina**. Un gramo de hemoglobina contiene 3.4 mg de hierro, y puede transportar hasta 1.34 mL de oxígeno.

Las distintas variantes de hemoglobina cuentan con cadenas polipeptídicas distintas. La hemoglobina A, que constituye 97% de la hemoglobina en el adulto, está formada por dos cadenas α , cada una contiene 141 residuos aminoácidos, y dos cadenas β , cada una con 146 aminoácidos. Su representación simbólica es HbA ($\alpha_2\beta_2$). Existen enlaces de sales (uniones no covalentes, electrostáticas) entre los residuos carboxilo (COO^-) terminal y los residuos amino (NH_3^+) intermedios de las cuatro cadenas polipeptídicas. El átomo de hierro en el grupo hemo se fija entre los residuos de histidina de la cadena α en las posiciones 58 y 87 (que también se conocen como His-E7 e His-F8, respectivamente). En la cadena β , el átomo de hierro se fija entre los residuos de histidina que ocupan las posiciones 63 y 92. En estado desoxigenado, el átomo de hierro se ubica un poco por fuera del plano del anillo, en dirección al residuo His-F8.

La hemoglobina fetal o HbF ($\alpha_2\beta_2$) es la variante principal de hemoglobina en el feto. Tiene una afinidad mayor por el oxígeno. Es más resistente a la desnaturalización por álcalis; por tanto, el método de rutina álcali-hematina no tiene capacidad para calcular la concentración de HbF, a menos que la solución se caliente en baño María durante 4 min. La HbF desaparece de los eritrocitos de los lactantes normales a los 6 meses de

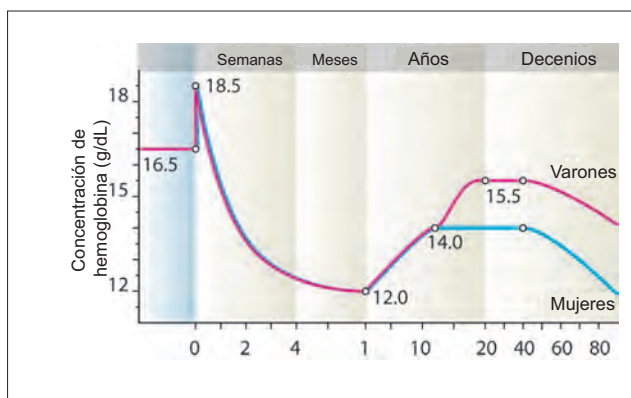


Figura 22-1. Concentración de hemoglobina a diferentes edades.

edad, no obstante es posible detectar concentraciones muy bajas (< 2%) en los eritrocitos de la mayor parte de los niños y adultos.

La HbA₂ ($\alpha_2\beta_2$) se encuentra en concentraciones bajas (< 3% en adultos normales). La Hb de Bart (γ_4) se detecta en el feto en concentraciones bajas. Las hemoglobinas Gower 1 ($(\zeta_2\varepsilon_2)$), Gower 2 ($(\alpha_2\varepsilon_2)$) y Portland ($(\zeta_2\varepsilon_2)$) son variantes embrionarias de la hemoglobina.

Síntesis de la hemoglobina

El grupo hemo está formado por la condensación de la succinil-coenzima A (succinil-CoA, que se obtiene del ciclo del ácido cítrico en las mitocondrias) con glicina, para constituir ácido α -amino- β -cetoaldípico (figura 22-3). La condensación requiere fosfato de piridoxal para lograr la activación de la glicina. El ácido α -amino- β -cetoaldípico se descarboxila con rapidez para constituir δ -aminolevulinato (ALA). Se trata del paso que limita la velocidad para la síntesis del hemo y ocurre en las mitocondrias en presencia de la sintetasa de ALA.

En el citosol se condensan dos moléculas de ALA para formar porfobilinógeno en presencia de la deshidratasa de ALA. Cuatro moléculas de porfobilinógeno se condensan para formar uroporfirinógeno III en presencia de la sintetasa del uroporfirinógeno. El uroporfirinógeno III se convierte en coproporfirinógeno III mediante la descarboxilación de los grupos acetato, que los transforma en grupos metilo. Esta reacción la cataliza la descarboxilasa del uroporfirinógeno. El coproporfirinógeno III ingresa a las mitocondrias, donde se convierte en protoporfirinógeno III por efecto de la enzima oxidasa del coproporfirinógeno, que cataliza la descarboxilación y oxidación de dos cadenas de ácido propiónico y las transforma en grupos vinilo. Otra enzima de la mitocondria, la oxidasa de porfirinógeno, convierte al protoporfirinógeno III en protoporfirina III. La protoporfirina es un componente de varias enzimas celulares (p. ej., citocromos, catalasa y enzimas microsómicas del sistema P450). El paso final para la síntesis del hemo implica la incorporación del hierro ferroso a la protoporfirina, en una reacción que cataliza la sintetasa del hemo o ferroquelatasa, otra enzima de las mitocondrias.

Reacciones de la hemoglobina

Oxigenación. El oxígeno se une de manera reversible a la hemoglobina, para constituir oxihemoglobina. La molécula de oxígeno (O₂) ocupa a la sexta posición coordinada del átomo de hierro, que permanece en estado ferroso. La inserción de la molécula de O₂ tiene los efectos siguientes: el átomo de hierro se desplaza hacia el plano molecular del hemo; al tiempo que el átomo de hierro se mueve, lleva consigo al residuo His-F8 y distorsiona las cadenas polipeptídicas. La distorsión de las cadenas polipeptídicas desencadena la rotura de los enlaces de sal que existen entre ellas y se liberan hidrogeniones (H⁺; por esta razón la hemoglobina oxigenada tiene una capacidad de amortiguamiento distinta a la hemoglobina no oxigenada). La estructura cuaternaria de la hemoglobina cambia del estado tenso al relajado.

Cuatro moléculas de O₂ se unen a la molécula de hemoglobina, una a cada grupo hemo. La inserción de la primera molécula de O₂ incrementa la afinidad de los sitios 2 y 3 por el oxígeno. Una vez que se ocupan los sitios 2 y 3, la afinidad del sitio 4 se incrementa aún más. Este fenómeno se llama **cinética cooperativa de unión**. Su resultado es la con-

formación sigmoidea de la curva de disociación del O₂ de la hemoglobina (véase figura 48-1B).

Amortiguamiento de hidrogeniones. Los iones H⁺ se unen al NH₂ de los residuos intermedios de histidina, para constituir NH₃⁺. Estos grupos NH₃⁺ interactúan con los

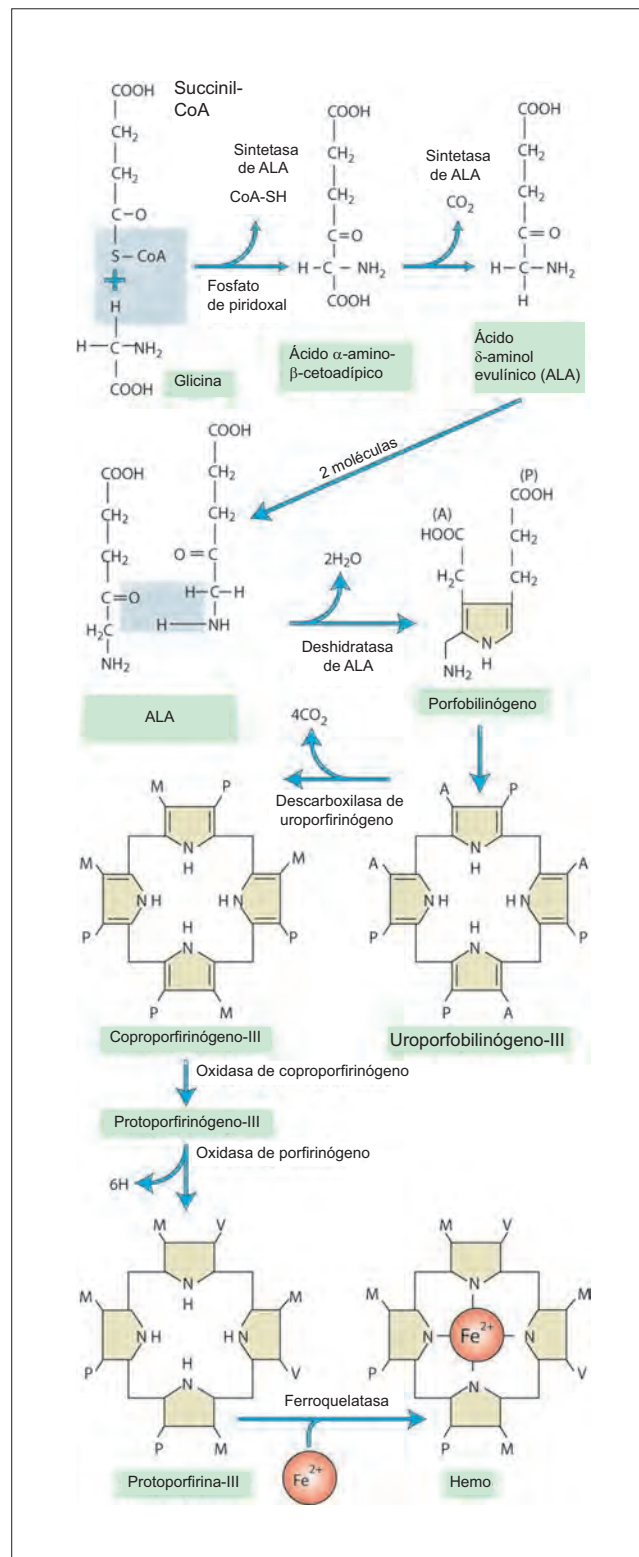
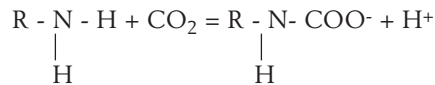


Figura 22-3. Pasos para la síntesis de la hemoglobina. A, acetato; H, hidrógeno; M, metilo; N, nitrógeno; P, propionato; V, vinilo.

grupos COO⁻ terminales para formar puentes de sal. La formación de estos enlaces entre sales reduce la unión de O₂ a la hemoglobina. Por el contrario, la unión de O₂ a la hemoglobina rompe los enlaces de sales y libera los iones H⁺. De esta manera, la oxigenación de la hemoglobina reduce la capacidad de amortiguamiento de la hemoglobina. En el sentido inverso, el amortiguamiento de los H⁺ por la hemoglobina disminuye la oxigenación de esta última. El amortiguamiento de los hidrogeniones también es importante para el transporte del dióxido de carbono (CO₂) en el plasma, en forma de bicarbonato.

Formación de la carbaminohemoglobina. El CO₂ se une con avidez a los grupos NH₂α terminales de la valina la cadena polipeptídica β, y con menos avidez a los que se ubican en la cadena polipeptídica α.

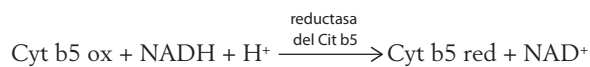
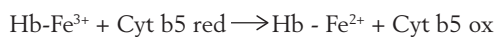


La reacción genera carbamato y libera H⁺, al que amortiguan los residuos de histidina intermedios de la hemoglobina A. Estas reacciones favorecen la formación de enlaces de sal, que dificultan la oxigenación. De esta manera, cada vez que el CO₂ se transporta a la sangre, ya sea como carbaminohemoglobina o bicarbonato, se vincula con una reducción de la capacidad de oxigenación de la hemoglobina. Este fenómeno se llama **efecto Bohr**.

Reacción con el 2,3-difosfoglicerato (DPG). A la molécula de hemoglobina se le une una sola molécula de DPG. La molécula de DPG ocupa la cavidad central formada por las cuatro cadenas polipeptídicas de la hemoglobina. Se mantiene en su sitio gracias a los puentes de sales que existen entre los tres grupos NH₃⁺ en cada cadena polipeptídica. Uno corresponde al grupo NH₃⁺ en el residuo terminal de valina; los otros dos pertenecen a los residuos intermedios de lisina e histidina. La formación de enlaces de sal dificulta que el O₂ se una a la hemoglobina, y desplaza la curva de disociación del O₂ hacia la derecha (véase figura 52-2).

Formación de carboxihemoglobina. El monóxido de carbono (CO) reacciona con la hemoglobina para constituir carboxihemoglobina. La afinidad de la hemoglobina por el CO es 200 veces mayor que su afinidad por el O₂. Esta molécula se une exactamente en el sitio en que el O₂ se uniría al hemo. El resultado es una reducción del transporte de O₂ en la sangre.

Formación de metahemoglobina. El hierro ferroso (Fe²⁺) de la hemoglobina es susceptible a la oxidación por superóxidos y otros agentes oxidantes, reacción que constituye la metahemoglobina (hemoglobina que contiene hierro en su forma férrica [Fe³⁺]), que no puede portar oxígeno. El eritrocito posee un **sistema de reductasa de la metahemoglobina**, efectivo para reducir al Fe³⁺ y convertirlo de nuevo en Fe²⁺. El sistema implica la participación de NADH, H⁺, citocromo (Cit) b5 y la reductasa del citocromo b5.



Es posible que se desarrolle metahemoglobinemia por efecto de una deficiencia genética de reductasa de la metahemoglobina. También se desencadena por el uso de ciertos fármacos, como las sulfonamidas. Cuando más de 10% de la hemoglobina normal se transforma en metahemoglobina, se observa una coloración grisácea de la piel, que se asemeja a la cianosis.

Glucosilación de la hemoglobina. La hemoglobina sufre glucosilación por vía no enzimática por efecto de la glucosa que ingresa a los eritrocitos. La cantidad de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) es proporcional a la concentración de glucosa en la sangre, y de ordinario se aproxima a 5%. La concentración de HbA_{1c} corresponde a la concentración promedio de glucosa sanguínea durante las 6 a 8 semanas precedentes, y sirve como un índice de control a largo plazo de la diabetes mellitus. De esa manera, un paciente que no atiende de manera adecuada su hiperglucemia y sólo se aplica una inyección de insulina antes de acudir con el médico puede presentar una concentración normal de glucosa en sangre, pero su HbA_{1c} permanece elevada.

Trastornos de la hemoglobina

Hemoglobinopatías

Las hemoglobinopatías hacen referencia a anomalías de la secuencia de aminoácidos de las cadenas polipeptídicas de la hemoglobina. Algunos ejemplos de hemoglobinas anormales son la HbS, HbC y HbE. Se producen por un defecto en el gen que dirige la síntesis de estas cadenas polipeptídicas. Varias hemoglobinas anormales carecen de efecto lesivo, pero la HbS induce anemia de células falciformes, un trastorno con potencial letal.

Anemia de células falciformes. En la HbS, las cadenas α son normales, pero las cadenas β son anormales, con un residuo de valina en la posición 6 que sustituye al ácido glutámico usual. Esta sustitución genera la formación de ciertos sitios reactivos que se denominan **parches adherentes** sobre la cadena β, que se unen a receptores adherentes en las cadenas α de la HbS. Esta unión produce polimerización de la HbS (figura 22-4), lo que genera precipitados largos y fibrosos. Los precipitados distorsionan al eritrocito y le hacen adquirir forma de hoz. Puesto que la polimerización hace que exista un número más bajo de moléculas de hemoglobina, la presión osmótica que ejerce esta molécula disminuye, y la célula falciforme se deshidrata. Por esta misma razón la célula falciforme puede de absorber una cantidad mayor de agua sin estallar, y su fragilidad osmótica es menor que la de las células normales. A pesar de esto, la fragilidad mecánica de las células falciformes es mayor, toda vez que la polimerización de la hemoglobina deforma la membrana y la vuelve rígida. La membrana también presenta modificación química, lo que facilita el depósito de IgG y complemento sobre su superficie.

La deformación en hoz de los eritrocitos sólo ocurre cuando la hemoglobina está desoxigenada. El cambio de conformación que se presenta con la oxigenación oculta los receptores adherentes en las regiones más profundas de las moléculas, de tal manera que no se encuentran disponibles en la superficie, y no es posible que se presente deformación. La deformación falciforme también se reduce en las células que cuentan con más HbF, toda vez que esta hemoglobina cuenta con receptores adherentes pero no con parches adherentes. De ahí que, en efecto, la HbF bloquea a los parches adherentes de la HbS. El resultado es que previene la formación de polímeros largos de HbS (figura 22-4C).

La deformación falciforme de los eritrocitos genera dos tipos de problemas:

1. Las células falciformes se hemolizan en un número mayor, lo que desencadena anemia hemolítica. La hemólisis es tanto intravascular como extravascular. La **hemólisis intravascular** se debe a lisis celular que deriva de la activación del complemento. También ocurre por efecto de la fragmentación de las células rígidas que resulta del estrés mecánico que sufren al pasar a través de capilares estrechos. La **hemólisis extravascular** se presenta por la

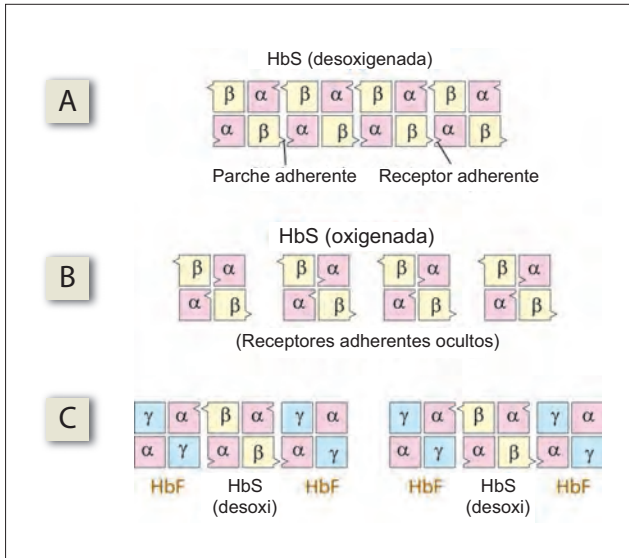


Figura 22-4. Receptores y parches adherentes en la anemia de células falciformes. **A)** Polimerización de la HbS desoxigenada. **B)** Falta de polimerización en la HbS oxigenada. **C)** Falta de polimerización de la HbS desoxigenada en presencia de HbF. Sólo se forman trímeros.

fagocitosis excesiva de las células falciformes recubiertas con inmunoglobulina G (IgG), por la acción de los macrófagos dentro de los sinusoides esplénicos.

- Las células falciformes también obstruyen la microcirculación capilar. Las razones para este fenómeno incluyen el incremento de la rigidez de la célula, la tendencia menor de ésta a adherirse al endotelio y un incremento general de la viscosidad de la sangre. La oclusión produce hipoxia por estasis y dolor isquémico intenso (crisis vasooclusiva). La hipoxia desencadena la deformación falciforme en más células y pone en marcha un círculo vicioso.

Talasemias

Las talasemias hacen referencia a la reducción de la síntesis o la ausencia de una de las dos cadenas polipeptídicas de la hemoglobina. Cuando una de las cadenas se encuentra en concentración más baja, el polipéptido afectado sigue conservando una secuencia normal de aminoácidos. Esta condición se debe a defectos en la porción reguladora de los genes de la globina. La disminución o la ausencia de los polipéptidos α y β se denominan talasemias α y β , respectivamente. La disminución de la síntesis de las cadenas polipeptídicas tiene dos efectos: 1) una disminución general de la cantidad de hemoglobina que se sintetiza, lo que desencadena anemia, y 2) un desequilibrio entre la cantidad de cadenas α y β . En la talasemia α , por ejemplo, al no existir cadenas α se unen cuatro cadenas β para constituir una hemoglobina β_4 , que se denomina HbH. Estos agregados se precipitan en el citoplasma y provocan daño a la membrana. Los macrófagos esplénicos eliminan con más frecuencia a los eritrocitos que transportan estos agregados, lo que desencadena anemia hemolítica.

Degradación de la hemoglobina

Formación de la bilirrubina. Los macrófagos que se ubican en el recubrimiento de los sinusoides del hígado, médula ósea y bazo fagocitan a los eritrocitos viejos. Dentro del

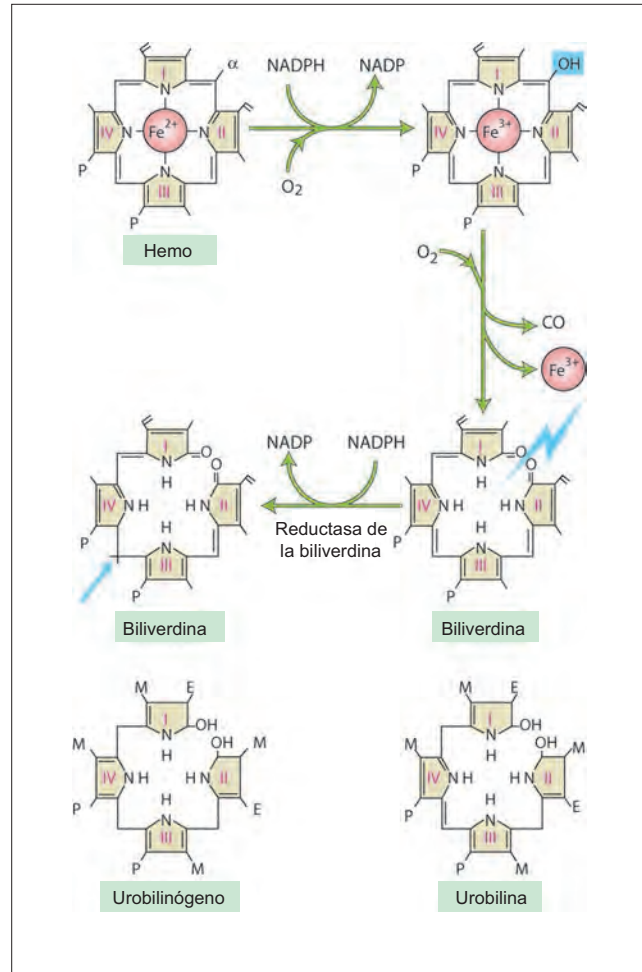
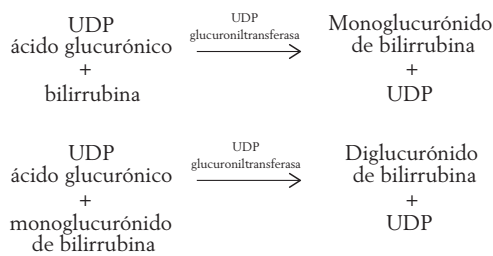


Figura 22-5. Pasos para la degradación de la hemoglobina.

macrófagos, la molécula hemo se separa de la globina (figura 22-5). La globina se degrada para obtener aminoácidos y reutilizarlos. El Fe^{2+} de la porfirinas se convierte en Fe^{3+} . El anillo se degrada para liberar al hierro y al monóxido de carbono, lo que tiene por efecto la formación de **biliverdina**, un pigmento verde. A estas reacciones las cataliza la oxigenasa del hemo, un complejo enzimático que se ubica en los microsomas de los macrófagos. El destino del hierro que se libera se analiza en el capítulo 24. La biliverdina se convierte en **bilirrubina**, un pigmento amarillo, por acción de la reductasa de la biliverdina, que reduce el puente metilo que existe entre el pirrol III y IV para obtener un grupo metileno.

Excreción de la bilirrubina. La bilirrubina es poco soluble en agua y se transporta en el plasma unida a la albúmina. En los sinusoides hepáticos la bilirrubina se disocia de la albúmina para ingresar a las células hepáticas por medio de difusión facilitada. La bilirrubina es liposoluble y tiende a permanecer en el interior de la célula. Los hepatocitos conjugan a la bilirrubina con **difosfato de uridina (UDP)-ácido glucurónico**, lo que la hace hidrosoluble, de manera que puede excretarse en la bilis. La reacción la cataliza la enzima **glucuroniltransferasa**, que se ubica en los microsomas hepáticos (es decir, en el retículo endoplásmico liso de los hepatocitos). La reacción ocurre en dos fases, como se muestra más adelante. La bilirrubina conjugada se excreta

hacia los canaliculos hepáticos mediante transporte activo. Este transporte activo es el paso que limita la velocidad de todo el proceso de excreción de bilirrubina.



Formación y excreción del urobilinógeno. La bilirrubina conjugada que se excreta en la bilis se modifica por la actividad de las bacterias intestinales en el íleo terminal y colon. La enzima bacteriana a glucuronidasa β escinde al glucuronido y convierte a la bilirrubina en **urobilinógeno** (que también se conoce como estercobilinógeno), un compuesto incoloro. Cerca de 20% del urobilinógeno que se forma se reabsorbe desde el intestino y vuelve a ser excretado por el hígado hacia el intestino a través de la bilis. Esto contribuye al **ciclo enterohepático** del urobilinógeno. Una cantidad más bien escasa de urobilinógeno que se absorbe a partir del intestino se excreta en la orina. La mayor parte de los urobilinógenos (incolores) que se forman en el intestino se oxidan para constituir **urobilinas** (compuestos cromáticos), y se excretan en las heces. El oscurecimiento de las heces al permanecer expuestas al aire se debe a la conversión de los urobilinógenos fecales en urobilinas.

Hiperbilirrubinemia

La concentración sérica normal de bilirrubina varía entre 0.3 y 1 mg/dL. La mayor parte de esta bilirrubina se encuentra en su forma no conjugada (bilirrubina indirecta, 0.2 a 0.7 mg/dL). La concentración sérica de bilirrubina conjugada (bilirrubina directa) es de 0.1 a 0.3 mg/dL.

El término **ictericia** hace referencia a la pigmentación amarilla de la piel y membranas mucosas, que deriva de la hiperbilirrubinemia. La ictericia aparece cuando la bilirrubina sérica excede 2 mg/dL. El exceso de bilirrubina en la sangre puede encontrarse en su mayor parte conjugada o no conjugada. Si más de 50% de la bilirrubina se encuentra conjugada, el fenómeno se denomina **hiperbilirrubinemia conjugada**. Si menos de 15% se encuentra conjugada, se denomina **hiperbilirrubinemia no conjugada** (cuadro 22-1).

Bilirrubinemia no conjugada

La bilirrubinemia no conjugada se presenta cuando se produce un exceso de bilirrubina respecto de la cantidad que puede conjugarse el hígado. También se denomina **hiperbilirrubinemia por retención**. La bilirrubina no conjugada es insoluble en agua: se transporta en el plasma unida a la albúmina. Debido a que la albúmina no se filtra hacia la orina, la bilirrubina no conjugada no aparece en aquella (figura 22-6A). De ahí que en la bilirrubinemia no conjugada la ictericia no se acompaña de coluria (presencia de bilirrubina en la orina).

La albúmina cuenta con dos sitios de unión para la bilirrubina: un sitio con afinidad alta y otro con afinidad baja. Los sitios de afinidad alta en la albúmina pueden ligar bilirrubina no conjugada hasta una concentración de 20 mg/dL. La bilirrubina no conjugada en exceso de esta

Cuadro 22-1 Diferencias entre hiperbilirrubinemia conjugada y no conjugada

Hiperbilirrubinemia conjugada	Hiperbilirrubinemia no conjugada
Ictericia acompañada de coluria	Ictericia sin coluria
La ictericia es sobretodo de origen poshepático. Entre las causas hepáticas se encuentra la hepatitis infecciosa	La ictericia es sobretodo de origen prehepático. Entre las causas hepáticas se encuentra la ictericia neonatal
Nunca se presenta kernicterus	Puede presentarse kernicterus
Las heces pueden tener coloración blanquecina	Las heces nunca presentan coloración blanquecina
La reacción de Van den Berg es directa	La reacción de Van den Berg es indirecta

concentración se une al sitio de afinidad baja en la albúmina, y se disocia con facilidad. Puesto que es liposoluble, la bilirrubina no conjugada puede atravesar la barrera hematoencefálica. No tiene capacidad para penetrar al cerebro del adulto en gran cantidad, pero en el neonato la hiperbilirrubinemia en exceso de 20 mg/dL induce un trastorno neurológico que se denomina **kernicterus**, por efecto del depósito de bilirrubina en los ganglios basales ricos en lípidos.

La bilirrubinemia no conjugada puede desarrollarse por causas prehepáticas, como la hemólisis excesiva, o por causas hepáticas, como la disminución de la conjugación hepática de bilirrubina. El síndrome de Gilbert (reducción discreta de la UDP-glucuroniltransferasa), de Crigler-Najjar tipo II (reducción moderada de la UDP-glucuroniltransferasa) y de Crigler-Najjar tipo I (ausencia de UDP-glucuroniltransferasa) son trastornos de origen genético en los que la hiperbilirrubinemia no conjugada tiene etiología hepática. Una causa más frecuente es la ictericia neonatal.

En la **ictericia neonatal**, que también se nombra ictericia fisiológica del recién nacido, existe una hiperbilirrubinemia de hasta 5 mg/dL en condiciones normales. Aparece en el transcurso de 2 a 5 días del nacimiento y perdura alrededor de una semana. En el feto, la bilirrubina se elimina de la circulación por la actividad de la placenta. En el momento del nacimiento el neonato debe excretar su propia bilirrubina, pero la conjugación hepática de esta molécula aún es insuficiente debido a la actividad limitada de la UDP-glucuroniltransferasa. El resultado es la hiperbilirrubinemia. La hiperbilirrubinemia cede cuando el hígado del neonato madura. La ictericia puede prevenirse mediante la administración de **fenobarbital** a la mujer embarazada o al neonato. El fenobarbital pertenece a un grupo de fármacos que se denominan inductores de las enzimas microsómicas hepáticas. Los inductores de los microsomas aumentan la actividad de la glucuroniltransferasa. La ictericia neonatal puede reducirse con la aplicación de fototerapia. La exposición de la piel a luces blancas o azules produce fotoisomerización de la bilirrubina para constituir lumirrubina hidrosoluble, que se excreta con rapidez en la bilis sin requerir conjugación.

Bilirrubinemia conjugada

La bilirrubinemia conjugada se presenta cuando existe algún trastorno de la excreción hepática de bilirrubina, de tal manera que la bilirrubina ya conjugada regresa a la circulación. Este fenómeno también se llama **hiperbilirrubinemia por reflujo**. La bilirrubina conjugada es hidrosoluble y

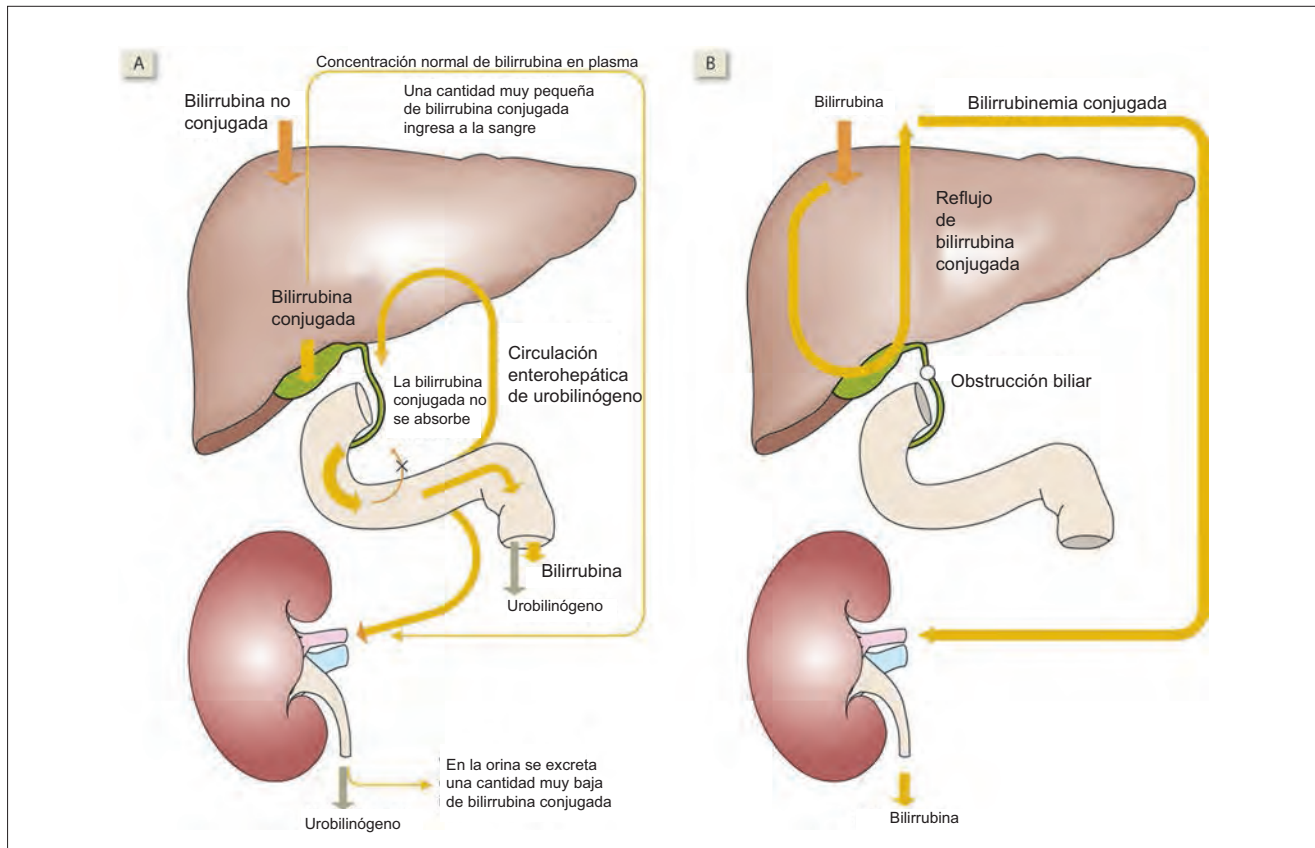


Figura 22-6. Hiperbilirrubinemia. A) Hiperbilirrubinemia no conjugada. B) Hiperbilirrubinemia conjugada.

se encuentra disuelta en el plasma. Se filtra con facilidad hacia la orina (figura 22-6B). De ahí que en la hiperbilirrubinemia conjugada la ictericia se acompañe de coluria (presencia de pigmento biliar en la orina). La hiperbilirrubinemia conjugada puede deberse a una alteración poshepática o hepática de la excreción de la bilirrubina.

Entre las **causas poshepáticas** de la hiperbilirrubinemia (ictericia obstructiva) se encuentran la obstrucción de los conductos biliares y canalículos biliares intrahepáticos. La bilirrubina conjugada que se forma en los hepatocitos no puede fluir hacia los canalículos biliares con facilidad, por lo que refluye hacia los sinusoides hepáticos y desencadena hiperbilirrubinemia conjugada. Puesto que la bilis no ingresa al intestino, las heces se observan pálidas (acolia, con color de tiza). Tampoco se forma urobilinógeno; por tanto, no se excreta en la orina.

Las **causas hepáticas** incluyen afecciones hepatocelulares y ciertos defectos genéticos de la excreción de la bilirrubina, como el síndrome de Dubin-Johnson y de Rotor. En las afecciones hepatocelulares se afectan las tres funciones del hepatocito relacionadas con la bilirrubina: captación, conjugación y excreción. Sin embargo, la excreción se afecta de manera más intensa, y desencadena hiperbilirrubinemia con predominio conjugado. La ictericia hepatocelular se acompaña así de coluria y se relaciona con acolia. Las concentraciones de urobilinógeno en la orina se incrementan en primer lugar y luego disminuyen, al aumentar la intensidad de la ictericia hepatocelular. El **incremento inicial** del urobilinógeno urinario se debe a la disminución de la recaptura hepática del urobilinógeno que se absorbe del intestino y pasa a la sangre. De esta manera, el urobilinógeno se elimi-

na en mayor cantidad en la orina. La **caída** subsecuente del urobilinógeno urinario se debe a la disminución de la excreción de bilirrubina hacia el intestino, y la reducción subsecuente de la síntesis intestinal de esa molécula. Por razón, un incremento de la concentración del urobilinógeno en la orina en un paciente con ictericia y bajo tratamiento constituye un buen signo.

Hemoglobinemia

Cuando existe una eliminación excesiva de eritrocitos por la acción de los macrófagos, el fenómeno se llama **hemólisis extravascular**: se relaciona con liberación de bilirrubina hacia la sangre. Cuando existe una degradación excesiva de eritrocitos dentro de los vasos sanguíneos, el fenómeno se denomina **hemólisis intravascular**: se relaciona con la liberación de hemoglobina libre hacia la circulación.

Cuando la hemoglobina se libera hacia la circulación en grandes cantidades las proteínas plasmáticas se unen a ella, de tal manera que el hierro no se pierda a través de la orina. Los complejos que se forman son captados por los hepatocitos, y el hierro se recicla. La hemoglobina libre que llega a la circulación se combina primero con la **haptoglobina**. Cuando se excede la capacidad de unión de la haptoglobina, la hemoglobina se convierte en metahemoglobina. La molécula ferrihemo (hemo que contiene Fe^{3+}) se disocia de la globina y se une a la **hemopexina**. Cuando la capacidad de unión de la hemopexina también se excede, el ferrihemo se une a la **albúmina** del plasma, para constituir metahemalbumina. La concentración baja de haptoglobina en el plas-

ma constituye un indicador temprano de una degradación excesiva de hemoglobina. La concentración baja de hemo-pexina o la aparición de metahemalbúmina en el plasma revelan un incremento intenso de la degradación de la hemoglobina. Cuando la capacidad de reunión de las tres proteínas plasmáticas se exceden, la hemoglobina comienza a circular libre en la sangre (hemoglobinemia).

Los macrófagos capturan la hemoglobina que circula libre y la degradan, lo que genera hiperbilirrubinemia. La hemoglobina también se filtra hacia los túbulos renales. Las células de los túbulos renales retiran cantidades bajas de hemoglobina del lumen tubular mediante endocitosis. El hierro se almacena en las células de los túbulos renales, en forma de **hemosiderina**. Ésta ocurre cuando las células tubulares se desprenden. Cuando se filtra hacia los túbulos una cantidad alta de hemoglobina, se elimina en la orina (hemoglobinuria). Si la orina es alcalina, la hemoglobina se oxigena para constituir oxihemoglobina (rosa) en las vías urinarias. Si la orina es ácida, la hemoglobina se oxida para conformar metahemoglobina (café oscuro). El color de la orina varía en consecuencia.

Resumen

- La hemoglobina está compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas y un grupo hemo, una porfirina que contiene hierro.
- La síntesis de la hemoglobina comienza con la reducción de la succinil-CoA y glicina, y pasos sucesivos que requiere la presencia de enzimas apropiadas.
- La hemoglobina se une de manera reversible al oxígeno y amortigua los iones de hidrógeno.
- Tanto la globina, que compone a la hemoglobina, como el Fe^{2+} se recuperan de los eritrocitos y retiran de la circulación, para reutilizarse durante la producción de eritrocitos nuevos.

Aplicación del conocimiento

22-1. La concentración de hemoglobina del Sr. Lundquist es de 11 g/dL, y es evidente que presenta anemia. ¿Cómo se relaciona esto con la fatiga que refiere en el momento de la presentación?

22-2. Calcule el valor aproximado del contenido de oxígeno en la sangre arterial del Sr. Lundquist.

23 Hematopoyesis

En el feto, todas las células sanguíneas se originan del mesénquima. Durante los primeros dos meses de vida fetal, la formación de la sangre ocurre en el saco vitelino (figura 23-1A). A partir de entonces, el hígado se convierte en el sitio principal de la hematopoyesis hasta casi el séptimo mes de vida, en que el bazo hace una contribución discreta. La hematopoyesis comienza al interior de la médula ósea durante el tercer mes, y para el séptimo mes ésta constituye el punto principal de la hematopoyesis (figura 23-1B).

Después del nacimiento, los eritrocitos, granulocitos y plaquetas se forman en la médula ósea. La médula ósea hace una contribución discreta a la producción de linfocitos, que ocurre sobretodo en otros tejidos linfoides. Los monocitos se forman en la médula ósea, y cierta cantidad en el bazo y tejidos linfoides. El vaso, hígado y ganglios linfáticos resumen su actividad hemopoyética sólo cuando existe una demanda excesiva de células sanguíneas, que no puede cubrir de manera aislada la hiperactividad de la médula ósea. Este tipo de hematopoyesis fuera de la médula ósea se llama **hematopoyesis extramedular**, y es más común en neonatos, lactantes y niños pequeños en quienes toda la cavidad medular se encuentra ocupada por médula ósea roja (hematopoyéticas), lo que deja poco margen para que el espacio medular se expanda.

Células troncales. Existen tres tipos distintos de células troncales: las **células troncales pluripotenciales**, que tienen capacidad para dar origen a cualquier célula hemática; la **célula troncal mieloide**, que da origen a eritrocitos, granulocitos de todos los tipos, monocitos y plaquetas; la **célula troncal linfoide**, que da origen sólo a los linfocitos. Todas las células troncales poseen dos propiedades fundamentales: autorrenovación –que es la producción de más células tron-

cales mediante mitosis–, y diferenciación y compromiso, que es la capacidad para diferenciarse en cualquiera de las células sanguíneas maduras especializadas.

Células madre. Con el tiempo, la capacidad de una célula troncal para autorrenovarse disminuye, y se incrementa su compromiso con una línea específica de diferenciación. Cuando la capacidad de autorrenovación se pierde, la célula ya no se llama célula troncal, sino **célula madre**. Las células madre se encuentran comprometidas con una o, como máximo, dos líneas de desarrollo. Las células madre son más numerosas que las células troncales y, al igual que éstas, se encuentran tanto en la médula ósea como en la sangre circulante. Las células troncales y las madre no pueden diferenciarse a partir de sus características morfológicas. Ambas se observan como un linfocito grande. Sin embargo, pueden identificarse mediante técnicas inmunológicas, que identifican los distintos tipos de moléculas que se encuentran en su membrana celular. Las células madre se reconocen por su capacidad de dar origen a clones (colonia o grupo de células) de células diferenciadas en presencia de factores de crecimiento. De ahí que las células madre también se llamen células formadoras de colonias (CFC) o unidades formadoras de colonias (CFU, por sus siglas en inglés).

Las células madre pueden ser multipotenciales o unipotenciales (figuras 23-2 y 23-3). Un ejemplo de células

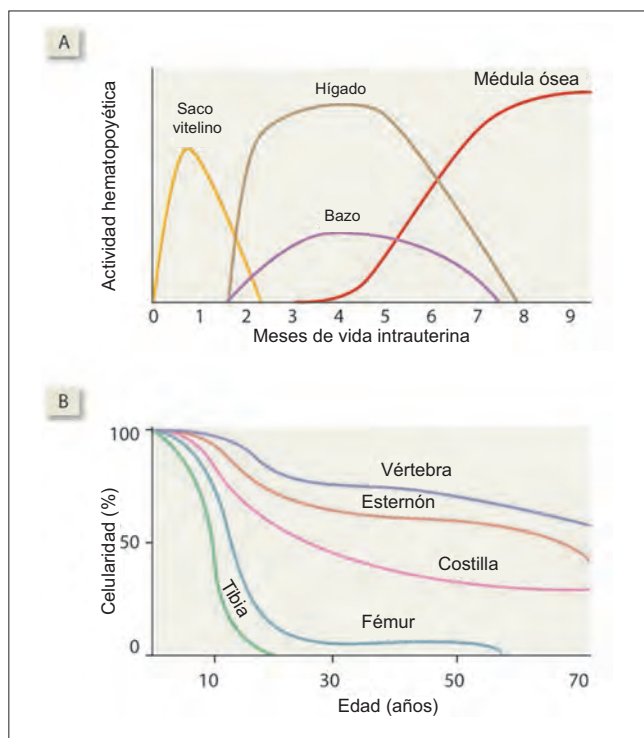


Figura 23-1. A) Sitios de eritropoyesis extramedular. B) Porcentaje de médula ósea en distintos huesos.

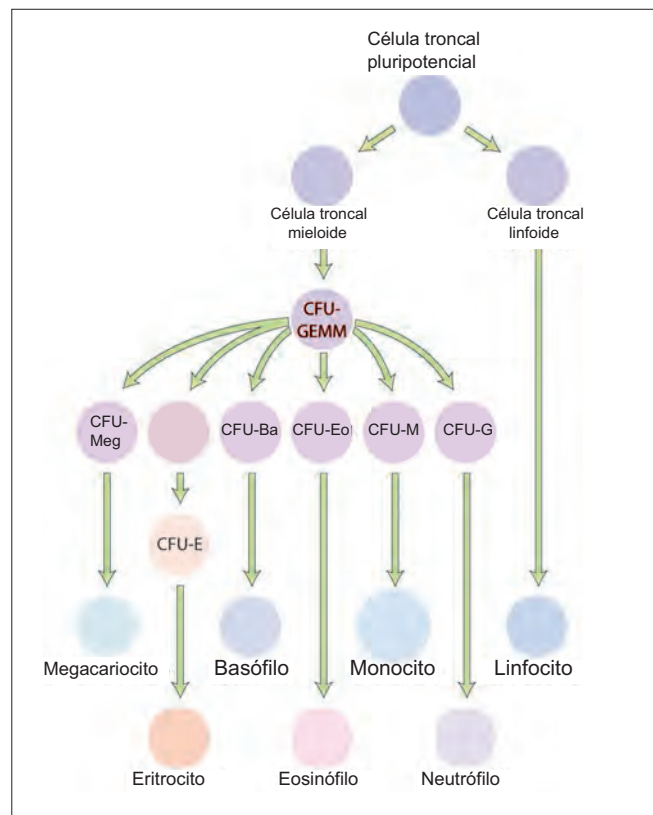


Figura 23-2. Vías hematopoyéticas para la producción de eritrocitos y leucocitos. CFU-GEMM, unidad formadora de colonias de granulocitos, eritrocitos, megacariocitos y macrófagos; CFU-Meg, unidad formadora de colonias de megacariocitos; CFU-E, unidad formadora de brotes de eritrocitos; CFU-Ba, unidad formadora de colonias de basófilos; CFU-Eo, unidad formadora de colonias de eosinófilos; CFU-M, unidad formadora de colonias de macrófagos; CFU-G, unidad formadora de colonias de granulocitos.

madre multipotencial lo constituye la CFU granulocítica, eritroide, megacariocítica y macrófaga (CFU-GEMM). Algunos ejemplos de células madre unipotenciales son la CFU eritroide (CFU-E) y CFU megacariocítica (CFU-Meg). La serie eritroide cuenta con dos tipos de células madre eritroides: unidades formadoras de brotes de eritrocitos (BFU-E, por sus siglas en inglés) y CFU-E. La BFU-E forma colonias grandes, en tanto la CFU-E forma colonias más limitadas.

Las células progenitoras sufren multiplicación y maduración antes de liberarse hacia el torrente sanguíneo. El crecimiento y diferenciación de las células hematopoyéticas se encuentra bajo el control de las citocinas. Las citocinas que controlan a las series granulocítica y trombocítica se denominan **factores estimulantes de colonias** (CSF, por sus siglas en inglés). A los precursores granulocíticos los estimula el G-CSF, a los precursores monocíticos el M-CSF, y a ambos los estimula el GM-CSF. Las citocinas que estimulan a la serie linfocítica se llaman **interleucinas**. La citocina que estimula a la serie eritroide se denomina **eritropoyetina**.

Eritropoyesis

La regulación de la eritropoyesis se analiza en el capítulo 21. La primera célula de la serie eritroide es el pronormoblasto, que madura de manera sucesiva en pronormoblasto, reticulocito y, por último, eritrocito, en cerca de siete días.

El **pronormoblasto** (12 a 20 μm) cuenta con un núcleo grande que ocupa la mayor parte de la célula. El núcleo contiene varios nucleolos. La cromatina presenta un aspecto reticular fino. El citoplasma muestra basofilia intensa (se tiñe de color azul oscuro) debido a su contenido elevado de RNA.

Los **normoblastos** se clasifican en normoblastos tempranos (basofílicos), normoblastos intermedios (policromáticos), normoblastos tardíos (ortocromáticos) y reticulocitos (figura 23-4). La división mitótica se presenta hasta la fase del normoblasto intermedio, y la mitosis adquiere su actividad máxima en esta fase. El normoblasto tardío no es capaz de sufrir una división mitótica. Al tiempo que pasa por estas fases, la célula y su núcleo se hacen más pequeños y la cromatina se condensa y adquiere aspecto más rugoso, al

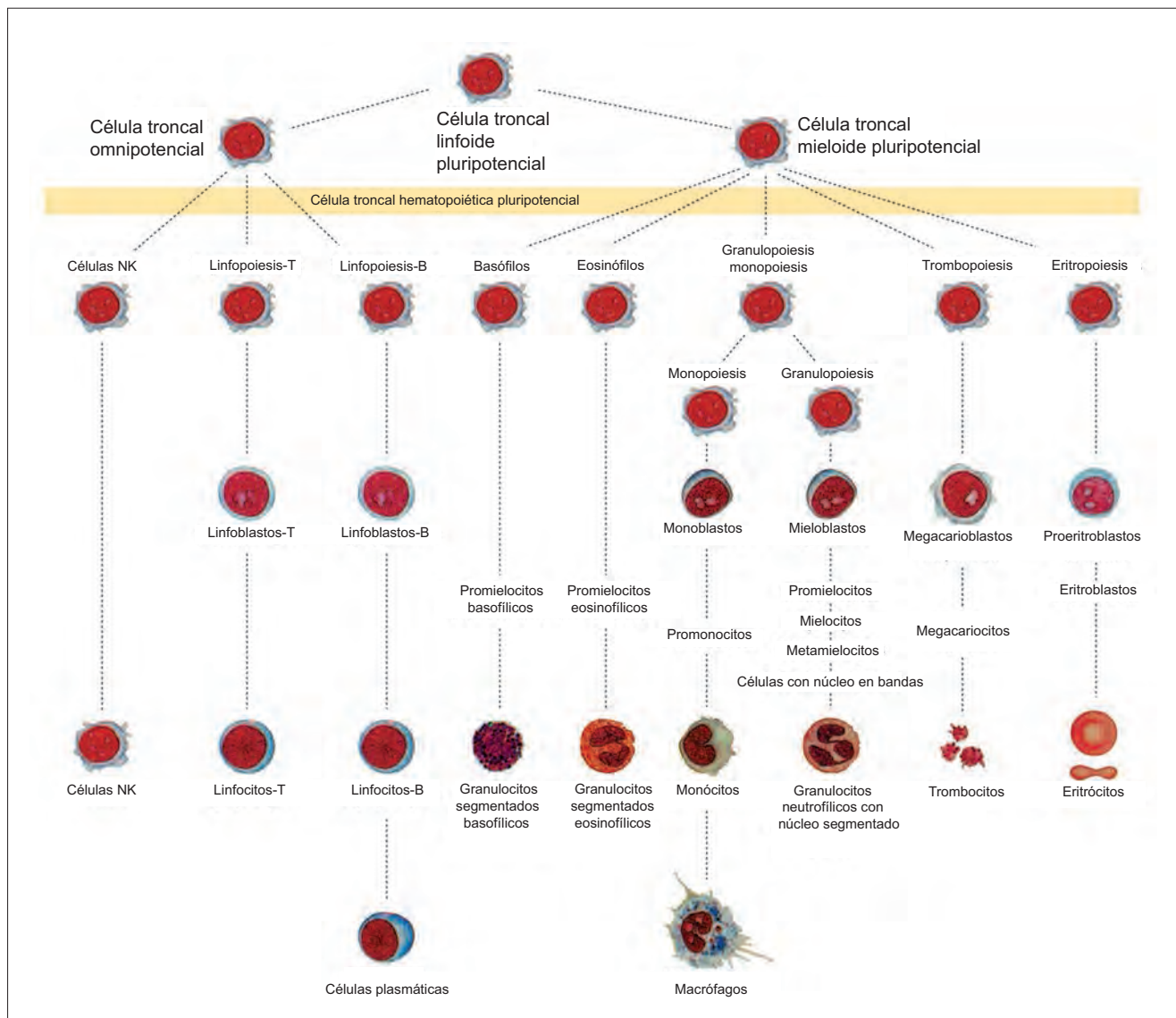


Figura 23-3. Células hematopoyéticas.

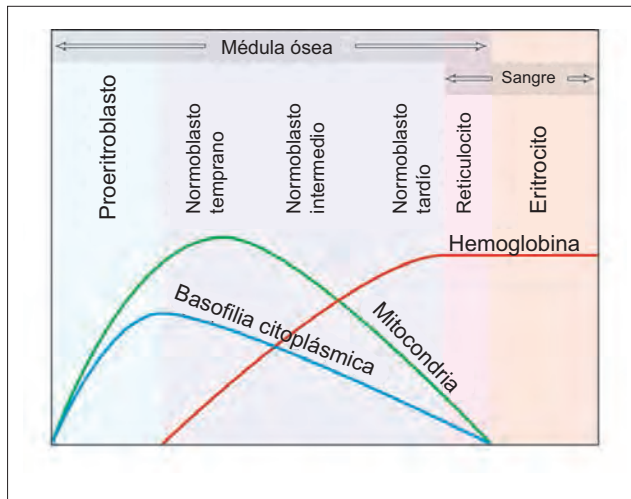


Figura 23-4. Cambios del citoplasma durante la eritropoyesis.

mismo tiempo el citoplasma pierde basofilia. Los nucleolos desaparecen en la fase de normoblasto temprano. La hemoglobina aparece en la fase del normoblasto intermedio. La coloración acidófila de la hemoglobina hace que el citoplasma adquiera un aspecto policromático (azul grisáceo-violeta). El núcleo desarrolla picnosis (se observa como una masa sin estructuras diferenciadas que se tiñe con intensidad) y se extruye durante la fase de normoblasto tardío. Con la pérdida del núcleo cesa la formación de ribosomas nuevos en el citoplasma. El citoplasma retiene un tinte policromático discreto.

El **reticulocito** es una célula en forma de disco que carece de núcleo, con volumen y diámetro un poco mayores que el eritrocito maduro. El contenido de hemoglobina de esta célula es casi el mismo que el del eritrocito maduro. El citoplasma aún contiene cantidades bajas de RNA ribosómico, lo que genera una coloración policromática discreta cuando se aplica la tinción de Romanowsky. Con una tinción supravital, como el azul cresilo, el RNA se aprecia como un retículo fino; de ahí la denominación reticulocito. Al tiempo que el reticulocito madura, el RNA se cataboliza y los ribosomas se desintegran. El reticulocito requiere alrededor de dos días para madurar y convertirse en eritrocito. Los reticulocitos se detectan en la circulación, donde constituyen entre 0.2 y 2% del conteo eritrocitario. Su número se incrementa en la anemia hemolítica y debido al tratamiento de las anemias por deficiencia.

La formación de microcitos en caso de deficiencia de hierro, y de macrocitos en la deficiencia de vitamina B₁₂, guarda relación con la actividad mitótica de los precursores eritrocitarios. Cuando la hemoglobina alcanza una concentración crítica de ~20 g/dL, ingresa al núcleo a través de los poros nucleares y reacciona con las histonas locales. La reacción inhibe la replicación del DNA y con ello inhabilita la mitosis. En la deficiencia de hierro la concentración crítica de hemoglobina se alcanza en una fase posterior, lo que permite que la mitosis continúe durante mayor tiempo y tenga como consecuencia la formación de eritrocitos más pequeños. Por el contrario, la vitamina B₁₂ es esencial para la síntesis del DNA; de esa manera, su deficiencia inhibe la mitosis e induce la formación de megaloblastos y macrocitos.

Leucopoyesis

Serie granulocítica (mieloide). La primera célula reconocible de la serie granulocítica es el mieloblasto (15 a 20 μm), a partir del cual se desarrollan los granulocitos maduros

mediante su paso por distintas fases celulares: promielocito, mielocito, metamielocito y célula en banda. De manera independiente a la diferencia vinculada a los gránulos que contienen, el mielocito, metamielocito y célula en banda tienen características morfológicas similares. La maduración de los granulocitos se caracteriza por el desarrollo de gránulos azurófilos (en la fase promielocítica), la desaparición de los nucleolos y la aparición de gránulos específicos (en la fase de mielocito), y la detención de la mitosis (en la fase de metamielocito). Existe una pérdida progresiva de la basofilia citoplásmica, maduración del núcleo –que por último adquiere segmentación–, y desarrollo de motilidad y capacidad para actuar como fagocito.

Serie linfocítica. El linfoblasto se asemeja al mieloblasto, excepto porque su núcleo contiene un número más bajo de nucleolos y cromatina más densa. Los linfoblastos dan origen de manera sucesiva a los linfocitos grandes y luego a los pequeños, ambas formas se encuentran en la circulación.

Serie monocítica. Los monocitos se forman sobretudo en la médula ósea, y migran hacia el bazo y tejidos linfoides. La célula más temprana es el monoblasto, que da origen al promonocito y monocito maduro. El monoblasto es una célula grande que no puede distinguirse del mieloblasto con base en su morfología. El promonocito (20 μm) tiene un núcleo grande con forma de riñón. La cromatina es reticular. El citoplasma tiene una coloración azul grisácea mate, y puede contener gránulos azurófilos finos.

Trombopoyesis

El megacarioblasto (20 a 30 μm) es la primera célula en la serie plaquetaria. Se transforma en un promegacariocito de mayor tamaño, y megacariocito aún más grande (30 a 90 μm). El megacariocito (figura 23-5) cuenta con un núcleo multilobulado único, con cúmulos densos de cromatina. El citoplasma tiene color azul claro y contiene gránulos azurófilos finos escasos. El borde de la célula es irregular y puede tener pseudópodos. Las plaquetas se forman a partir del desprendimiento de fragmentos pequeños de estas células.

Médula ósea

La médula ósea tiene consistencia líquida. Su color puede ser rojo o amarillo. La hematopoyesis se presenta en la médula ósea roja. La médula ósea amarilla se encuentra compuesta en especial por adipocitos. En el adulto existen entre 3 y 4 L de médula ósea, y casi la mitad es roja. Además de las células hematopoyéticas, las células maduras de la sangre y adipocitos, la médula ósea contiene células del retículo y fibras de reticulina, vasos sanguíneos y nervios. Las fibras de reticulina forman una red de soporte para las células hematopoyéticas que se ubican por fuera de los vasos sanguíneos. Las células del retículo tienen potencial hematopoyético y forman parte de la reserva funcional de la médula ósea (véase más adelante). La proporción entre células blancas (leucocitos) y eritrocitos nucleados de ordinario es de entre 3 y 5:1. También pueden observarse megacariocitos y folículos linfoides, no obstante en número menor.

Los sinusoides de la médula ósea conectan los capilares arteriales con las vénulas. Las células hemáticas en desarrollo se ubican por fuera de los sinusoides. A diferencia de lo que ocurre en el bazo, los sinusoides de la médula forman un sistema cerrado sin apertura hacia los espacios extravasculares. De ahí que las células recién formadas tengan que atravesar las paredes del sinusoides antes de ingresar a la circulación. Los sinusoides se encuentran innervados por fibras nerviosas sensitivas. Esto explica el dolor que se genera cuando la médula ósea se aspira.

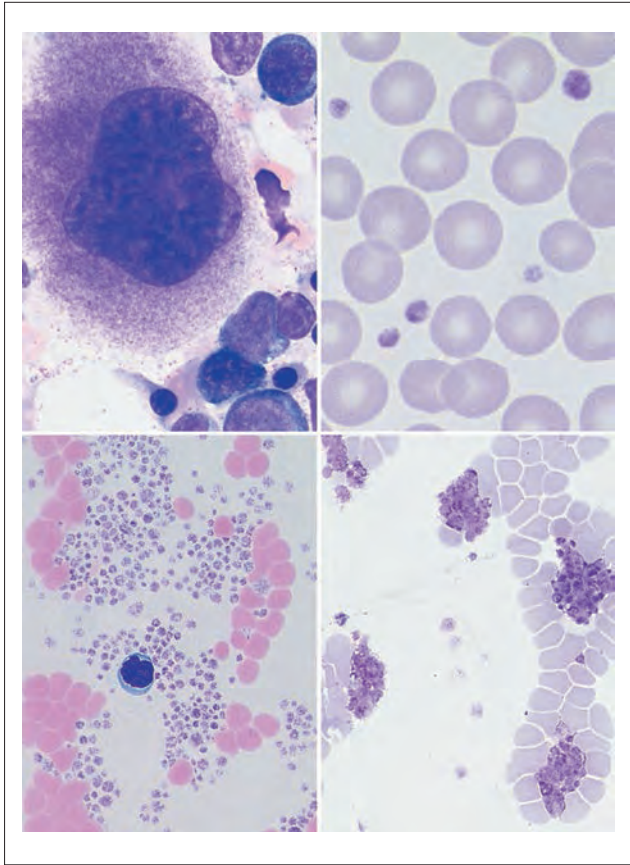


Figura 23-5. Megacariocitos (arriba, izquierda) y trombocitos.

En el momento del nacimiento, la médula de todos los huesos del organismo se observa roja y no contiene grasa. A la edad de cinco años, comienzan a aparecer los adipocitos y la médula roja en los huesos largos es sustituida de manera gradual por médula ósea amarilla de calidad grasa. La sustitución ocurre primero en los huesos de las manos y pies, y luego en los de brazos y piernas, en sentido distal a proximal. A la edad de 20 años, sólo existe médula roja en los huesos del tórax (costillas, clavículas, omóplatos y esternón), vértebras, cráneo y pelvis, así como en el tercio proximal de la diáfisis del fémur y húmero (figura 23-1B).

Reserva de médula ósea. La médula ósea tiene una capacidad de reserva grande, que le permite incrementar su función hasta 13 veces la normal. La capacidad de reserva de la médula implica dos componentes. La **reserva funcional** puede atribuirse a las células troncales de la médula, que comienzan a proliferar y diferenciarse. Al inicio, sólo se observa la proliferación de los normoblastos intermedios y mielocitos. En una fase posterior comienzan a proliferar formas más primitivas como los normoblastos tempranos y promielocitos. La **reserva anatómica** se encuentra en forma de adipocitos, que pueden ser sustituidos con facilidad por células hematopoyéticas activas. La sustitución de las células adiposas ocurre primero en la médula roja misma, que adquiere una coloración más intensa. En fase posterior, la médula amarilla se transforma en médula roja, ya sea por la activación de células troncales silentes o por la migración de células troncales a partir de la médula roja. Aún más tarde, el hueso se erosiona por efecto de la expansión de la cavidad medular.

Biopsia de médula ósea

La biopsia de la médula ósea es una estrategia importante para la investigación de los trastornos hemáticos. Existen dos técnicas principales para la toma de la biopsia. En la **biopsia por aspiración**, la médula se aspira a través de una aguja de calibre grande con diseño especial. El aspirado consiste en médula ósea diluida con cantidades variables de sangre. La médula ósea aspirada se extiende sobre portaobjetos de vidrio; se tiñe al igual que los frotis de sangre, utilizando tinción de Romanowsky. El esternón y cresta iliaca posterior son los sitios de elección para la aspiración en la médula ósea. La cresta iliaca anterior y los procesos espinosos de las vértebras lumbares también son adecuados para la aspiración. En la **biopsia por trepanación**, se utiliza un trócar con diseño especial (tubo hueco con borde cortante en forma de sierra) para obtener el espécimen de biopsia. La biopsia por trepanación provee una resección histológica en la cual se observan las trabéculas óseas, el tejido hematopoyético, adipocitos y vasos sanguíneos —se conserva la arquitectura de la médula ósea.

Las características siguientes se identifican de manera sistemática en una biopsia de médula ósea: 1) la celularidad de la médula, que revela si es hiperactiva o hipoactiva; 2) tipo y actividad de la eritropoyesis, que pudiera revelar una anemia megaloblástica; 3) número y tipo de leucocitos en desarrollo, que puede identificar las leucemias; 4) número y tipo de megacariocitos; 5) la proporción entre células mieloides y eritroides, que de ordinario se ubica entre 3 a 5:1 (la disminución de esta proporción hasta 1:1 sugiere hiperplasia eritroide); 6) el contenido de hierro en la médula ósea (que se observa como gránulos de hemosiderina o ferritina); y 7) la presencia de células extrañas o tumorales, parásitos o microorganismos.

Resumen

- La hematopoyesis consiste en la producción de células hemáticas de todos los tipos. En el adulto, ocurre en la médula ósea.
- La hematopoyesis comienza a partir de las células troncales pluripotenciales, que se diferencian en células troncales linfoides pluripotenciales (las progenitoras de todos los linfocitos) y células troncales mieloides pluripotenciales (las progenitoras del resto de las células blancas y rojas).

Aplicación del conocimiento

23-1. ¿Se debe la anemia del Sr. Lundquist a la disminución de la velocidad de producción de eritrocitos o un aumento de la velocidad de destrucción de los mismos? ¿Cómo lo sabe?

24 Factores prohematógenos

La producción de eritrocitos y de hemoglobina que contienen se determina a partir de muchos factores fisiológicos. Los agentes o procesos que permiten el incremento de la concentración de hemoglobina o la producción de eritrocitos se conocen como prohematógenos. Tres de esos factores se analizan en este capítulo y son el hierro (un componente esencial de la hemoglobina, ácido fólico (que se requiere para la síntesis del DNA) y vitamina B₁₂ (que se requiere para mantener una concentración apropiada de folato).

Hierro

Es importante resaltar que el equilibrio del hierro sólo puede lograrse mediante el control de su absorción y no por la manipulación de su excreción. El hierro no se excreta de manera directa; se elimina del organismo sólo cuando se pierden las células cargadas de hierro, en especial las células epiteliales del tubo gastrointestinal.

Mecanismo de absorción del hierro

La absorción del hierro ocurre casi en su totalidad en el duodeno (cuadro 24-1). En condiciones normales, sólo 5% del hierro que se ingiere se absorbe. Una dieta que no es vegetariana contiene la mayor parte del hierro en forma de grupos hemo; una dieta vegetariana contiene hierro sin configuración hemo. La absorción de hierro unido o no al grupo hemo ocurre por mecanismos diferentes.

El **hierro de la dieta** que no pertenece a un grupo hemo se ingiere sobretodo en forma de sales insolubles, como Fe(OH)₃ y FePO₄, así como en complejos insolubles unidos a sustancias dietéticas, como los fitatos (que se encuentran en los granos y fibra), polifenoles (que se encuentran en legumbres, té, café y vino), clara de huevo y proteína de la leche de vaca. En su forma insoluble, el hierro no puede difundirse en cantidad suficiente a través del borde en cepillo del epitelio intestinal (véase capítulo 70).

El ácido gástrico es necesario para la absorción del hierro, puesto que disuelve las sales férricas (Fe³⁺) y los complejos insolubles de hierro. El Fe³⁺ disuelto forma complejos con sustancias reductoras de la dieta, como el ácido ascórbico y cisteína (que contienen las carnes), y se reduce a su forma ferrosa (Fe²⁺). El borde en cepillo del epitelio intestinal sólo puede absorber Fe²⁺. De ahí que la absorción del hierro se altere en sujetos con gastrectomía o aclorhidria (incapacidad del estómago para secretar HCl).

La **enzima reductasa férrica**, que se ubica en el borde en cepillo del intestino, reduce cualquier Fe³⁺ remanente y lo convierte en Fe²⁺. El hierro ferroso se introduce a las células mucosas del intestino (enterocitos) mediante difusión facilitada a través del borde luminal. Una vez dentro de la célula, el Fe²⁺ se oxida en Fe³⁺, por la acción de la enzima **ferroxidasa**, y se une a la apoferritina para formar **ferritina**. La ferritina se disocia en la membrana basolateral del enterocito para liberar Fe³⁺, que pasa hacia la sangre mediante difusión facilitada.

El **hierro hemo que contiene la dieta** se libera de su apoproteína (globina) por efecto de su exposición al ácido gástrico y a las proteasas. El hemo libre, que contiene hierro en su forma Fe²⁺, se transporta intacto hacia el interior del enterocito por la acción de un **transportador del hemo**, específico. Dentro del enterocito, la **enzima oxigenasa** del hemo libera Fe²⁺ del grupo y lo almacena en su reserva intracelular de Fe²⁺ libre. El destino subsecuente del Fe²⁺ unido o no unido a un grupo hemo es el mismo. La absorción del hierro hemo se afecta en grado muy discreto por la presencia de otros alimentos en la dieta.

Regulación de la absorción del hierro

La célula de la mucosa intestinal absorbe al hierro de manera proporcional al requerimiento de hierro que tiene el organismo para mantener la velocidad de la eritropoyesis. Como se mencionó, el hierro que absorbe la célula de la mucosa se une a la apoferritina para constituir ferritina. La ferritina libera entonces hierro hacia el torrente sanguíneo,

Cuadro 24-1 Aspectos nutricionales del hierro

Forma en la dieta	Férrica (Fe ³⁺)
Requerimientos diarios	10 a 20 mg en la dieta (sólo se absorbe 10% del consumo dietético)
Fuentes	Carne, hígado, huevo, vegetales foliáceos, trigo de entero y azúcar de palma
Absorción	El Fe ³⁺ se reduce en Fe ²⁺ por efecto de la reductasa férrica que se encuentra en los enterocitos. Las sustancias reductoras como la vitamina C incrementan su absorción. Los fosfatos y fitatos (que contienen los cereales) disminuyen su absorción, al constituir complejos insolubles con hierro
Sitio de absorción	Duodeno y yeyuno proximal
Reservas corporales	5 g (en hígado, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos y células del sistema reticuloendotelial)
Formas de almacenamiento	Dos terceras partes como ferritina y una tercera parte como hemosiderina
Formas de transporte	Como Fe ²⁺ unido a la transferrina; como ferritina (hidrofosfato férrico) unido a la apoferritina
Papel	Síntesis de hemoglobina, mioglobina y citocromos (enzimas intracelulares)
Causas de deficiencia	Disminución del consumo dietético o la absorción; incremento de la demanda (embarazo) o pérdida (hemorragia)
Efectos de la deficiencia	Anemia ferropénica
Efectos del exceso	Hemosiderosis y hemocromatosis
Diagnóstico de la deficiencia	Concentración sérica de hierro (normal = 120 µg/dL) y capacidad total de unión de hierro (normal = 250 a 450 µg/dL)
Formulación terapéutica	Sulfato ferroso

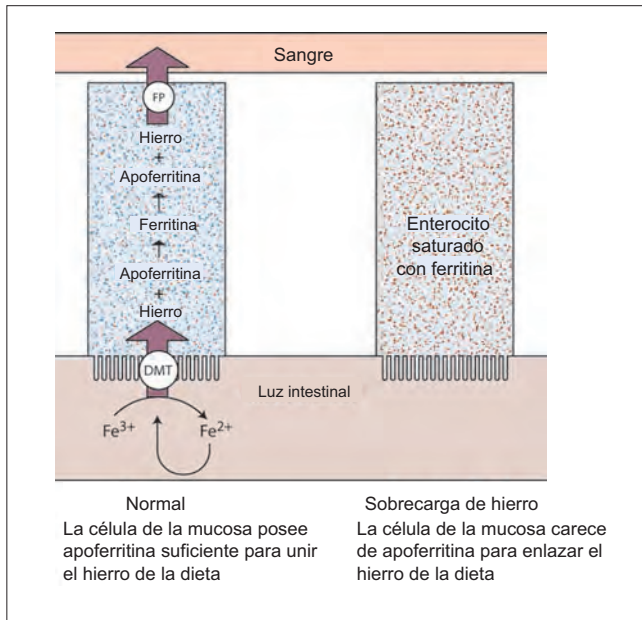


Figura 24-1. Regulación de la absorción del hierro. DMT, dimetiltriptamina; FP, ferroportina.

y vuelve a generar apoferritina. La **teoría del bloqueo mucoso** (figura 24-1) indica que cuando las reservas orgánicas de hierro son abundantes, la ferritina de la mucosa no libera el hierro hacia el torrente sanguíneo (en concordancia con las dinámicas del equilibrio químico). En consecuencia, las células de la mucosa se mantienen cargadas de hierro. Cuando toda la apoferritina se convierte en ferritina, la célula de la mucosa no es capaz de captar más hierro luminal. Los enterocitos tienen una vida de 3 a 4 días, al final de la cual se desprenden hacia la luz intestinal. Junto con ellos también se pierde el hierro que contiene la ferritina, de manera que se elimina del organismo el hierro que no se necesita.

Ciclo del hierro

El término **ciclo del hierro** (figura 24-2A) hace referencia a la captación eritrocitaria de hierro a partir del plasma, y a su retorno eventual al plasma tras la muerte del eritrocito. Cada día pasan ~30 mg de hierro a través de este ciclo. El hierro viaja desde el plasma hasta la médula ósea, donde se incorpora a la hemoglobina. Al final de su ciclo de vida, los eritrocitos son fagocitados por los macrófagos que recubren los sinusoides del hígado, bazo y médula ósea. Después de la fagocitosis, se liza la membrana del eritrocito, se libera el hem de la hemoglobina, y el hierro se separa mediante la acción de la enzima oxigenasa del hemo, con lo que se completa el ciclo.

No todo el hierro en la sangre se recicla. Por ejemplo, los macrófagos del alveolo pulmonar (MAP) no son capaces de retornar el hierro hacia la circulación; lo almacenan. Estos macrófagos cargados de hierro pueden permanecer en los tejidos o entrar a la circulación sólo para salir después del organismo a través del intestino. De manera similar, muchos tejidos captan hierro todos los días para la síntesis de enzimas distintas a la hemoglobina y que contienen hierro, al igual que proteínas como los citocromos, catalasas y mioglobina. La cantidad de hierro que se pierde en estos tejidos cada día es de ~2 mg, que deben restituirse a partir de la dieta. Estos tejidos incluyen 1) al hígado, que capta la mayor cantidad de hierro después de los eritrocitos; 2) la placenta, que

transfiere el hierro al feto; 3) las células de la mucosa intestinal, que almacenan el hierro en forma de ferritina y regulan así su absorción; 4) los músculos esqueléticos, que sintetizan mioglobina; y 5) las células en proliferación que requieren citocromos y catalasas.

Transporte de hierro en el plasma

La proteína plasmática que transporta al hierro se llama **transferrina**. Es una glucoproteína y puede ligar hasta dos átomos de Fe^{3+} . La transferrina se sintetiza de forma predominante en el hígado. Su velocidad de síntesis guarda relación inversa con la cantidad de hierro que se almacena en el organismo. De esta manera, cuando existe deficiencia de hierro se incrementa la transferrina plasmática. En el ámbito clínico, se hace referencia a la cantidad de transferrina en función de la cantidad de hierro que tiene capacidad de ligar, de manera específica, la **capacidad total de unión de hierro**. El transporte mediado por transferrina asegura que el hierro sólo se entregue a las células que lo requieren, como a los precursores de los eritrocitos. El hierro libre se distribuye por igual a todas las células, de manera independiente a su requerimiento. La importancia de la transferrina se hace evidente en la **atransferrinemia congénita**, en que los eritrocitos muestran signos de deficiencia de hierro, pero los tejidos se encuentran cargados con el mismo.

Regulación de la captación celular de hierro

La transferrina entrega el hierro a los eritrocitos y a otros tejidos al unirse con **receptores de la transferrina**, específicos. La velocidad de captación del hierro en una célula guarda relación con el número de receptores de transferrina en su superficie. Durante la eritropoyesis, el número de receptores de transferrina alcanza su máximo en los normoblastos intermedios, cuando la hemoglobina aparece por vez primera. Las células liberan sus receptores al tiempo que el requerimiento de hierro disminuye. Los receptores desprendidos pueden encontrarse en el plasma, en una concentración que se correlaciona con la tasa de eritropoyesis.

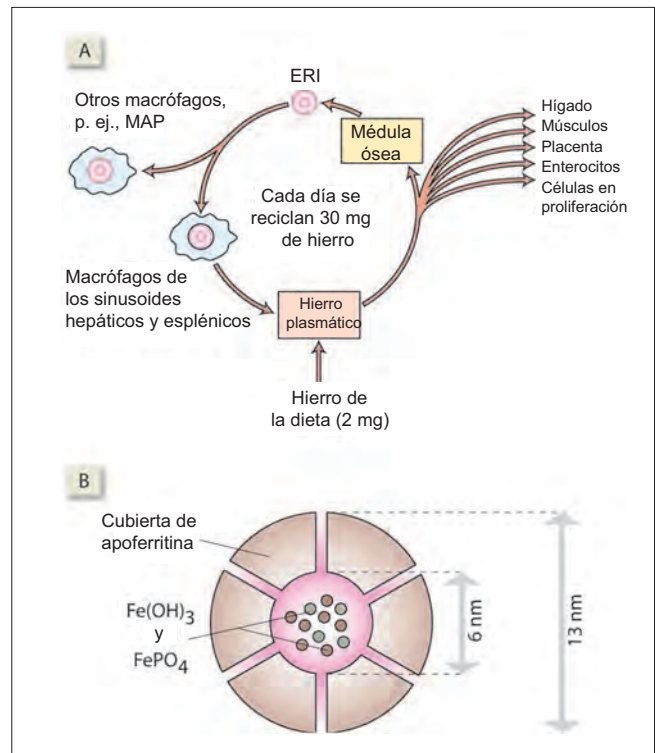


Figura 24-2. A) Ciclo del hierro. B) Estructura de la ferritina. ERI, eritrocito; MAP, macrófagos del alveolo pulmonar.

Cuando la concentración de hierro en el plasma es alta, las células inhiben la síntesis de los receptores de transferrina e incrementan la de apoferritina, con lo que limitan la captación adicional de hierro y facilitan el almacenamiento de cualquier excedente. En contraste, cuando la concentración plasmática de hierro es baja, las células aumentan la síntesis de receptores de transferrina y disminuyen la de apoferritina, con lo que se incrementan al máximo la entrada del hierro y su utilización, al tiempo que se limita al mínimo la llegada del hierro a las reservas.

Proteínas de almacenamiento del hierro

Los dos compuestos en los que se almacena hierro son ferritina y hemosiderina. El hierro se intercambia en particular con la ferritina. El intercambio con la hemosiderina es más lento.

La **ferritina** (figura 24-2B) está constituida por una cubierta de apoferritina (proteína) que carece de hierro, y una cavidad central hueca que contiene un complejo de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ y FePO_4 . La cavidad se comunica con la superficie por medio de seis canales, a través de los cuales el hierro puede entrar y salir. Una molécula de ferritina con saturación completa puede contener ~4 500 átomos de hierro.

La **hemosiderina** representa una variante más estable de almacenamiento de hierro que la ferritina. Se forma dentro de los macrófagos y hepatocitos, cuando se acumula gran cantidad de hierro en su interior. La hemosiderina es un agregado denso de cristales de ferritina. Se forma dentro del lisosoma, y por tanto suele estar limitada por una membrana. Las enzimas lisosómicas digieren las proteínas de la ferritina. El resultado es que se incrementa la concentración de hierro, y éste se polimeriza. Los lípidos y otras sustancias se unen al agregado, y hacen que la composición de la hemosiderina sea un tanto variable. El hierro en la hemosiderina se encuentra en su mayor parte como Fe_2O_3 (cuadro 24-2).

Modelos generales: reservorio

Para tratar de comprender los procesos complejos que participan en el mantenimiento de una concentración apropiada de hierro en el organismo, es útil tener en mente el modelo de reservorio. Para mantener una concentración constante y apropiada de hierro es necesario mantener un registro de los ingresos de hierro al sistema (dieta y absorción) y también de las fuentes de pérdida de la sustancia a partir de éste.

Cuadro 24-2. Diferencias entre ferritina y hemosiderina

Ferritina	Hemosiderina
Composición bastante constante	Composición muy variable
No está limitada por una membrana	Por lo general, limitada por una membrana
Contenido más bajo de hierro (~20%)	Contenido mayor de hierro (~30%)
Contenido más alto de proteínas	Contenido más bajo de proteínas
Hierro en forma de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ y FePO_4	Hierro en forma de Fe_2O_3
Hidrosoluble	Insoluble en agua
Se tiñe con azul de Prusia	No se tiñe con azul de Prusia

Trastornos por almacenamiento del hierro

Los **gránulos sideróticos** están constituidos por hierro no hemo, dentro del eritrocito. Los gránulos representan el excedente de hierro que existe respecto de los requerimientos para la síntesis de hemoglobina. Los **siderocitos** son eritrocitos que contienen gránulos sideróticos; las células precursoras (normoblastos y reticulocitos) que contienen gránulos sideróticos se llaman **sideroblastos**. Los sideroblastos de ordinario se encuentran en la médula ósea. Los siderocitos aparecen en la sangre en un número significativo tras la esplenectomía. Esto se debe a que en condiciones normales el bazo secuestra en forma temporal a los reticulocitos que se liberan a partir de la médula ósea hasta que completan la síntesis del hemo y consumen toda sus reservas de hierro (sideróticas). Después de la esplenectomía, la maduración de los reticulocitos ocurre en la sangre periférica; es por ello que se observan siderocitos en la sangre.

La **hemosiderosis** se debe al depósito de hemosiderina en los tejidos. El término **siderosis** es más amplio e incluye también al depósito de otras formas de hierro, como la ferritina. La **hemocromatosis** es una afección hereditaria en la cual se presenta sobrecarga de hierro por efecto de un aumento de su absorción a partir del intestino. Sin embargo, el término también se utiliza como sinónimo al de hemosiderosis. Para evitar la confusión, la variante hereditaria de hemosiderosis se denomina hemocromatosis primaria; las otras variantes se denominan hemocromatosis secundaria.

La hemosiderosis es de cuatro tipos: hemosiderosis local, hemolítica o transfusional, nutricional y hemocromatosis primaria. En la hemosiderosis local, el depósito de hierro se limita a una región pequeña del organismo. En otras, los depósitos de hemosiderina se encuentran en todo el organismo.

La **hemosiderosis local** se desarrolla cuando ocurre una hemorragia hacia el interior de los tejidos. Los macrófagos fagocitan a los eritrocitos y almacenan su hierro en forma de ferritina y hemosiderina. Si la hemorragia es escasa, los macrófagos migran y dejan el sitio, pero si es abundante, los macrófagos cargados de hemosiderina permanecen en ese lugar.

La **hemosiderosis hemolítica** se observa en las anemias hemolíticas. También se llama hemosiderosis transfusional debido a que se desencadena tras la transfusión hemática repetida. En un inicio, la hemosiderina se acumula en las células del sistema fagocítico mononuclear, pero en casos prolongados y graves también se sobrecargan con hemosiderina las células del parénquima, como las del hígado y miocardio.

La **hemosiderosis nutricional** ocurre por efecto de un aumento del consumo de hierro. En ocasiones se debe al consumo excesivo de vino tinto, que tiene un contenido elevado de hierro. El alcohol también incrementa la absorción del hierro.

La **hemocromatosis primaria** es un trastorno genético que se debe al incremento de la absorción del hierro a partir del intestino. Su mecanismo preciso se desconoce.

Ácido fólico

El ácido fólico es otro factor esencial para la producción de hemoglobina y eritrocitos. El ácido fólico, o **ácido pteroil-glutámico**, está formado por un pteridina que se une a una molécula de **ácido p-aminobenzoico (PABA)** y otra de **ácido glutámico** (figura 24-3A). Los animales no pueden sintetizar folatos; por tanto, lo requieren en la dieta. En las plantas, el ácido fólico se encuentra como un **conjugado**

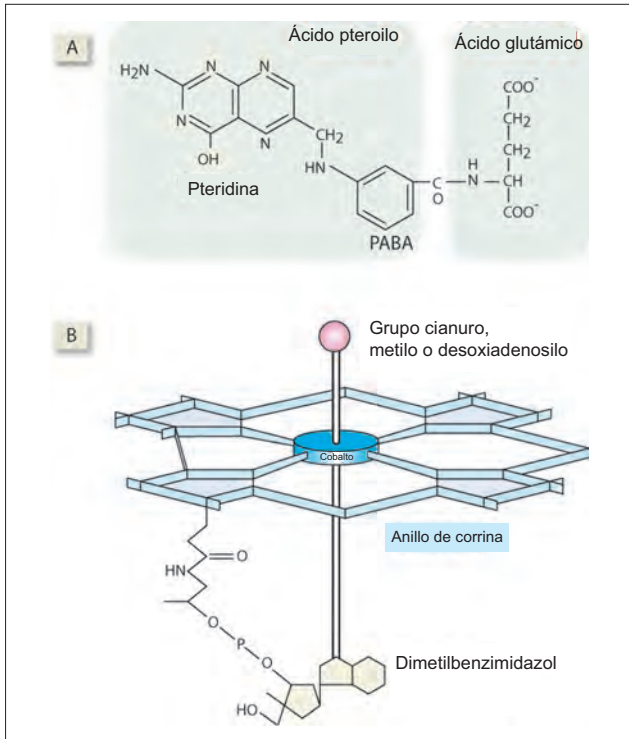


Figura 24-3. A) Estructura del ácido fólico. B) Estructura de la vitamina B₁₂. PABA, ácido *p*-aminobenzoico; THF, tetrahidrofolato.

poliglutamato que consiste en una cadena polipeptídica con siete residuos del glutamato. En el hígado (si se consume a manera de alimento), el folato principal es un **conjugado pentaglutamilo**. Estos **folatos poliglutámicos** en la dieta se degradan mediante la acción de enzimas intestinales, para constituir **folatos monoglutámicos** que pueden absorberse. En su mayoría, se reducen para formar **tetrahidrofolato (THF)** en el enterocito, por la acción de la enzima **reductasa del folato**. El THF es la forma activa del ácido fólico (cuadro 24-3).

Acción del ácido fólico

El ácido fólico es importante para la síntesis del DNA, un paso esencial para la producción cotidiana de eritrocitos nuevos. El THF actúa como portador de unidades de un solo carbono como el **metilo, metileno, metenilo, formilo y formimino**. Al transferir a un grupo metilo, hace posible la síntesis del DNA (véase figura 26-4), en la cual se requiere la metilación de los residuos de uridina para formar timidina. La serina aporta el grupo metilo que se requiere. El THF transfiere el grupo metilo de la serina a la uridina, en un proceso de dos pasos. 1) La serina transfiere al grupo metileno al THF, para formar glicina y metilen-THF. 2) El metilen-THF transfiere el grupo metilo a la uridina y, en el proceso, se transforma en **dihidrofolato (DHF)**.

La regeneración de THF a partir de DHF ocurre en presencia de la **reductasa del folato**. Si no se regenera el THF, ocurre deficiencia de folato, que puede solucionarse sólo mediante un consumo dietético excesivo. El **metotrexato**, un fármaco antineoplásico, es un inhibidor de la reductasa del folato. Al impedir la regeneración de THF, altera la síntesis del DNA. Por tanto, afecta en especial la función de las células que se encuentran en multiplicación activa y tienen que sintetizar grandes cantidades de DNA. Cierta cantidad de metilen-THF se convier-

Cuadro 24-3. Aspectos nutricionales de la vitamina B12 y ácido fólico

	Ácido fólico	Cobalamina
Forma en la dieta	Poliglutamatos	Desoxiadenosilcobalamina
Requerimientos diarios	200 µg	2 µg
Fuentes	Hígado, vegetales foliáceos, levaduras y legumbres	Productos animales (carne, hígado, pescado, huevos y leche)
Absorción	Las carboxipeptidasas pancreáticas convierten a los poliglutamatos en monoglutamatos. Las células de la mucosa del yeyuno convierten a los monoglutamatos en metil-THF, sensible de absorción	El factor intrínseco que secretan las células parietales se une a la vitamina B ₁₂ y también a los receptores en el íleo, con lo que facilita su difusión
Sitio de absorción	Íleo	Íleo
Reservas corporales	500 mg (hígado, eritrocitos y leucocitos)	5 mg (hígado)
Formas de almacenamiento	5-metil-THF	Desoxiadenosilcobalamina
Formas de transporte	5-metil-THF	Como metilcobalamina unida a la transcobalamina
Papel	Síntesis de DNA en las células hemáticas	Síntesis de DNA en las células hemáticas
Causas de deficiencia	Disminución del consumo dietético o su absorción; incremento de la demanda (embarazo)	Absorción o consumo bajos; aumento de la demanda (embarazo) o la pérdida (difilobotriasis)
Forma activa	Tetrahidrofolato	Metilcobalamina o desoxiadenosilcobalamina
Efectos de la deficiencia	Anemia megaloblástica	Anemia megaloblástica
Efectos del exceso	Hidrosoluble; el exceso se excreta	Hidrosoluble; el exceso se excreta
Diagnóstico de la deficiencia	Concentración sérica de ácido fólico (normal = 200 ng/dL); prueba FIGLU (incremento de la excreción urinaria del ácido formiminoglutámico)	Concentración sérica de vitamina B ₁₂ (normal = 50 µg/dL); prueba del ácido metilmalónico (incremento de la excreción urinaria en caso de deficiencia)
Formulación terapéutica	Ácido pteroilglutámico	Hidroxicobalamina

Abreviaturas: FIGLU, ácido formiminoglutámico; THF, tetrahidrofolato.

te (queda atrapado) en metil-THF. A esto se llama **trampa de metilos** o **trampa de folatos**. Para la recuperación de THF a partir de la molécula metil-THF se requiere vitamina B₁₂.

Deficiencia de folato

Las causas frecuentes de deficiencia de folato son: 1) **consumo inadecuado**, en especial por una dieta desbalanceada (frecuente en alcohólicos, y en adolescentes que reciben la influencia de modas alimenticias o consumen demasiados productos chatarra); 2) **incremento de los requerimientos**, por ejemplo durante el embarazo, en los lactantes, y en caso de enfermedad maligna o aumento de la hematopoyesis (anemias hemolíticas crónicas); 3) **malabsorción debida a esprúe celiaco**; y 4) **uso de inhibidores del folato**, como el metotrexato.

Debido a que el ácido fólico es importante para la síntesis del DNA y la división celular, las células que se multiplican con rapidez, como las hematopoyéticas, se afectan en forma singular. Tanto eritropoyesis como leucopoyesis y trombopoyesis se ven influidas. La eritropoyesis deficiente desencadena anemia. Los precursores del eritrocito, como los normoblastos, aumentan su tamaño, pero no pueden dividirse al pasar el tiempo, lo que genera células grandes que se llaman **megaloblastos**. La anemia que se vincula con la presencia de megaloblastos en la médula ósea se denomina **anemia megaloblástica**. Los eritrocitos que aparecen en la circulación también son grandes (macroцитos).

Vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ es esencial para la producción de eritrocitos. También llamada **cobalamina**, es un anillo de corrina (similar a un anillo porfirina) con un ion de cobalto en el

centro (figura 24-3B). A esta vitamina la sintetizan las bacterias y ciertos hongos. No existe en las plantas, a menos que se encuentren contaminadas por bacterias u hongos. Si bien las bacterias del colon sintetizan cobalamina, las cobalaminas colónicas no son sensibles de absorción en el humano. Sin embargo, los animales pueden absorber las cobalaminas colónicas, en especial los rumiantes. Los humanos obtienen sus cobalaminas a partir de la carne, leche y, en especial, hígado de estos animales. Su preparación comercial es la **cianocobalamina**. La estabilidad de este compuesto y, por tanto, su vida en mostrador, son más prolongadas que las de otras variantes de cobalamina (cuadro 24-3).

Absorción y almacenamiento

La absorción intestinal de vitamina B₁₂ sólo es posible si ésta se encuentra unida al **factor intrínseco (FI)**, una gluco-proteína que secretan las células parietales de la mucosa gástrica. La vitamina B₁₂ de la dieta se encuentra unida a proteínas.

En el pH ácido del estómago, la vitamina B₁₂ se disocia de las proteínas de la dieta y se une a la haptocorrina, que también se denomina portador R, y que se encuentra en la saliva deglutida. En el pH alcalino del duodeno, la tripsina pancreática libera a la vitamina B₁₂ del portador R y permite que se una al FI. El complejo FI-metilcobalamina se une a receptores específicos en el íleo y se absorbe mediante endocitosis. Dentro de las células de la mucosa, la cobalamina se transfiere del FI a la transcobalamina II, otra proteína de unión para la cianocobalamina. La transcobalamina II transporta a la cobalamina en la sangre (figura 24-4). La cobalamina se almacena en el hígado unida a la transcobalamina I.

La absorción de la vitamina B₁₂ se altera en la aclorhidria debido a que no puede liberarse de las proteínas de la dieta.

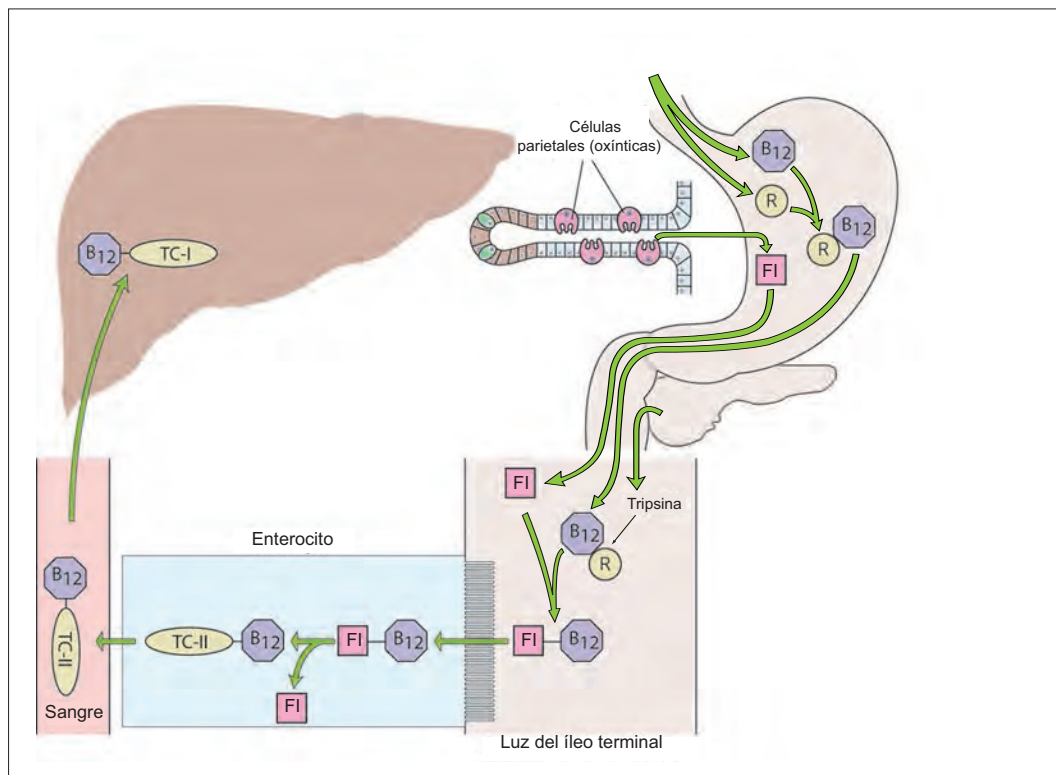


Figura 24-4. Papel del factor intrínseco (FI) y el portador R (R) en la absorción de la vitamina B₁₂. TC-II, transcobalamina II; TC-I, transcobalamina I.

También se afecta en la insuficiencia pancreática, puesto que no se separa del portador R.

La **prueba de Schilling** se utiliza para calcular la absorción de la vitamina B₁₂. En esta prueba se administra por vía oral una dosis baja de vitamina B₁₂ radiomarcada, y la cantidad que se absorbe se determina mediante la cuantificación de la radiactividad en la orina. Si la absorción de vitamina B₁₂ parece ser baja, la prueba se repite después de administrar FI complementario junto con la vitamina B₁₂ radiactiva, por vía oral.

Acciones de la vitamina B₁₂

Al interior de las células, la cobalamina se convierte en sus formas activas: metilcobalamina y desoxiadensilcobalamina. La **metilcobalamina** es necesaria para la recuperación del THF a partir de la trampa de metilos, y para la producción de S-adenosilmetionina (SAM). La **desoxiadensilcobalamina** es una coenzima necesaria para una reacción gluconeogénica importante.

Recuperación de THF y producción de SAM. La recuperación de THF a partir de la trampa de metilos y la producción de SAM se encuentran vinculadas (figura 24-5). La cobalamina retira al grupo metilo del metil-THF y en el proceso se convierte en metilcobalamina. La metilcobalamina transfiere entonces el grupo metilo a la homocisteína,

que se transforma en metionina. La cobalamina se regenera en el proceso. Uno de los productos de la metionina es la SAM, que es importante para el mantenimiento de la mielina en las neuronas.

Las reacciones previas explican una observación con gran importancia clínica. La deficiencia de vitamina B₁₂ genera anemia megaloblástica y síntomas neurológicos. La anemia megaloblástica se desencadena debido a que el folato que queda atrapado en la trampa de metilos no se recupera y eso genera una deficiencia de folato. De esta manera, el incremento del folato en la dieta mejora la anemia megaloblástica que se debe a deficiencia de vitamina B₁₂. Sin embargo, las deficiencias neurológicas no mejoran mediante la administración de folato. Por tanto, es importante no administrar complementos de folato de manera indiscriminada. Si existe deficiencia de vitamina B₁₂, los complementos de folato previenen el desarrollo de anemia megaloblástica. En ausencia de anemia megaloblástica, la deficiencia de vitamina B₁₂ tiende a pasar desapercibida, no obstante los cambios neurológicos que se vinculan con ella persisten. La reacción previa también explica el desarrollo de **homocistinuria** en la deficiencia de vitamina B₁₂.

Gluconeogénesis. La desoxiadensilcobalamina es una coenzima para la conversión de la metilmalonil-coenzima A (CoA) en succinil-CoA. Se trata de una reacción clave en la vía metabólica para la conversión del propionato en succinil-CoA (un componente del ciclo del ácido cítrico); de esta manera, tiene importancia en el proceso de gluconeogénesis. La excreción urinaria de metilmalonil-CoA se incrementa (aciduria metilmalónica) en la deficiencia de vitamina B₁₂ y se ha utilizado como prueba para su diagnóstico.

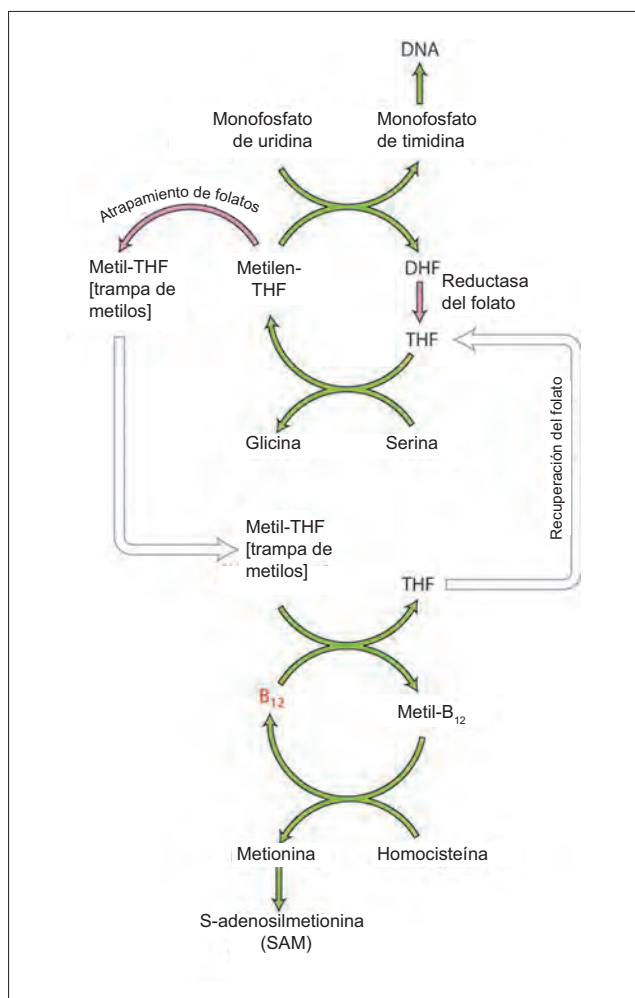


Figura 24-5. Papel del folato en la síntesis del DNA, trampa de folatos y función de la vitamina B₁₂ en la recuperación del folato. DHF, dihidrofolato; THF, tetrahidrofolato.

Deficiencia de la vitamina B₁₂

La deficiencia dietética de vitamina B₁₂ es infrecuente incluso en vegetarianos que consumen una cantidad adecuada de ella en la leche. La mayor parte de los casos de deficiencia de vitamina B₁₂ se deben a una reducción de su absorción intestinal, cuyas causas pueden ser: 1) deficiencia de FI, como en el caso de la anemia perniciosa y gastrectomía; 2) trastornos (esprúe, enteritis) o resección del íleo terminal; y 3) competencia por la cobalamina en la colonización por *Diphyllobothrium latum* y bacterias (en el síndrome de asa ciega), que consumen gran parte de la cobalamina en el intestino y dejan poca disponible para la absorción.

Los efectos principales de la deficiencia de la vitamina B₁₂ son: 1) anemia megaloblástica, 2) glositis (inflamación lingual), 3) **manifestaciones neurológicas** por desmielinización y degeneración axónica de los nervios periféricos y las columnas posterolaterales de la médula espinal, y 4) complicaciones bioquímicas, como homocistinuria y aciduria metilmalónica.

La **anemia perniciosa** es una enfermedad autoinmunitaria en que se destruye la mayor parte de la mucosa gástrica, lo que elimina casi por completo la secreción no sólo del FI, sino también del ácido gástrico (aclorhidria) y pepsina. La eliminación de la secreción del FI altera la absorción de la vitamina B₁₂, lo que permite el desarrollo de signos de deficiencia de vitamina B₁₂, en especial anemia megaloblástica.

Resumen

- Los factores que incrementa la producción de la hemoglobina o los eritrocitos se denominan **factores prohematogénos**.
- Los tres factores prohematogénos principales son el hierro, folato y vitamina B₁₂.

- La absorción del hierro a partir del tubo digestivo se encuentra regulada en los enterocitos por mediación de la proteína transportadora de hierro apoferritina.
- El folato es esencial para la síntesis del DNA; ante la disminución de las concentraciones de folato, las células hematopoyéticas en multiplicación rápida de la médula ósea no pueden formar eritrocitos.
- La vitamina B₁₂ desempeña un papel esencial en la recuperación del folato en las vías metabólicas para la síntesis del DNA.

Aplicación del conocimiento

24-1. Una prueba reveló que el Sr. Lundquist sintetiza anticuerpos contra el factor intrínseco. Describa las consecuencias que se esperarían.

25 Tipificación sanguínea y transfusión

El resultado de una transfusión indiscriminada de sangre de un individuo (el donador) a otro (el receptor) puede ser fatal. Esto ocurre cuando ciertas inmunoglobulinas (que se denominan **aglutininas**) que se encuentran en el plasma del receptor reaccionan con ciertas proteínas antigénicas (que se llaman **aglutinógenos**) en los eritrocitos del donador. La reacción desencadena la lisis de los eritrocitos del donador, y tiene consecuencias letales. Tanto los aglutinógenos como las aglutininas son de distintos tipos y por cada aglutinógeno existe una aglutinina específica, con la que reacciona. Al asegurarse que el plasma del receptor no cuenta con las aglutininas específicas contra los aglutinógenos de los eritrocitos del donador, es posible evitar los casos de muerte debidos a transfusiones. El establecimiento de un sistema de tipificación sanguínea hizo posible reducir al mínimo este problema.

Sistemas de tipificación

La sangre se agrupa con base en el tipo de aglutinógeno que existe en los eritrocitos. De esta manera, la sangre del grupo A cuenta con el aglutinógeno A en sus eritrocitos; la sangre del grupo M cuenta con aglutinógeno M en sus eritrocitos. Todos los grupos sanguíneos obedecen, del todo o en parte, a la **ley de Landsteiner**, que indica que 1) cuando los eritrocitos contienen un aglutinógeno específico, la aglutinina nunca está presente en el plasma de esa sangre; y 2) cuando un aglutinógeno particular no existe en los eritrocitos, la aglutinina correspondiente siempre existe en el plasma. La primera cláusula de la ley siempre es verdadera, no obstante la segunda sólo es válida en el caso de los grupos sanguíneos ABO.

Aunque se han identificado aglutinógenos innumerables en la sangre, los importantes son los que tienen distribución amplia en la población y producen las reacciones más graves por transfusión. Se llaman sistemas principales de tipificación sanguínea: los sistemas ABO y rhesus (CDE). Ciertos grupos sanguíneos sólo se identifican en una fracción baja de la población y en ocasiones causan reacciones transfusionales leves. Se les denominan **sistemas menores de tipificación sanguínea**: MN, P y otros. Además de los grupos principales y menores, existen grupos sanguíneos familiares, que sólo se detectan en algunas familias.

El **sistema ABO** comprende a los aglutinógenos, A y B, cuyas aglutininas correspondientes son α y β . En concordancia, existen cuatro tipos sanguíneos en el sistema ABO: el **tipo A**, que cuenta con el aglutinógeno A; el **tipo B**, que cuenta con el aglutinógeno B; el **tipo AB**, que cuenta con ambos aglutinógenos; y el **tipo O**, que carece de ellos. La sangre tipo A contiene aglutinina β , la tipo B tiene aglutinina α , la tipo AB carece de ambas, y la tipo O presenta las dos (cuadro 25-1). Tanto la aglutinina α como la β son inmunoglobulinas tipo M (IgM), que son muy efectivas para inducir aglutinación (agrupación) de los eritrocitos.

En EUA, ~40% de la población tiene sangre tipo A, 11% tipo B, y 45% tipo O. sólo 4% pertenece al grupo sanguíneo AB. Estos porcentajes varían en cada país y grupo étnico.

Los aglutinógenos del **tipo sanguíneo rhesus** se descubrieron por vez primera en los eritrocitos de los monos rhesus.

Cuadro 25-1. Sistemas de tipificación ABO y rhesus

Sistema	Grupo	Aglutinógenos	Aglutininas
ABO	A	A	β
	B	B	α
	AB	A y B	-
	O	-	α y β
Rhesus	Rh+	D	-
	Rh-	-	-

El grupo sanguíneo rhesus comprende un sistema de tres aglutinógenos: C, D y E. Sin embargo, para fines prácticos el término **aglutinógeno rhesus** hace referencia al aglutinógeno D, que genera las peores reacciones por transfusión. En concordancia, el sistema rhesus sólo incluye dos tipos de sangre, la positiva a rhesus (Rh positivo o D+) y la negativa a rhesus (Rh negativa o D-), lo que depende de la presencia o la ausencia del aglutinógeno D (cuadro 25-1).

A diferencia del sistema ABO, no existen anticuerpos naturales contra los aglutinógenos rhesus. Los anticuerpos antiD sólo se desarrollan cuando una persona D- recibe una transfusión de sangre D+. Una vez que se sintetizan, estos anticuerpos persisten en la sangre durante años y pueden generar reacciones graves durante una segunda transfusión.

Las aglutininas antiD son en forma predominantes del tipo de la inmunoglobulina G (IgG) y cierta fracción del tipo de la inmunoglobulina M (IgM). A diferencia de la IgM, que es muy efectiva para inducir aglutinación de los eritrocitos que presentan el aglutinógeno, la IgG no genera aglutinación eritrocitaria a pesar de la reacción de esas células con la aglutinina. Las inmunoglobulinas que no inducen aglutinación se denominan anticuerpos incompletos. Aunque no presentan aglutinación eritrocitaria, los eritrocitos cubiertos por IgG sufren lisis por efecto de la activación del complemento sobre su superficie (véase la sección acerca de la inmunidad humoral y el sistema de complemento, capítulo 31).

Tipificación sanguínea

Para identificar el **grupo de sangre ABO**, la muestra de sangre para prueba o la suspensión de eritrocitos se hace reaccionar con suero que contiene aglutininas α y β (que se llaman antisuero A y antisuero B). La muestra se asigna a un grupo con base en el suero que produce la aglutinación de sus eritrocitos (figura 25-1).

La **tipificación sanguínea rhesus** puede llevarse a cabo de la misma manera en que se identifica el grupo ABO, si la aglutinina antiD que se utiliza es de tipo IgM. Si la aglutinina antiD que se usa es tipo IgG, los eritrocitos D+ se cubren de aglutinina antiD, pero no presentan aglutinación celular. Los eritrocitos cubiertos sólo se aglutinan mediante la adición subsecuente de suero de Coombs (antiinmunoglobulina) (figura 25-2). La aglutinación también se presenta si la IgG antiD se potencia mediante la adición de albúmina.

Genotipos y patrón de herencia

Los **fenotipos ABO** se encuentran bajo el control de un par de alelos codominantes A y B. Un individuo que hereda el aglutinógeno A de uno de sus progenitores y el B del otro tiene grupo sanguíneo AB. De manera similar, un individuo

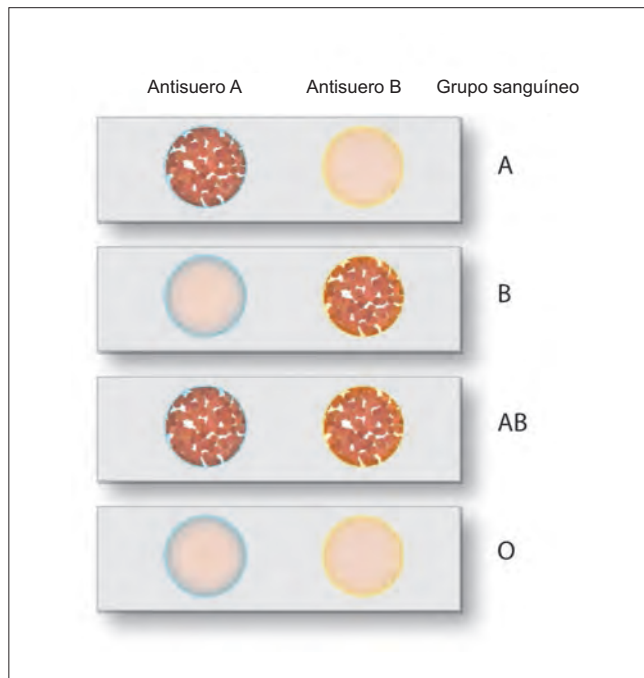


Figura 25-1. Prueba de aglutinación para la tipificación sanguínea.

cuyo fenotipo sanguíneo es B, puede tener tanto el genotipo BB (homocigótico) o BO (heterocigótico), como se muestra en el cuadro 25-2.

Los fenotipos Rh se controlan mediante tres series (C, D y E) de dos alelos alternativos (dominante y recesivo). Cada fenotipo cuenta con un número variable de genotipos

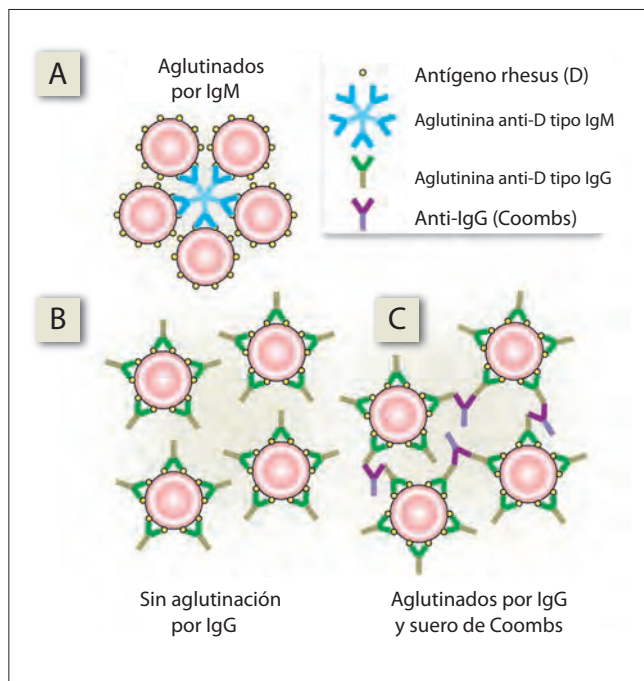


Figura 25-2. Aglutinógenos y aglutininas del sistema rhesus. **A)** Eritrocitos positivos al factor rhesus (D), que se aglutinan por efecto de aplicación de aglutininas anti-D del tipo de la inmunoglobulina M (IgM). **B)** Eritrocitos D+, cubiertos, mas no aglutinados, por aglutininas anti-D del tipo de la inmunoglobulina G (IgG). **C)** Eritrocitos cubiertos por IgG anti-D, que se aglutinan tras la adición de anti-IgG, que se une a la fracción constante de las moléculas de IgG.

Cuadro 25-2 Genotipos para los grupos sanguíneos

ABO

Grupo sanguíneo	Genotipos posibles
A	AA, AO
B	BB, BO
AB	AB
O	OO

potenciales. Por ejemplo, cde sólo tiene un genotipo potencial, ccddee. Por otra parte, CDE puede tener ocho genotipos potenciales: CCDDEE, CCDDEe, CCDdEE, CCDdEe, CcDDEE, CcDDEe, CcDdEE y CcDdEe.

Aglutinógenos y aglutininas

Los **aglutinógenos ABO** representan sólo unos cuantos entre casi un millón de aglutinógenos que existen en un eritrocito. Los aglutinógenos ABO son glucoesfingolípidos (unión de un oligosacárido con un esfingolípido). La antigenicidad de los aglutinógenos depende de la molécula oligosacárida. Los aglutinógenos ABO se encuentran en la membrana del eritrocito como proteínas externas. Las células del grupo O contienen una sustancia H que no es antigénica, a partir de la cual derivan los aglutinógenos A y B. Los genes de los aglutinógenos A y B se ubican en el cromosoma 9. Contienen el código para la síntesis de la transferasa A y B, dos enzimas responsables de la conversión de la sustancia H en los aglutinógenos A y B.

Los aglutinógenos ABO no se encuentran confinados a los eritrocitos; se distribuyen en forma amplia en las glándulas secretoras de las vías gastrointestinal, respiratoria y genitourinaria. Sin embargo, los aglutinógenos que se secretan no son glucoesfingolípidos, sino glucoproteínas (un oligosacárido más una proteína).

Agglutinógenos rhesus. A diferencia de los aglutinógenos ABO, los rhesus son proteínas integrales de la membrana. Sólo se encuentran en el eritrocito.

Agglutininas ABO. Las aglutininas α y β se encuentran ausentes en el momento del nacimiento, pero se desarrollan durante los primeros 3 a 6 meses de vida. Se producen como resultado de la exposición a polisacáridos similares a los aglutinógenos ABO, que son abundantes en microbios, semillas y plantas. Estos anticuerpos naturales son inmunoglobulinas tipo IgM. La exposición subsecuente a los aglutinógenos ABO, como en el caso de una transfusión sin tipificación, también genera aglutininas. Estas aglutininas inmunitarias con frecuencia son de tipo IgG.

Agglutininas rhesus. No existen anticuerpos naturales contra los aglutinógenos rhesus. Las aglutininas que se sintetizan contra ellos son de tipo IgG.

Importancia de los grupos sanguíneos

Transfusión sanguínea. La importancia central de los grupos sanguíneos reside en la posibilidad de asegurar una transfusión con sangre compatible. Esto se analiza con detalle más adelante.

Relación con enfermedades. La incidencia de ciertas afecciones guarda relación con el grupo sanguíneo. Por ejemplo, las úlceras duodenales son dos veces más comunes en los individuos del grupo O que no secretan moléculas, que en los secretores de los grupos A y B; los tumores de las glándulas salivales, estómago y páncreas son más frecuentes en personas del grupo A que en aquellas del grupo O.

Hemotransfusión

Transfusión de sangre autóloga

La transfusión autóloga evita por completo el riesgo de inducir una reacción transfusional y de transmitir enfermedades relacionadas con la transfusión. En este tipo de transfusión, la sangre del paciente se extrae antes de una cirugía electiva y luego vuelve a infundirse, si se requiere, durante el procedimiento. En tres semanas se extraen hasta 1.5 L de sangre, al tiempo que la persona recibe complementos de hierro.

Tipificación sanguínea y pruebas cruzadas

La transfusión autóloga sólo es posible en ocasiones. Lo más frecuente es que el paciente requiera un donador de sangre. De preferencia, los grupos sanguíneos del donador y receptor deben ser los mismos. En una emergencia es posible que no exista tiempo para determinar el tipo de sangre del paciente, incluso si se conoce el grupo puede que no se disponga de sangre del mismo tipo. En estos casos, es posible transfundir sangre O- de manera indiscriminada a todos los individuos que tienen necesidad inmediata de transfusión. Esto se debe a que la sangre O- carece de aglutinógenos, y la posibilidad de que se presente una reacción letal tras una transfusión a personas con grupos distintos (donar sangre O- a individuos con grupo sanguíneo A+, B+ o AB+) es mínima. Por esta razón, a las personas con sangre tipo O- se les llama **donadores universales**. De la misma manera, las personas con sangre tipo AB son **receptores universales**. En una urgencia, pueden recibir una transfusión de cualquier grupo sanguíneo ABO. Esto se debe a que la sangre del grupo AB carece tanto de aglutininas α como β .

La idea de un donador universal no siempre resulta segura. De ordinario, las aglutininas α y β que existen en la sangre del grupo O que se transfunde, sufren una dilución muy intensa al ingresar al plasma del receptor y por tanto no tienen capacidad para lisar a los eritrocitos de éste. Puede argumentarse que los aglutinógenos del donador también se diluyen. No obstante, esto no es cierto. La concentración efectiva de los aglutinógenos se determina a partir de su concentración en la superficie del eritrocito, que se mantiene sin cambios incluso después de la dilución de los eritrocitos en el plasma del receptor. Sin embargo, el donador del grupo O puede tener títulos muy altos de aglutininas α y β : éstas pueden inducir la hemólisis de los eritrocitos del receptor. A este tipo de donadores con sangre tipo O se les llama **donadores universales de riesgo**.

La transfusión de sangre del mismo grupo no garantiza que el procedimiento no se relacione con alguna reacción. La sangre del donador y receptor puede presentar compatibilidad en cuanto a los grupos ABO y rhesus, pero el donador podría tener aglutinógenos P, y el receptor podría tener aglutininas antiP. Puesto que existen grupos sanguíneos menores y familiares innumerables que nunca se analizan, la sangre del donador y receptor debe someterse a una mezcla de prueba (pruebas cruzadas). Las pruebas cruzadas pueden clasificarse como mayores o menores. Las reacciones **cruzadas mayores** implican probar los eritrocitos del donador con el suero del receptor. Las pruebas **cruzadas menores** recurren al análisis de los eritrocitos del receptor con el suero del donador.

A pesar de todo esto, la tipificación sanguínea ayuda a limitar la búsqueda de sangre compatible. Por ejemplo, si el receptor es B+ el técnico del banco de sangre sólo necesita analizar algunas muestras de sangre tipo B+ para identificar una compatibilidad perfecta. Si no se llevaran a cabo pruebas de tipificación sanguínea tendrían que realizarse pruebas cruzadas en un número mayor de muestras sanguíneas aleatorias.

Complicaciones de la transfusión

Es posible que se presenten *reacciones hemolíticas* mortales tras una transfusión incompatible. La hemólisis rápida desencadena la liberación de hemoglobina libre hacia el plasma, lo que con frecuencia induce ictericia intensa y daño tubular renal. Cuando se presentan reacciones, la transfusión debe suspenderse de inmediato, y el paciente debe recibir una inyección intravenosa de corticosteroides de acción rápida. Las reacciones febriles se deben a la destrucción de los leucocitos y plaquetas por anticuerpos dirigidos contra ellos.

Puede ocurrir **sobrecarga circulatoria** si la transfusión es demasiado rápida. La velocidad de transfusión no debe exceder 1 mL/kg/h.

La **hemosiderosis** se debe a la administración repetida de transfusiones sanguíneas, como en los pacientes con talasemia. El hierro se deposita en, y por consecuencia daña, varios órganos, como hígado, corazón y órganos endocrinos.

No es raro que se presenten trastornos electrolíticos, en especial hiperpotasemia e hipocalcemia. La **hiperpotasemia** se debe a que el potasio intracelular se fuga de los eritrocitos de la sangre almacenada hacia el plasma. La **hipocalcemia** se desarrolla debido a que la sangre almacenada contiene citratos a manera de anticoagulantes. Sin embargo, si la velocidad de transfusión excede la tasa de metabolismo del citrato, los citratos quelan el calcio de la sangre del receptor e inducen hipocalcemia.

La **anemia-hipoxia** (véase capítulo 50) puede constituir un problema en pacientes que reciben transfusiones abundantes de sangre almacenada. Los eritrocitos en la sangre almacenada tienen concentraciones muy bajas de 2,3-difosfoglicerato (DPG). Por tanto, la sangre almacenada tiene afinidad alta por el oxígeno (O_2); en consecuencia, tiende a liberar menos O_2 hacia los tejidos.

La **transmisión de enfermedades** como las hepatitis B y C, así como del SIDA, constituye un riesgo grave.

Enfermedad hemolítica del recién nacido

Eritroblastosis fetal

Si una madre con Rh- concibe un bebé con Rh+ en dos embarazos consecutivos, el segundo tiende a desarrollar enfermedad hemolítica. La enfermedad hemolítica también puede presentarse en el primer bebé si la madre Rh- se encuentra sensible a los aglutinógenos rhesus por efecto de una transfusión previa de sangre Rh+.

Durante el primer embarazo, la madre se sensibiliza a los aglutinógenos Rh del feto, por efecto de la fuga de eritrocitos fetales hacia la circulación materna. La fuga se presenta en una fase tardía del tercer trimestre o durante el parto, cuando la sangre de la madre y el feto entran en contacto por primera vez. Sin embargo, las aglutininas no se sintetizan con rapidez o en títulos suficientes durante la primera exposición, de forma que el primer feto D+ suele nacer sin daño. Sin embargo, un segundo feto D+ desencadena con rapidez la formación de aglutininas antiD durante el tercer trimestre.

Los antiD que se forman son casi por completo de tipo IgG, que tiene capacidad para atravesar la barrera placentaria. De esta forma, las aglutininas alcanzan la circulación fetal y producen hemólisis de los eritrocitos del feto. La hemólisis desencadena una hiperactividad compensatoria de los órganos eritropoyéticos del feto, lo que causa la aparición de eritroblastos inmaduros en la circulación fetal, a partir de los cuales se denomina la enfermedad.

Con base en su gravedad, la eritroblastosis fetal presenta variantes. En los casos graves, el feto experimenta formación

de edema intenso y en muchas ocasiones muere dentro del útero. A esto se le llama **hidropesía fetal**. Los casos menos graves inducen ictericia en el recién nacido, y la condición se nombra **ictericia neonatal por incompatibilidad a Rh**. La ictericia es menos intensa antes del nacimiento porque la madre conjuga y excreta la mayor parte de la carga de bilirrubina del feto. Sin embargo, el problema se exagera de inmediato tras el nacimiento. Los casos más leves sólo inducen un tipo de anemia que se denomina **anemia congénita del recién nacido**.

El *kernicterus* es una complicación de la ictericia neonatal grave. Se trata de un síndrome neurológico en el cual la bilirrubina no conjugada se deposita en los ganglios basales. La condición es rara en el adulto, pero los neonatos son vulnerables a ella debido a que su barrera hematoencefálica es más permeable. Por otra parte, debido a que el hígado no presenta madurez suficiente en el periodo neonatal, ocurre un incremento mayor de la concentración plasmática de bilirrubina no conjugada, que es liposoluble y atraviesa con más facilidad la barrera hematoencefálica.

El diagnóstico de eritroblastosis fetal sólo se confirma si se detectan aglutininas antiD en los eritrocitos del feto o en la sangre de la madre. Los eritrocitos fetales recubiertos con inmunoglobulina antiD se aglutinan al agregarle suero de Coombs. El análisis se llama **prueba de Coombs directa**. Para la detección de la aglutinina antiD en la sangre de la madre, primero debe adsorberse la aglutinina a eritrocitos "portadores". La adición subsecuente de suero de Coombs induce la aglutinación de éstos. El análisis se nombra **prueba de Coombs indirecta**.

La prevención de esta enfermedad es posible si no se permite que la madre se sensibilice a los aglutinógenos Rh durante el primer embarazo. Esto se logra al administrar una sola dosis de suero antiRh durante las primeras 72 h después del parto. Los anticuerpos antiRh destruyen con rapidez cualquier aglutinógeno Rh que pudiera ingresar a la circulación materna, e impiden que la madre desarrolle inmunidad activa contra el aglutinógeno Rh.

El tratamiento del neonato consiste en una exanguinotransfusión, en la cual la sangre hemolizada del recién nacido se extrae a través de una arteria periférica apropiada y se le transfunde sangre fresca Rh- de manera simultánea a través de una vena periférica conveniente.

Enfermedad hemolítica por incompatibilidad

ABO en el feto

Sorprende que la enfermedad hemolítica fetal por grupo ABO, que tiene un mecanismo similar al que se describe antes, sea leve. Existen por lo menos cuatro razones que explican esto: 1) la membrana del eritrocito fetal posee un número más bajo de sitios aglutinogénicos A y B; 2) las aglutininas antiA y antiB no se unen al complemento en el eritrocito fetal (hacen esto en el adulto y producen hemólisis grave en caso de incompatibilidad ABO); 3) las aglutininas antiA y antiB son sobretodo de tipo IgM, que no atraviesa la placenta; y 4) las concentraciones bajas de IgG antiA y antiB que sí logran atravesar la placenta se unen a varios tipos de células además de los eritrocitos, lo que en consecuencia limita su efecto sobre éstos.

Resumen

- La sangre se tipifica según el tipo de aglutinógenos que existe en los eritrocitos.
- Los dos sistemas de tipificación principales son el ABO y rhesus (Rh).

- Para una transfusión segura se requiere que el grupo ABO del donador y receptor sean compatibles.

Aplicación del conocimiento

25-1. Si el Sr. Lundquist necesitara una transfusión, ¿qué grupo sanguíneo podría recibir con seguridad? Explique su respuesta.

26 Plaquetas y hemostasia

Plaquetas

Las plaquetas o **trombocitos** son discos delgados biconvexos que carecen de núcleo, de 2 a 4 μm de diámetro. Se producen en la médula ósea mediante la fragmentación de células nucleadas muy grandes que se llaman **megacariocitos**. Se liberan hacia la sangre, donde tienen un promedio de vida de 10 días.

Las plaquetas cumplen por lo menos cuatro funciones. 1) Cuando el endotelio pierde continuidad, la brecha se cierra por medio de una masa de plaquetas que se nombra **trombo plaquetario** o **tapón plaquetario**. 2) Los fosfolípidos que existen en la superficie de las plaquetas desempeñan un papel esencial en la coagulación sanguínea; algunas de las reacciones clave ocurren sobre la superficie de las plaquetas. 3) Los gránulos de las plaquetas liberan varias sustancias que favorecen y antagonizan la hemostasia, a la vez que factores importantes para la cicatrización tisular. 4) Las plaquetas tienen una actividad fagocitaria débil.

Estructura plaquetaria

En frotis de sangre teñidos, las plaquetas muestran dos regiones concéntricas: una zona periférica que se denomina **hialómera** y una central que se llama **granulómera** (figura 26-1). La **hialómera** cuenta con un haz circunferencial de microtúbulos que mantienen la configuración de la plaqueta. También cuenta con las proteínas actina y miosina. Cuando la concentración de calcio intracelular se eleva, se activa la cinasa de la cadena ligera de la miosina, y ésta interactúa con los filamentos de actina para producir una contracción plaquetaria. La **granulómera** contiene un sistema de canalículos, gránulos secretorios, 1 o 2 mitocondrias, y partículas de glucógeno diseminadas. Sin embargo, la plaqueta carece de núcleo y por tanto no es capaz de sintetizar proteínas.

El **sistema canalicular de la plaqueta** es de dos tipos. El **sistema de canalículos que está conectado a la superficie** es análogo a los túbulos T de la célula del músculo esquelético. Se abre sobre la superficie de la plaqueta en varios puntos, y es la vía principal para la descarga de productos secretorios una vez que se activan las plaquetas. El **sistema tubular denso** es análogo al túbulo L de la célula del músculo

esquelético. Mantiene una concentración elevada de calcio (Ca^{2+}) en su interior. Este Ca^{2+} se libera hacia el citosol de la plaqueta cuando ésta se activa.

Los **gránulos plaquetarios** son de dos tipos: gránulos α , densos y lisosómicos. El contenido de los gránulos α y densos se secreta una vez que se activa la plaqueta; los gránulos lisosómicos se secretan cuando la partícula comienza a desintegrarse.

Los **gránulos plaquetarios α** contienen muchas sustancias, la mayor parte ya se encuentran en el plasma, y por tanto no desempeñan algún papel fisiológico. Un ejemplo es el **factor de von Willebrand (vWF)**, que es importante para la adhesión plaquetaria. De las secreciones endoteliales se obtiene una cantidad suficiente del vWF; así, la presencia o ausencia del vWF en las plaquetas no afecta la adhesión plaquetaria. Las proteínas de los gránulos α que tienen importancia son las que no existen en el plasma hasta que se secretan a partir de las plaquetas activadas, y se mencionan a continuación. 1) El **factor 4 de las plaquetas** inhibe al sistema antitrombina III-heparina. 2) La **trombospondina** se une a los receptores glucoproteicos en la superficie de la plaqueta y desencadena la agregación plaquetaria. 3) El **factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP)** y **factor de crecimiento transformador β (FCT- β)** son quimioatrayentes para leucocitos, células del músculo liso y fibroblastos. También estimulan la mitosis en esas células. De esta manera, participan en la inflamación y cicatrización de heridas (el término FCDP es inapropiado, puesto que este factor no sólo lo secretan las plaquetas sino también los monocitos, macrófagos y células endoteliales). 4) La fibronectina facilita la adhesión de las plaquetas al sitio lesionado.

Los **gránulos densos de las plaquetas** secretan difosfato de adenosina (ADP), que amplifica la activación plaquetaria. Los pacientes con trastornos hereditarios que impiden el almacenamiento de una cantidad suficiente de ADP dentro de los gránulos densos presentan trastornos hemorrágicos moderados. Los gránulos densos también secretan **serotonina**, que genera constricción en las arteriolas y favorece la hemostasia.

Integrinas plaquetarias. La plaqueta muestra en su superficie **integrinas**, que son moléculas de adhesión celular. Desde la perspectiva química, estas moléculas son glucoproteínas (GP) y son de distintos subtipos. La GP Ib se detecta en todas las plaquetas. La GP IIb-IIIa sólo se forma después de la activación de las plaquetas. La GP Ib es importante para la adhesión de las plaquetas, en tanto la GP IIb-IIIa es importante para su agregación.

Conteo plaquetario

El conteo plaquetario normal se ubica entre 150 000 y 400 000/ mm^3 de sangre. La **trombocitopenia** es la condición en la que existe una caída del conteo plaquetario por debajo de 150 000/ mm^3 de sangre. Esto provoca **púrpura**, que es un trastorno hemorrágico. Cuando la púrpura se presenta sin causa evidente, se llama **púrpura trombocitopénica primaria**. La púrpura trombocitopénica secundaria (caso en que existe una causa identificable) se presenta tras la administración de algún fármaco (p. ej., ácido acetilsalicílico), con enfermedades malignas (p. ej., leucemias, anemia aplásica e infiltración de la médula ósea) y en caso de hiperesplenismo, caso en que un bazo en extremo activo destruye las plaquetas y otras células de la sangre en cantidad mayor que la

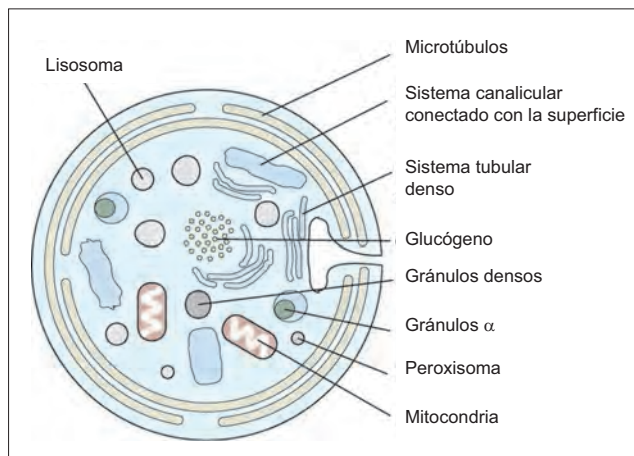


Figura 26-1. Estructura del trombocito.

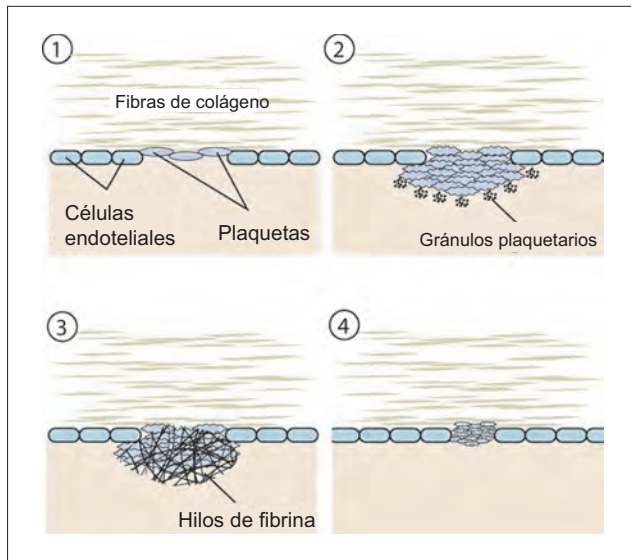


Figura 26-2. Formación del tapón plaquetario. 1) Unas cuantas plaquetas se adhieren a las fibras de colágeno que se ubican bajo el endotelio con pérdida de continuidad. 2) Varias plaquetas se agregan en el sitio, y forman un tapón plaquetario. 3) Los hilos de fibrina se depositan en el coágulo, y lo hacen resistente. 4) El trombo plaquetario se contrae y acerca los bordes del endotelio lesionado.

usual. Se presenta trombocitopenia que pone en riesgo la vida en la fiebre hemorrágica del dengue, una enfermedad viral.

La **trombocitosis** es la condición en la cual existe un incremento del conteo plaquetario arriba de 400 000/mm³ de sangre. Los individuos con trombocitosis muestran predisposición a los eventos trombóticos. Las causas frecuentes de trombocitosis son la hemorragia aguda, cirugía y trauma, en particular las fracturas óseas. La esplenectomía induce trombocitosis al reducir el número de plaquetas que se elimina de la circulación.

Hemostasia

El término **hemostasia** hace referencia a la detención del sangrado. Ocurre en tres pasos principales: constricción de los vasos sanguíneos dañados, formación del trombo hemostático (figura 26-2), y contracción y disolución del coágulo.

La **constricción del vaso dañado** reduce la velocidad de la hemorragia. A menos que el flujo de sangre se haga más lento, cualquier coágulo que se forma se expulsa. La constricción inmediata se debe sobretodo a la respuesta directa del músculo liso vascular ante la lesión. Después, la serotonina que liberan las plaquetas que se adhieren al sitio de la lesión genera una constricción adicional.

La **formación de un trombo plaquetario** detiene la hemorragia al cubrir el defecto en el endotelio. El trombo plaquetario se constituye a partir de un gran número de plaquetas, unidas en forma estrecha.

La **estabilización del trombo plaquetario** se presenta a través de la formación de hilos de fibrina que se entrecruzan en su interior. Esto implica la conversión enzimática de la proteína plasmática fibrinógeno en fibrina, mediante un proceso elaborado que se conoce como coagulación o formación del coágulo. Los hilos de fibrina se unen a las integrinas ubicadas en las plaquetas y las anclan juntas, para formar un trombo o coágulo.

La **retracción del coágulo** (reducción de su tamaño) tira de los bordes de la herida para acercarlos, lo que facilita su cicatrización. La retracción del coágulo se debe a la contracción de las plaquetas. Las integrinas también se requieren para la retracción del coágulo debido a que anclan las plaquetas a los hilos de fibrina.

La **fibrinólisis** (disolución del coágulo) se requiere para restaurar el flujo sanguíneo normal hacia el tejido cicatrizado. La fibrinólisis se produce por una sustancia que se nombra **plasmina**, que degrada a la fibrina por vía enzimática. La plasmina se forma a partir del plasminógeno, por efecto del **activador tisular del plasminógeno (t-PA, por sus siglas en inglés)** que secretan las células endoteliales. Los coágulos recién formados, que son ricos en plaquetas, son menos susceptibles a la fibrinólisis que los coágulos antiguos. Esto se debe a que las plaquetas liberan el **inhibidor del activador del plasminógeno**. Esto asegura que los coágulos se degraden sólo después que transcurre tiempo suficiente para permitir la cicatrización del tejido.

Formación del tapón plaquetario

La formación del tapón plaquetario inicia cuando las plaquetas entran en contacto con las fibras de colágeno subendoteliales (fibras de colágeno que se ubican bajo el endotelio de los vasos sanguíneos) que se exponen como resultado de una lesión (figura 26-3). El tapón plaquetario se forma en cuatro fases: adhesión plaquetaria, activación plaquetaria, agregación plaquetaria y contracción plaquetaria.

La **adhesión plaquetaria** requiere la presencia del vWF, una glucoproteína que secretan las células del endotelio vascular y se encuentra en el plasma (figura 26-3A). Cuando el endotelio se interrumpe (figura 26-3B), el vWF circulante se une a las fibras de colágeno subendoteliales expuestas. Al unirse al colágeno, el vWF se modifica de tal manera que adquiere capacidad para unirse a la GP Ib que se ubica en la superficie de las plaquetas. De esa manera, el vWF ancla a la plaqueta al colágeno subendotelial.

La **activación plaquetaria** hace referencia al incremento de la concentración intracelular de Ca²⁺ que se presenta dentro de la plaqueta una vez que ésta se ancla al colágeno a través del vWF (figura 26-3B). El contacto con colágeno activa mecanismos hormonales del grupo II-C (véase capítulo 75) dentro de la plaqueta. El inositol trifosfato (IP₃, segundo mensajero de las hormonas del grupo II-C) que se sintetiza desencadena la liberación de Ca²⁺ del sistema tubular denso de las plaquetas hacia el citosol. Las plaquetas activadas se contraen (por efecto de la activación de la interacción actina-miosina), forman pseudópodos (por medio de la reorganización de los microtúbulos), descargan sus gránulos (como resultado de la exocitosis mediada por Ca²⁺) y desarrollan otro tipo de integrina en su superficie, que se llama GP IIb-IIIa (figura 26-3C).

La elevación de Ca²⁺ durante la activación de la plaqueta también induce la síntesis del tromboxano A₂ al interior de esa estructura (figura 26-4). El tromboxano A₂ induce una elevación adicional de Ca²⁺ en el citosol. De esa manera, se produce un ciclo de retroalimentación positiva de activación plaquetaria. El ADP que secretan los gránulos densos contribuye a la activación de las plaquetas al inducir al tromboxano A₂.

Agregación plaquetaria. La GP IIb-IIIa en la superficie de la plaqueta se une a la **trombospondina** (figura 26-3D), una proteína de adhesión que secreta el trombocito. La GP IIb-IIIa también se une al fibrinógeno que existe en el plasma. La agregación plaquetaria se presenta por efecto de la formación de puentes cruzados entre la trombospondina y el fibrinógeno (figura 26-3E).

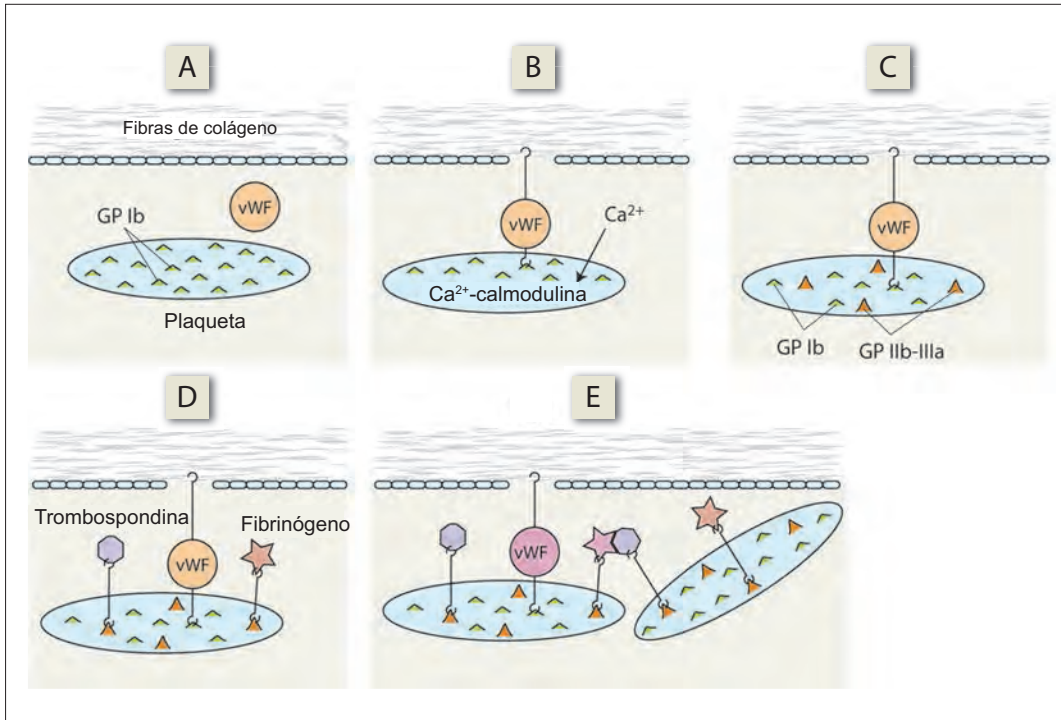


Figura 26-3. Imagen esquemática de la adhesión y agregación plaquetarias (véase texto). GP, glucoproteína plaquetaria; vWF, factor de von Willebrand.

Coagulación sanguínea

La coagulación de la sangre se desencadena a través de un sistema en cascada en el cual un factor activado excita a su vez a otro. La cascada concluye con la formación de la fibrina. Los factores de coagulación se enlistan en el cuadro 26-1.

El proceso de coagulación se desencadena por medio de dos mecanismos distintos, el extrínseco e intrínseco (figura 26-5). Las dos vías convergen pronto en una vía común, que comienza con la activación del factor IX y termina con la formación de los hilos de fibrina.

La vía extrínseca se inicia por la acción del **factor tisular**,

una glucoproteína que liberan los tejidos lesionados. La vía intrínseca se desencadena a partir del contacto de las plaquetas con superficies con cargas negativas, como el cristal. Se denomina "intrínseca" debido a que todos los factores que requiere esta vía se encuentran en el plasma. Se piensa que es por medio de la vía intrínseca que la sangre coagula cuando se permite que permanezca en un tubo de ensayo de vidrio. Los vasos sanguíneos lesionados también pueden activar a la vía intrínseca debido a que la lesión expone a las fibras de colágeno de la pared vascular. El colágeno provee la superficie negativa que pone en marcha a la vía intrínseca.

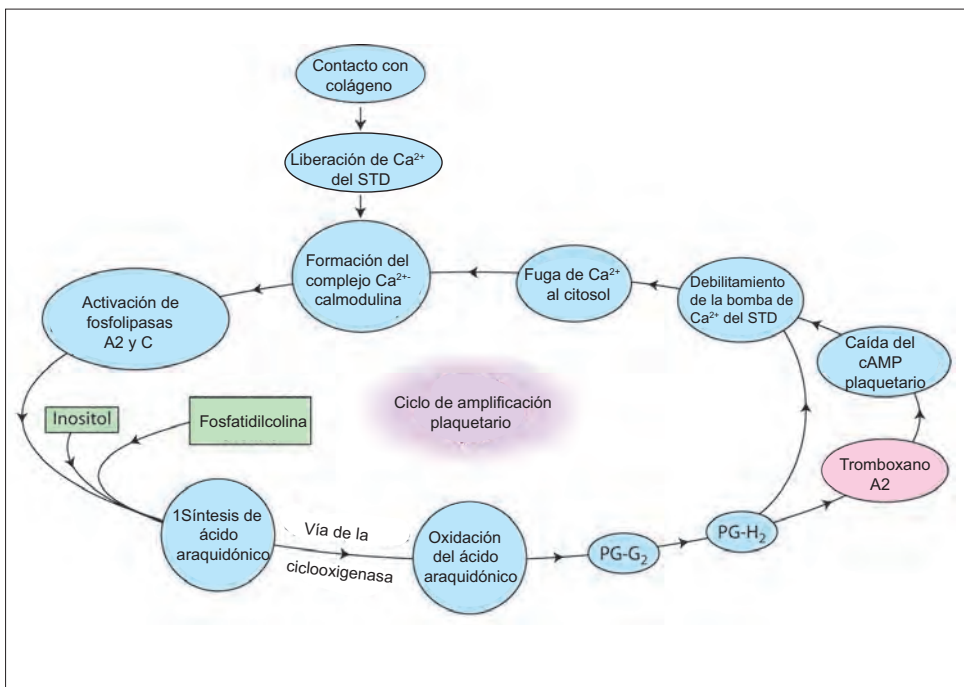


Figura 26-4. Ciclo de amplificación de la activación plaquetaria. Véase también la figura 26-2. STD, sistema tubular denso; PG, prostaglandina; cAMP, monofosfato cíclico de adenosina.

Cuadro 26-1 Factores de la coagulación

I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina
IV	Iones de calcio
V	Factor lábil
VI	Se eliminó; antes se denominaba acelerina
VII	Factor estable; llamado antes preacelerina
VIII	Globulina antihemofílica
IX	Factor Christmas
X	Factor Stuart-Prower
XI	Antecedente plasmático de tromboplastina
XII	Factor Hageman
XIII	Factor estabilizador de fibrina (factor Laki-Lorand)
HMWK	Cininógeno de alto peso molecular
Pre-K	Precalicerina
Ka	Calicerina
PPL	Fosfolípidos plaquetarios

La **activación de la vía intrínseca** requiere de cuatro factores de activación de contacto: factor XII, factor XI, precalicerina y cininógeno de alto peso molecular (CAPM). El factor XII se activa en XIIa cuando entra en contacto con una superficie con carga negativa. El factor XIIa a su vez activa al factor XI en XIa. La formación del factor XIIa se potencia en gran medida mediante la activación por retroalimentación a partir de la precalicerina (figura 26-6): el factor XIIa activa a la precalicerina y la

convierte en calicerina, que a su vez activa una mayor cantidad de factor XII en XIIa.

El CAPM es responsable de atraer a la precalicerina y al factor IX (ambos se encuentran unidos al CAPM en el plasma) hacia el sitio de reacción con el factor XII. Esto es posible puesto que el CAPM, al igual que el factor XII, es atraído hacia la superficie con carga negativa, que proveen el sitio de reacción.

La **activación de la vía extrínseca** tiene lugar cuando el factor tisular (FT), una glucoproteína, se libera a partir de los fibroblastos y las células del músculo liso de la pared del vaso sanguíneo. El FT funge como cofactor tanto del factor VII como del VIIIa. La unión del FT con el factor VII o VIIIa debe ocurrir en presencia de los fosfolípidos de la membrana. De esta manera, la reacción se presenta en particular en los fibroblastos de la pared del vaso sanguíneo, y la membrana celular del fibroblasto provee los fosfolípidos necesarios para que ocurra.

Cuando el FT se une al factor VII, promueve su activación en VIIa. Cuando el FT se une al factor VIIIa, el complejo FT-VIIIa cataliza la activación del factor IX (figura 26-5) y, aunque con debilidad, la del factor X.

La **activación de los factores VII, VIII y V** (figura 26-6) no tiene lugar durante la evolución regular de la cascada. El factor VII se activa por efecto de varios factores, entre los cuales los más importantes son el FT y el factor IXa. También lo activa el factor VIIIa (autoactivación). Los factores V y VIII se activan sólo mediante un efecto de retroalimentación. En la cascada de coagulación, la activación del factor VIII y V se presenta antes de que se active el factor X y mucho antes de que se forme la trombina. Sin embargo, para la activación de los factores V y VIII se requieren factor Xa y trombina. Al inicio, es

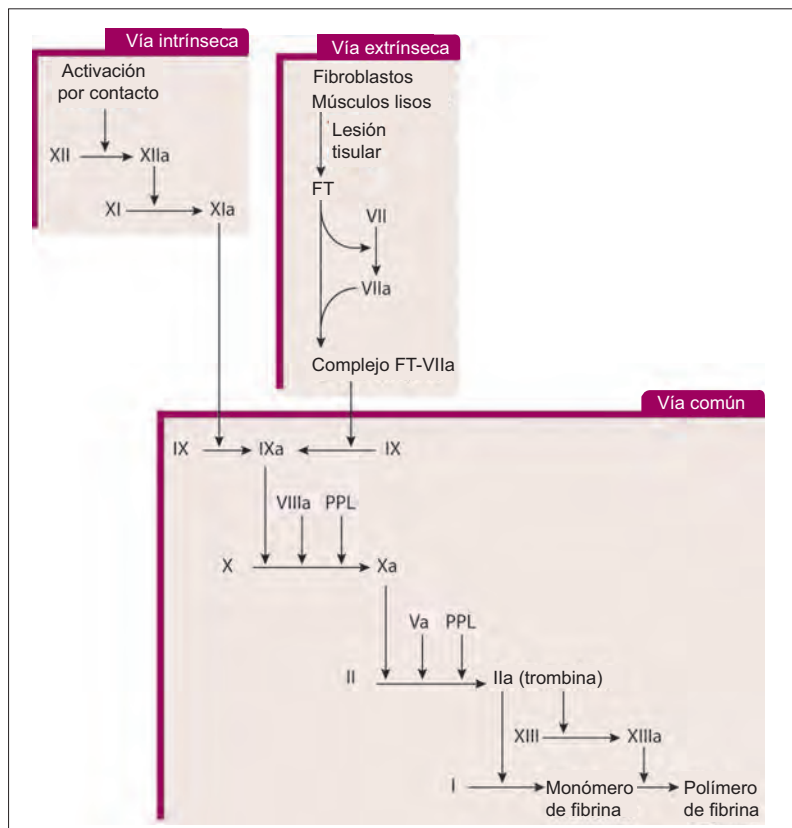


Figura 26-5. Cascada de la coagulación. Todos los pasos requieren iones de calcio (no se muestran). FT, factor tisular; PPL, fosfolípidos plaquetarios (existentes en la superficie de la plaqueta).

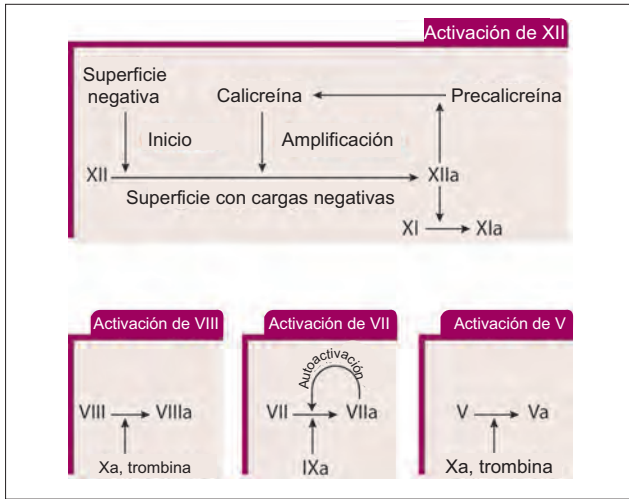


Figura 26-6. Activación de los factores XII, VIII, VII y V.

posible que sólo existan trazas del factor Xa y trombina para la activación de los factores V y VIII; sin embargo, al tiempo que procede la coagulación se genera una cantidad cada vez mayor de factor Xa y trombina, disponibles para activar los factores V y VIII.

Para la **activación del factor X** se requieren fosfolípidos plaquetarios (PPL, por sus siglas en inglés); por tanto, ocurre en la superficie de las plaquetas. En la superficie de la plaqueta se forma un complejo de factores X, IXa, VIIIa, PPL y iones de calcio (complejo X-IXa-VIIIa-PPL-Ca²⁺), que se llama **tenasa** (figura 26-7A), y genera la transformación del factor X en Xa.

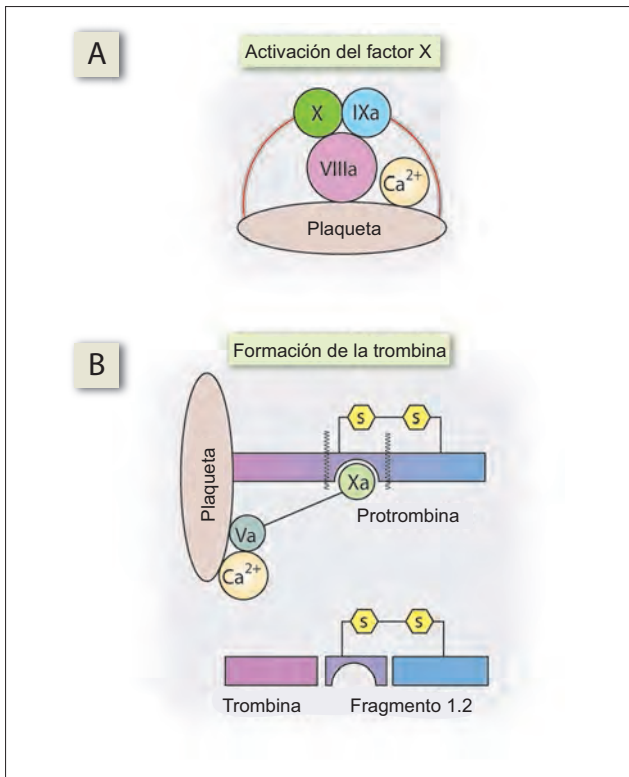


Figura 26-7. A) Complejo IXa-VIIIa-PPL-Ca²⁺ (tenasa), que activa al factor X y lo convierte en Xa. B) Complejo Xa-Va-PPL-Ca²⁺, que escinde a la protrombina y forma trombina.

De igual forma, para la **formación de la trombina** se requieren PPL, por lo que ocurre en la superficie de la plaqueta. La trombina se escinde de la molécula de protrombina por efecto del complejo Xa-Va-PPL-Ca²⁺ que se une a la protrombina (figura 26-7B). El factor Xa corta a la molécula de protrombina en dos sitios, para formar trombina y un fragmento residual que se llama **fragmento 1.2**. En los estados en que existe hipercoagulabilidad, el fragmento 1.2 sirve como un marcador útil de la formación excesiva de trombina.

Formación de monómeros de fibrina. Los monómeros de fibrina se forman a partir del fibrinógeno y por la acción de la trombina. La molécula de fibrinógeno está constituida por tres pares de cadenas que no son idénticas: las cadenas A α , B β y γ (figura 26-8). Las tres cadenas se encuentran dispuestas en forma simétrica con sus grupos NH₂ unidos mediante puentes disulfuro para formar un nódulo central (nudo disulfuro). La trombina escinde segmentos cortos de los extremos terminales NH₂ de las cadenas A α y B β para formar el monómero de fibrina.

Polimerización de los monómeros de fibrina. Los monómeros de fibrina se polimerizan al inicio mediante la formación de enlaces no covalentes, para constituir tiras de fibrina. Los enlaces se forman tanto en un extremo y otro (entre los nódulos distales), como lado a lado (entre el nódulo central y nódulo distal). En el nódulo central, los enlaces se forman en los sitios activos que se configuran tras el desprendimiento de los grupos NH₂ de las cadenas A α y B β (figura 26-9).

Estabilización de los polímeros de fibrina. Los polímeros de fibrina se constituyen por la formación de enlaces no covalentes entre los monómeros de fibrina, y por tanto son débiles desde la perspectiva mecánica. Se fortalecen y hacen más resistentes a la fibrinólisis por efecto del factor XIIIa, que polimeriza a la fibrina al catalizar la formación de enlaces peptídicos entre los monómeros de fibrina (figura 26-9).

La trombina escinde al factor XIII para obtener su forma activa XIIIa. Después de la activación, el factor XIII sufre un cambio de conformación, de manera tal que sus moléculas

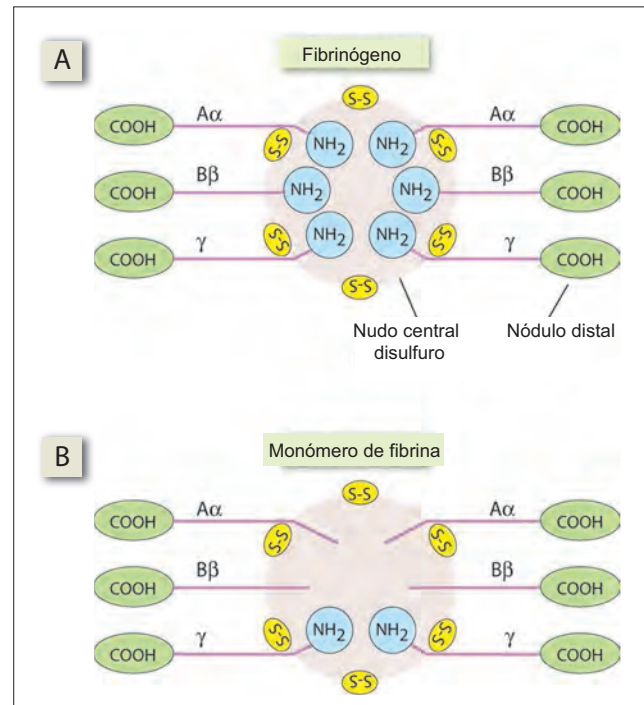


Figura 26-8. Estructura A) del fibrinógeno y B) del monómero de fibrina.

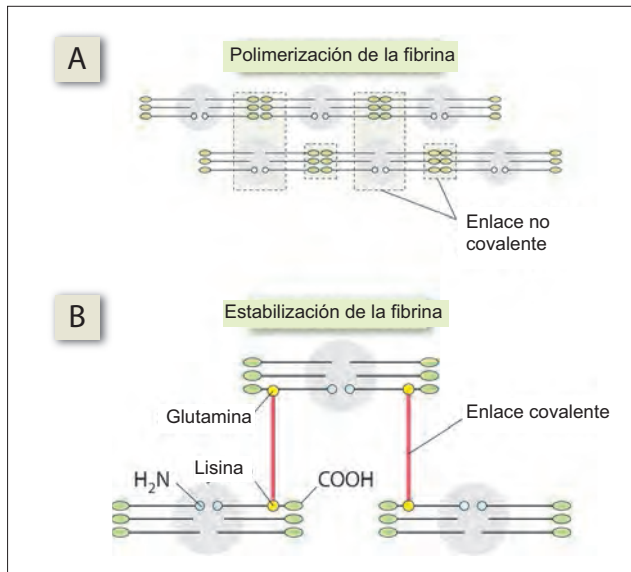


Figura 26-9. A) Polimerización de las moléculas de fibrina mediante la formación de enlaces no covalentes. B) Estabilización de la fibrina por efecto del factor XIII. Aquí se muestran los enlaces peptídicos que se establecen entre los residuos de glutamina y lisina de las cadenas γ de los monómeros de fibrina.

las de cisteína quedan expuestas en la superficie. Son estas moléculas de cisteína las que catalizan la formación de enlaces peptídicos entre los monómeros de fibrina.

Papel del factor IV. El calcio es necesario en todos los pasos de la cascada de coagulación. La hipocalcemia clínica no altera la coagulación, para lo cual sería necesario que el Ca^{2+} cayera hasta concentraciones muy bajas. Mucho antes de que el Ca^{2+} plasmático pueda alcanzar estos niveles se presenta la muerte, secundaria a la tetania hipocalcémica.

Resumen

- Las plaquetas son fragmentos pequeños de células hemáticas que se forman en la médula ósea y desempeñan un papel importante en la coagulación de la sangre.
- La hemostasia implica varias respuestas del vaso sanguíneo dañado, las plaquetas y formación de la fibrina.
- La cascada de la coagulación implica la interacción de gran número de factores específicos que se encuentran en la sangre.

Aplicación del conocimiento

26-1. Los pacientes con anemia perniciosa, como el Sr. Lundquist, de ordinario también exhiben trombocitopenia (reducción del número de plaquetas). ¿Cómo podría esta condición afectar la coagulación de la sangre del Sr. Lundquist? ¿Cuál sería el mecanismo por el que ocurriría tal fenómeno?.

27 Equilibrio hemostático

Mecanismos antihemostáticos

La tendencia de la sangre a la coagulación se equilibra *in vivo* mediante mecanismos endógenos antihemostáticos (figura 27-1), que impiden que se formen coágulos dentro de los vasos sanguíneos y disuelven cualquiera que se desarrolle. Además, existen mecanismos antihemostáticos endógenos que se explotan con fines terapéuticos.

Modelos generales: equilibrio de fuerzas

La mayor parte de los fenómenos fisiológicos muestra este tipo de equilibrio de fuerzas, en el que existen factores múltiples que facilitan o inhiben un proceso específico. Suele ser fácil determinar la consecuencia de modificar un solo factor, pero es más difícil predecir el resultado cuando se alteran varios factores.

Factores que inhiben la agregación plaquetaria

Por lo general, existe un equilibrio delicado entre el tromboxano A_2 , que promueve la agregación plaquetaria, y la prostaciclina (PGI_2), que la inhibe. El tromboxano A_2 se sintetiza en las plaquetas; la PGI_2 se forma en las células endoteliales. Ambas sustancias se producen por medio de la vía de la ciclooxigenasa, por la oxidación del ácido araquidónico (figura 27-2). La PGI_2 estimula a la ciclasa del adenilato de la membrana e incrementa las concentraciones de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) dentro de las plaquetas. El cAMP estimula a la adenosintrifosfatasa (ATPasa) del calcio (Ca^{2+}) y con ello incrementa el bombeo de este ion hacia el sistema tubular denso dentro de la plaqueta, lo que tiene por consecuencia la disminución de su concentración en el citosol. Así, la PGI_2 impide la activación plaquetaria; el tromboxano A_2 reduce los niveles de cAMP en las plaquetas, y genera el efecto opuesto.

El ácido acetilsalicílico inhibe en forma irreversible (por el resto de la vida de la plaqueta) la vía de la ciclooxigenasa para la oxidación del ácido araquidónico. Al interrumpir el ciclo de amplificación de la activación plaquetaria (véase figura 26-4), el ácido acetilsalicílico reduce al mínimo la activación y la agregación plaquetarias. Esto hace que este fármaco sea valioso para la prevención de la trombosis. El ácido acetilsalicílico también inhibe la oxidación del ácido araquidónico en las células endoteliales, con lo que disminuye la secreción de PGI_2 . Sin embargo, el efecto es más débil en comparación. La ingestión de ciertos aceites de pescado prolonga el tiempo de sangrado: ciertos ácidos grasos que se encuentran en los aceites de pescado reducen la liberación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, y con ello limitan la síntesis del tromboxano A_2 .

Factores que inhiben la coagulación

Vía metabólica de la proteína C. Tres factores proteicos (la proteína C, trombomodulina y proteína S) constituyen una vía de retroalimentación negativa importante que mantiene bajo control la coagulación (figura 27-3). La **proteína C** se activa por efecto de los factores Xa y trombina. La proteína C activada inactiva a los factores VIIIa y Va, que son los dos elementos clave para la formación de la trombina y el factor Xa. Para su inactivación se requiere la presencia de dos cofactores, la **proteína S** y **trombomodulina**. La proteína S y C se encuentran en el plasma. La trombomodulina es una proteína que se encuentra en el endotelio vascular.

Sistema antitrombina-heparina. La **antitrombina III** se encuentra en el plasma y el endotelio vascular. Inactiva varios factores de la coagulación, entre ellos la trombina. El **sulfato de heparina** sólo se encuentra en el endotelio vascular. Inhibe tanto la producción de trombina (a partir de la protrombina) y la acción de la trombina (sobre el fibrinógeno). La heparina potencia la antitrombina III.

Anticoagulantes exógenos. En el organismo vivo, una concentración plasmática baja de Ca^{2+} capaz de alterar la

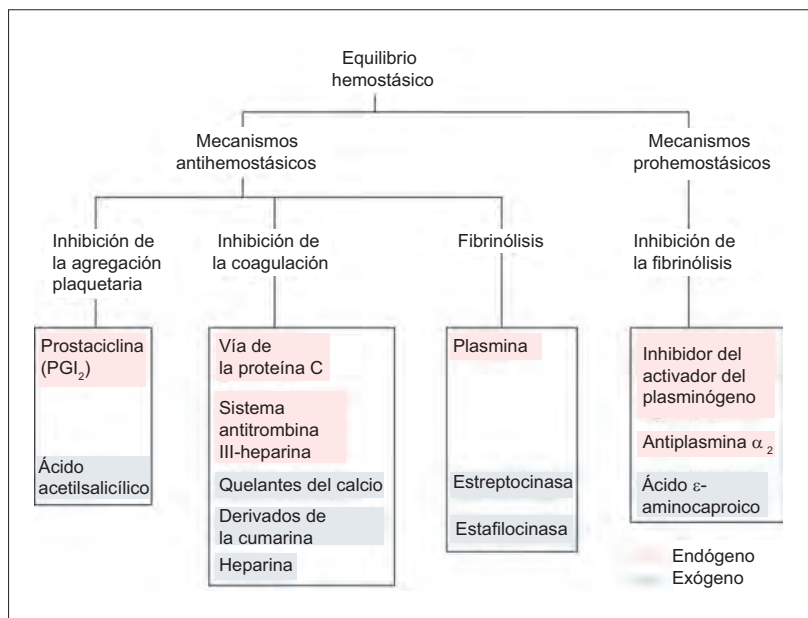


Figura 27-1. Mecanismos antihemostáticos y prohemostáticos.

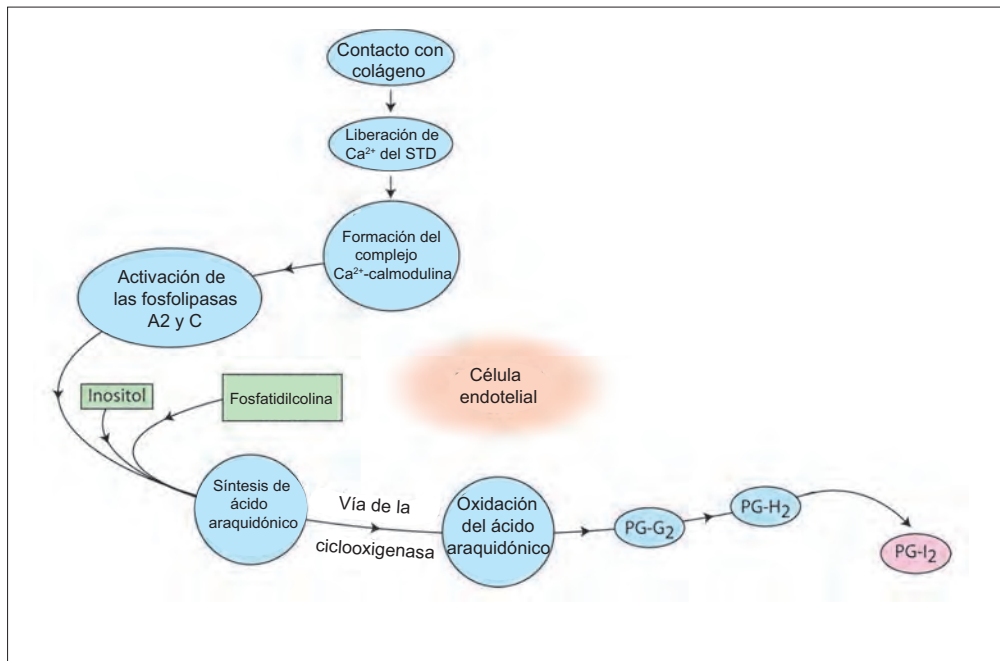


Figura 27-2. Síntesis de prostaciclina en las células endoteliales. Compárese con la figura 26-4. STD, sistema tubular denso; PG, prostaglandina.

coagulación sanguínea es incompatible con la vida. Sin embargo, la coagulación se puede prevenir *in vitro* si se elimina Ca^{2+} de la sangre mediante la adición de sustancias como los oxalatos, que forman sales insolubles con Ca^{2+} , o con el uso de agentes quelantes de Ca^{2+} .

Los derivados de la cumarina, como el **dicumarol** y **warfarina**, son anticoagulantes efectivos. Estos compuestos

inhiben la reducción de la vitamina K en su forma activa, la vitamina KH_2 , lo que altera la síntesis de los factores II, VII, IX y X (factores de la coagulación dependientes de vitamina K, véase más adelante). Sin embargo, los derivados de la cumarina no se administran cuando es necesario revertir con rapidez el efecto anticoagulante. Una situación de este tipo surge, por ejemplo, durante la diálisis sanguínea, cuando la sangre que se extrae a través de un vaso del paciente debe tratarse con un anticoagulante antes de pasar por la máquina de diálisis, y el anticoagulante debe neutralizarse con rapidez antes de reinfundir la sangre al paciente. La heparina es el anticoagulante de elección en estos casos, debido a que su efecto se neutraliza con rapidez con **protamina**, una proteína que es una base fuerte, que constituye un complejo irreversible con la heparina.

Factores que producen fibrinólisis

La **plasmina** (fibrinolisisina) es el factor fibrinolítico principal. Se sintetiza a partir de una glucoproteína circulante que se nombra plasminógeno. La plasmina lisa tanto a la fibrina como el fibrinógeno. Los activadores exógenos de la plasmina incluyen a las enzimas bacterianas **estreptocinasa** y **estafilocinasa**. Éstas se utilizan en el tratamiento del infarto del miocardio en fase temprana, para disolver los coágulos dentro de las arterias coronarias.

El activador endógeno principal de la plasmina es el **activador tisular del plasminógeno (t-PA)**, que existe en las células endoteliales. En su ausencia ocurre una deposición espontánea extensa de fibrina. También se presentan defectos del crecimiento y fertilidad, puesto que la plasmina no sólo lisa los coágulos sino también participa en la motilidad celular y ovulación.

La **adrenalina** estimula a las células endoteliales para secretar t-PA. En el caso de las muertes violentas, se libera gran cantidad de adrenalina hacia la sangre. La adrenalina produce una liberación rápida de t-PA partir de las células endoteliales e induce fibrinólisis masiva. Es por ello que en la sangre permanece fluida y no coagula incluso después de la muerte, una observación con relevancia forense. La eficiencia catalítica del t-PA se incrementa varios cientos de veces cuando se une a la fibrina. Esto constituye un ejemplo de autoinactivación, en que la fibrina desencadena en

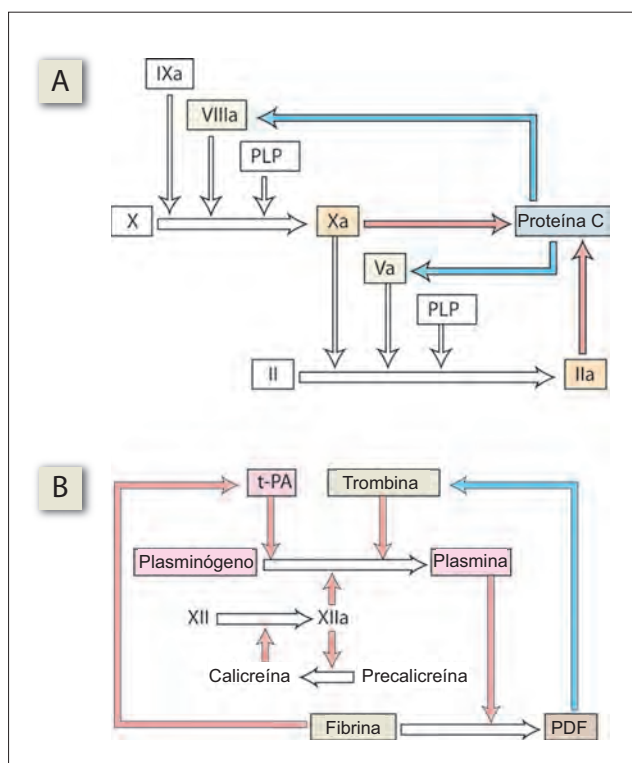


Figura 27-3. A) Vía de la proteína C para la inhibición de la coagulación. B) Activación del plasminógeno. PDF, productos de la degradación de la fibrina; PLP, piridoxal fosfato; t-PA, activador tisular del plasminógeno. Rojo = estimulación; azul = inhibición.

forma indirecta su propia degradación. El t-PA del humano se produce mediante técnicas de DNA recombinante y se encuentra disponible para uso clínico. Lisa los coágulos dentro de las arterias coronarias si se administra a los pacientes con rapidez después del inicio de un infarto del miocardio.

Otro activador de la plasmina es la trombina. Sin embargo, los productos de la degradación del fibrinógeno inhiben la actividad de la trombina. Por tanto existe una retroalimentación negativa que controla la generación de plasmina. La plasmina también se activa por efecto de la calicreína y el factor XIIa (figura 27-3). Es interesante señalar que la fibrinólisis se inicia por medio de los mismos factores que desencadenan la coagulación (calicreína y factor XIIa) o que participan en las fases finales de la coagulación (trombina, fibrinógeno).

Mecanismos prohemostáticos

Inhibidores de la fibrinólisis

Los inhibidores exógenos de la fibrinólisis incluyen a fármacos como el ácido ϵ -aminocaproico. En ocasiones, los dentistas lo aplican por vía tópica después de la extracción de piezas dentales.

Entre los inhibidores endógenos de la fibrinólisis se encuentran los inhibidores del activador del plasminógeno, que impiden la activación de la plasmina, así como la antiplasmina α_2 , que causa inhibición directa de la plasmina. Durante la coagulación, los hilos de fibrina se unen a los activadores del plasminógeno, como el t-PA, y también a los inhibidores del activador del plasminógeno, como la antiplasmina α_2 . De ahí que existan sustancias fibrinolíticas y antifibrinolíticas dentro del trombo.

Trastornos hemorrágicos

Los trastornos hemorrágicos son de tres tipos: trastornos vasculares secundarios a incremento de la fragilidad capilar, trastornos de las plaquetas que desencadenan una formación inadecuada de trombos plaquetarios, y trastornos de la coagulación (figura 27-4), que se deben a la debilidad del tapón plaquetario.

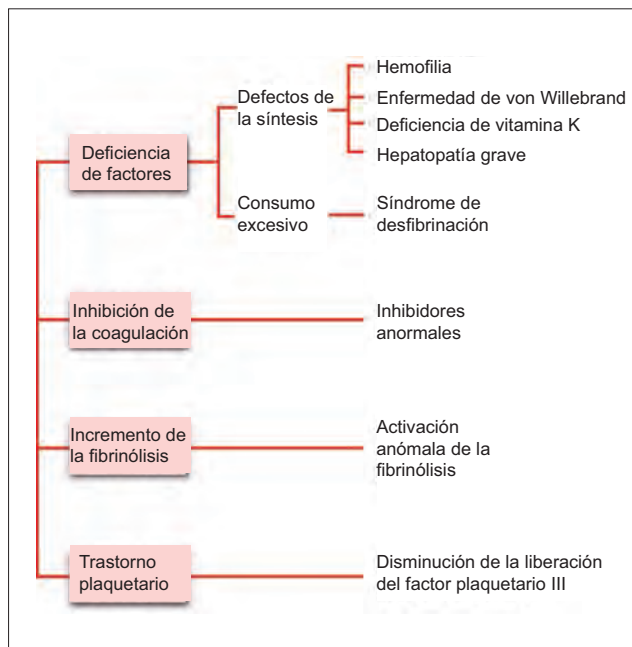


Figura 27-4. Tipos de trastornos de la coagulación.

Las características de la hemorragia secundaria a alteraciones vasculares y plaquetarias son similares. Suelen inducir sangrado espontáneo, y generan la formación de máculas violáceas en la piel o las membranas mucosas. La condición se denomina **púrpura**. El término púrpura deriva de la coloración púrpura de las lesiones hemorrágicas. Los trastornos de la coagulación no inducen púrpura. La hemorragia espontánea que se presenta en los trastornos graves de la coagulación, afecta a las articulaciones y músculos. En la mayor parte de los casos ocurre después de alguna lesión y no se detiene con facilidad. Si bien las características del sangrado proveen alguna clave con relación en su etiología (trastornos vasculares, plaquetarios o de la coagulación), se requieren estudios para confirmar el diagnóstico definitivo.

Pruebas para el diagnóstico de trastornos vasculares y plaquetarios

La **prueba del torniquete** es positiva en la mayor parte de los casos de trombocitopenia. Se lleva a cabo mediante la colocación del manguito del esfigmomanómetro en torno al brazo, y la elevación de la presión hasta alcanzar la cifra intermedia entre las presiones arterial y venosa. La idea es permitir el flujo arterial, pero obstruir el retorno venoso con el objetivo de incrementar en forma intensa la presión hidrostática capilar distal al manguito. La presión se mantiene elevada durante 5 min. Una vez que el manguito se desinfla y desaparece la congestión, se cuenta el número de petequias en la fosa cubital. Si existen más de 20 petequias en un área de 3 cm de diámetro, la prueba es positiva y sugiere trombocitopenia.

El **tiempo de sangrado** se calcula mediante la realización de una punción de profundidad controlada en el dedo o el lóbulo auricular, y limpiando la sangre que fluye a intervalos regulares. El tiempo normal de sangrado es de entre 2 y 6 min. El tiempo de sangrado se prolonga en la trombocitopenia.

El **retracción del coágulo**. Se extrae sangre fresca en un tubo de ensayo y se incuba en baño María a 37 °C. La retracción del coágulo se identifica por el desprendimiento de sus bordes de las paredes del tubo. De ordinario, la retracción del coágulo debe iniciar en 1 h y completarse en 24 h. De igual manera, el volumen de suero remanente una vez que se completa la retracción del coágulo se aproxima a la mitad del volumen de sangre. El tiempo de retracción del coágulo se prolonga en la trombocitopenia.

Pruebas para el diagnóstico de los trastornos de la coagulación

Si bien se requiere fosfolípido plaquetario para la coagulación, el tiempo que ésta toma no se modifica en la trombocitopenia moderada. Ésta es la razón por la cual el conteo plaquetario no se considera una prueba para el diagnóstico del trastorno de coagulación. Sin embargo, el tiempo de coagulación puede afectarse en la trombocitopenia intensa.

El **tiempo de coagulación de la sangre entera** pone a prueba las vías intrínseca y común. Corresponde al tiempo que se necesita para que la sangre se coagule de manera espontánea dentro de un tubo de ensayo de vidrio. El tiempo normal de coagulación es de entre 5 y 11 min. La prueba no es sensible: el tiempo de coagulación se prolonga sólo en los trastornos graves de la coagulación. Sin embargo, sigue siendo una prueba útil y simple para controlar la dosis de heparina durante la terapia anticoagulante.

El **tiempo parcial de tromboplastina (TPT)** evalúa las vías intrínseca y común de la coagulación. En esta prueba, la vía intrínseca de la coagulación se activa al incubar el plasma con kaolina, un factor de contacto en presencia de Ca^{2+} y un sustituto de los lípidos plaquetarios. De ordinario, el plasma se coagula en el transcurso de 45 seg. Si el tiempo de coagulación se prolonga más de 10 seg, el resultado se considera anormal.

El **tiempo de protrombina (TP)** evalúa las vías extrínseca y común de la coagulación. En esta prueba se activa a la vía extrínseca de la coagulación al incubar el plasma con factor tisular (factor III) y Ca^{2+} . Debido a que el tiempo que esto requiere varía de acuerdo con el tipo de factor tisular que se utiliza, la prueba siempre se realiza de manera simultánea en el plasma del paciente y en una muestra de plasma normal. Toda vez que el factor tisular de distintas fuentes varía, es frecuente que se calcule el índice normalizado internacional (INR), $\text{INR} = (\text{TP paciente}/\text{TP normal})^X$, donde X constituye una medida de la actividad del factor tisular que se usa. Los valores del INR cercanos a uno son normales.

El **tiempo de protrombina** permite estimar la concentración del fibrinógeno en el plasma, por lo que valora la vía común. Corresponde al tiempo que requiere el plasma para coagularse tras la adición de trombina. Con una solución estandarizada de trombina, el plasma se coagula en 15 seg. Una prolongación de 18 seg o más se considera anormal.

La **prueba de generación de tromboplastina (PGT)** es una prueba que analiza la vía intrínseca. Se lleva a cabo en dos fases. En la fase I, se produce tromboplastina a partir de la reacción conjunta de los factores XII, XI, IX, VIII, V, los fosfolípidos plaquetarios y Ca^{2+} . La fase II estima la cantidad de tromboplastina que se forma en la fase I mediante su adición a un plasma normal (que contiene protrombina y fibrinógeno), y la cuantificación del tiempo que se requiere para la formación de fibrina.

Trastornos plaquetarios

La hemorragia secundaria a la reducción del conteo plaquetario se llama **púrpura trombocitopénica**. Los trastornos hemorrágicos también pueden deberse a defectos de la adhesión o agregación plaquetarias. La adhesión plaquetaria se altera en la enfermedad de von Willebrand, en la cual existe deficiencia del vWF. La enfermedad de von Willebrand también se relaciona con coagulación deficiente. La agregación plaquetaria se altera en la **trombastenia**, un trastorno hereditario raro en el que no se forman los receptores GP IIb-IIIa tras la activación plaquetaria (cuadro 27-1).

Trastornos vasculares

Los trastornos hemorrágicos secundarios a alteraciones vasculares se denominan con frecuencia **púrpura no trombocitopénica**. Si se habla en forma estricta, el concepto no trombocitopénica también incluye las alteraciones funcionales de las plaquetas, como la trombastenia. Sin embargo, debido a que se trata de condiciones infrecuentes, suele hacer referencia a los trastornos vasculares. Dos etiologías vasculares bien conocidas del sangrado son el **escorbuto** (véase cuadro 66-2), que induce una incapacidad para la formación del colágeno que se relaciona con alteración de la síntesis de hidroxiprolina, y el **síndrome de Cushing**, que genera pérdida de los tejidos perivasculares de soporte. Otras causas son las infecciones graves, fármacos y púrpura senil (secundaria a la atrofia del colágeno en los ancianos).

Trastornos de la coagulación

La **hemofilia** se debe a una deficiencia congénita del factor VIII (hemofilia A o hemofilia clásica) o del factor IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas). La hemofilia A es tres veces más frecuente que la B, y se presenta en 1 de cada 10 000 neonatos varones. La hemofilia se hereda como un trastorno ligado al sexo (con el cromosoma X), casi siempre transmitida por mujeres que no presentan sintomatología. Para manifestar un cuadro franco de hemofilia, la mujer debe ser homocigótica para el gen de la hemofilia. Las mujeres heterocigóticas portadoras del gen de la hemo-

filia suelen sintetizar factor VIII suficiente para tener una hemostasia normal.

La hemofilia se caracteriza por el sangrado al interior de los tejidos blandos, músculos y articulaciones que soportan el peso. Son frecuentes la hematuria y rinorragia. Un sangrado hemofílico es capaz de inducir la formación de colecciones grandes de sangre con coagulación parcial, que ejercen presión sobre los tejidos adyacentes. A pesar de la hemorragia frecuente, la anemia grave por deficiencia de hierro es rara en los pacientes con hemofilia pues la mayor parte de la pérdida hemática es interna, y el hierro que se libera se recicla.

La prolongación del TPT es característica en la hemofilia. Ésta se maneja con concentrados del factor VIII. En la hemofilia se ha utilizado el ácido ϵ -aminocaproico, en especial durante las extracciones dentales. Es un fármaco antifibrinolítico potente que inhibe los activadores del plasminógeno que existen en las secreciones orales, y estabiliza la formación del coágulo en el tejido bucal.

En la **enfermedad de von Willebrand** los pacientes sangran en exceso por efecto de una deficiencia congénita del vWF. Su incidencia se aproxima a 1 por 1 000 personas, y si se consideran también los casos subclínicos puede alcanzar una cifra hasta de 1 por 100. Además de promover la adherencia plaquetaria, el vWF funge como una proteína portadora del factor VIII en el plasma, y prolonga su vida media plasmática. En ausencia del vWF, el factor VIII no puede mantenerse en concentraciones adecuadas en el plasma. Es frecuente la administración de un análogo de la vasopresina, la **desamino-arginina-vasopresina**, a estos pacientes justo antes de una cirugía, para inducir a las células endoteliales a liberar a sus reservas del vWF.

Deficiencia de vitamina K. La vitamina K se obtiene en parte de los alimentos, en especial de los vegetales de hojas verdes (como vitamina K_1 o **fitoquinona**), y en parte de la flora bacteriana intestinal, que sintetiza la vitamina (como **menaquinona**). Cuando existe deficiencia de una fuente, la otra compensa. La vitamina K_1 de la dieta es liposoluble y para su absorción se requieren sales biliares. La vitamina bacteriana menaquinona es hidrosoluble y se absorbe incluso en ausencia de bilis.

La variante de la vitamina K con actividad fisiológica es la vitamina KH_2 (hidroquinona reducida). En el hígado, la vitamina K se reduce para constituir vitamina KH_2 . Los hepatocitos almacenan una reserva de vitamina K suficiente para un mes; por esta razón, el consumo dietético inadecuado no es una causa frecuente de deficiencia de vitamina K. Existen tres causas principales de deficiencia de esta vitamina. 1) Los **antibióticos** eliminan a las bacterias intestinales y reducen la síntesis de menaquinona. 2) Es posible que se presente **malabsorción intestinal** de vitamina K en la ictericia obstructiva. Ante la ausencia de bilis, la absorción de grasas y vitaminas liposolubles se altera. 3) Los **trastornos hepatocelulares** inducen deficiencia de vitamina K al limitar su conversión a su forma activa.

La deficiencia de vitamina K desencadena concentraciones plasmáticas bajas tanto de procoagulantes como de ciertos anticoagulantes. Estas proteínas se llaman **proteínas dependientes de vitamina K (PDVK)**. Los factores II, VII, IX y X son procoagulantes. Los anticoagulantes son las proteínas C y S. La concentración plasmática del factor VII es la primera en disminuir cuando existe deficiencia de vitamina K.

Las PDVK sufren cierto procesamiento posterior a la transducción antes de poder secretarse. Esto implica la carboxilación de casi 10 de sus residuos terminales de ácido glutámico. La vitamina KH_2 funge como cofactor para la reacción de carboxilación. En el proceso, la vitamina KH_2 se oxida para constituir óxido de vitamina K. La vitamina KH_2 se regenera en forma subsecuente a partir del óxido de vitamina K, por la acción de la enzima reductasa del epóxido. A esto se denomi-

Cuadro 27-1. Diferencias clínicas entre los trastornos vasculares o plaquetarios y los relacionados con la coagulación

Trastornos vasculares o plaquetarios	Trastornos de la coagulación
La hemorragia suele confinarse a la piel	La hemorragia suele afectar a tejidos más profundos
La hemorragia suele manifestarse como petequias confluentes y equimosis pequeñas	La hemorragia suele producir equimosis grandes
La hemorragia espontánea es frecuente	La hemorragia espontánea es infrecuente
Sangrado de las heridas	Sangrado de las heridas
a. Es excesivo	a. Es menos profuso
b. Es inmediato	b. Se retrasa varias horas
c. Se detiene con rapidez tras la aplicación de compresión local	c. No se detiene con rapidez al aplicar presión local
d. Perdura menos de 48 h	d. Persiste más de 48 h
e. Es raro que reincida	e. Tiende a reincidir

na ciclo de la vitamina K (figura 27-5). Los anticoagulantes de uso común warfarina y dicumarol son inhibidores de la enzima reductasa del epóxido, e impiden que se regenere la vitamina KH_2 necesaria para el organismo.

Trastornos tromبóticos

La formación de coágulos dentro de los vasos sanguíneos se llama **trombosis**, para distinguirla de la coagulación extravascular normal de la sangre. Los trombos pueden ocluir el flujo arterial hacia los órganos dentro de los cuales se forman. En algunas ocasiones se desprenden trozos del trombo (émbolos) y viajan a través del torrente sanguíneo hasta sitios distantes para bloquear la irrigación sanguínea de otros órganos.

Tres tipos de factores predisponen a la trombosis. 1) **Factores hemodinámicos:** la trombosis tiende a presentarse en los sitios en que el flujo sanguíneo es lento, por ejemplo, en las venas de las piernas después de la cirugía, tras el nacimiento de un bebé o durante los vuelos aéreos prolongados, ya que el flujo lento permite que los factores de la coagulación activados se acumulen, en lugar de ser eliminados del

sitio. 2) **Factores vasculares:** la trombosis tiende a ocurrir en el sitio en que la íntima arterial presenta daño por placas ateroscleróticas. 3) **Factores sanguíneos:** la ausencia congénita de proteína C induce la coagulación intravascular masiva y suele producir la muerte durante la infancia. Una etiología más frecuente de trombosis es una anomalía genética del factor V, que le hace resistente a la inactivación por la proteína C. La hipercoagulabilidad de la sangre puede desencadenarse por un incremento de las concentraciones plasmáticas del vWF. Se trata de una proteína de fase aguda, y su concentración en el plasma se incrementa en los estados inflamatorios. El vWF de la sangre también aumenta durante el tercer trimestre del embarazo.

Coagulación intravascular diseminada

La coagulación intravascular diseminada (CID) tiene dos fases: la fase tromبótica y la fibrinolítica.

Durante la **fase tromбótica** se presenta la formación de trombos y émbolos pequeños y numerosos en toda la microvasculatura, lo que genera bloqueo de la circulación y daño isquémico en los órganos. Los coágulos también consumen la mayor parte de los factores de la coagulación y plaquetas, lo que induce tendencias hemorrágicas. De ahí que la condición también se llame síndrome de defibrinación o coagulopatía por consumo.

En la **fase fibrinolítica** se presenta la fibrinólisis de los coágulos. Los productos de la degradación de la fibrina que se liberan tienen un efecto antihemostático e intensifican el sangrado.

La CID suele presentarse cuando existen **metástasis malignas** (neoplasias que se diseminan hacia distintas partes del organismo) y traumatismo masivo, puesto que los tejidos malignos o necróticos liberan factor tisular hacia la circulación y desencadenan la coagulación.

La CID también se presenta cuando existe **septicemia por gramnegativos**, toda vez que la endotoxina que deriva de ese tipo de bacterias activa al factor XII y estimula la secreción de factor tisular. La CID es más frecuente durante el embarazo debido a que esta condición se vincula con un incremento de la concentración del fibrinógeno y el vWF en el plasma. La CID también tiene lugar tras una mordedura de serpiente: el veneno de la víbora de Malasia tiene un efecto directo sobre el fibrinógeno, y lo convierte en fibrina.

Resumen

- Debe existir un equilibrio entre los mecanismos que favorecen la coagulación sanguínea y los que se oponen a la misma.

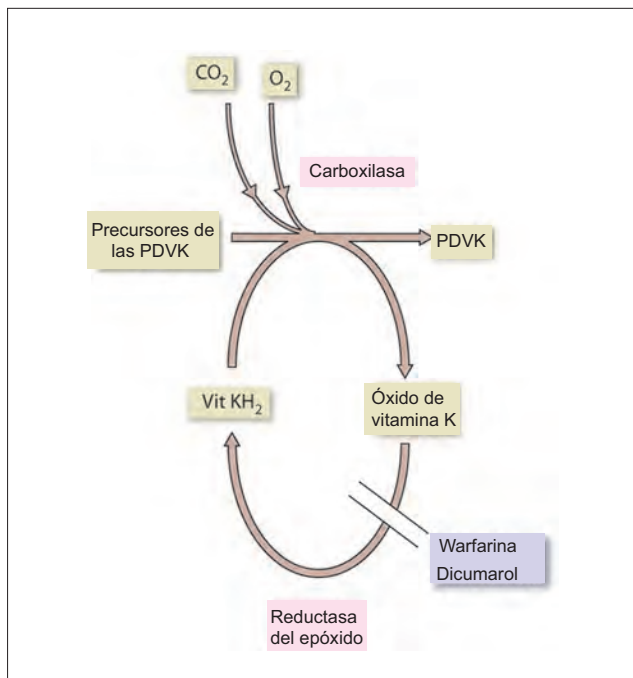


Figura 27-5. Ciclo de la vitamina K. PDVK, proteínas dependientes de la vitamina K.

- Los mecanismos antihemostásicos incluyen la inhibición de la agregación plaquetaria, la inhibición de la coagulación y la fibrinólisis.
- Los mecanismos prohemostásicos inhiben la fibrinólisis.

Aplicación del conocimiento

27-1. Prediga los resultados que se obtendrán al someter la sangre del Sr. Lundquist a las pruebas siguientes: 1) tiempo parcial de tromboplastina, 2) tiempo de protrombina, y 3) tiempo de trombina. Explique sus predicciones.

28 Granulocitos

Los leucocitos (células blancas de la sangre) se clasifican como granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y agranulocitos (monocitos y linfocitos). El citoplasma de los granulocitos contiene gránulos secretorios que captan con facilidad las tinciones tipo Romanowsky. Los monocitos y linfocitos carecen de gránulos en su citoplasma y por ello se denominan agranulocitos. Los gránulos que distinguen a los distintos tipos de granulocitos se llaman **gránulos específicos** o **secundarios**. Aparecen sólo a partir de la fase del mielocito. Otra serie de gránulos, a los que se nombra **gránulos primarios** o **azurófilos**, también es común a todos los granulocitos. Estos gránulos aparecen en la fase de promielocito, pero se pierden de vista por la aparición de gránulos específicos durante la fase del mielocito. Todos los gránulos citoplásmicos, primarios o secundarios, contienen sustancias con actividad biológica que participan en las reacciones inflamatorias y alérgicas.

Los neutrófilos se aproximan, endocitan y matan a las bacterias. Los eosinófilos atacan a parásitos que son demasiado grandes para poder ser eliminados mediante fagocitosis. Ingresan a los tejidos y son abundantes en la mucosa del aparato respiratorio, las vías urinarias bajas y tubo gastrointestinal. Su número se incrementa en las enfermedades alérgicas. Los basófilos, que se asemejan a las células cebadas, liberan histamina y otros mediadores inflamatorios. Tienen importancia en las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato. Las cifras relativas y absolutas de leucocitos se muestran en el cuadro 20-3.

Neutrófilos

El neutrófilo (figura 28-1) tiene entre 10 y 14 μm de diámetro. Su configuración es circular, pero cambia de forma de manera constante por sus movimientos ameboides. Su núcleo es multilobulado, y tiene hasta seis lóbulos; de ahí que al neutrófilo también se le nombre **leucocito polimorfonuclear**. El número de lóbulos guarda relación con la edad de los neutrófilos, y los más jóvenes tienen un núcleo con

un solo lóbulo con forma de herradura, en tanto los más viejos cuentan con núcleo multilobulado. La distribución en frecuencia de los neutrófilos con distintos números de lóbulos se denomina **conteo de Arneth**, y se lleva a cabo para valorar la edad promedio de los neutrófilos en la circulación. Casi 45% de los neutrófilos cuenta con tres lóbulos y se encuentra en la fase adecuada de madurez para su desempeño óptimo; 20% supera la edad promedio y muestra 4 o 5 lóbulos, en tanto 35% es menor que la edad promedio y tiene menos de tres lóbulos. Cuando existe predominio de células inmaduras se dice que existe una “desviación a la izquierda”, en tanto cuando predominan las células más viejas se tiene una “desviación a la derecha”.

Del número total de neutrófilos que existe en la sangre, sólo 50% se encuentra en circulación en un momento determinado, en tanto el resto permanece en marginación (alineado) en las paredes de los vasos sanguíneos o secuestrado (aislado) en capilares cerrados. La marginación de los neutrófilos es el primer paso para su migración hacia los tejidos, que es su último destino. Una vez que ocurre su migración hacia los tejidos, no vuelven a ingresar al torrente sanguíneo y sólo sobreviven en los tejidos algunos días. La vida media de los neutrófilos en la circulación es de sólo 6 h. A diario se eliminan hasta 100 mL de neutrófilos concentrados, sobretudo a través del intestino y las secreciones respiratorias. Los neutrófilos que mueren en los tejidos son eliminados por los macrófagos.

Por cada neutrófilo que se encuentra en la circulación existen cerca de 100 neutrófilos maduros dentro de la médula ósea, a manera de reserva. Estos neutrófilos almacenados ingresan al torrente sanguíneo cuando reciben estimulación con cortisol o algún factor inductor de granulocitos que derive de los leucocitos muertos. De esa manera, el incremento del número de neutrófilos en la sangre puede ocurrir por tres mecanismos. 1) Movilización de los neutrófilos marginados o secuestrados a partir de los vasos sanguíneos. Adrenalina, ejercicio y corticosteroides inducen neutrofilia transitoria por esta

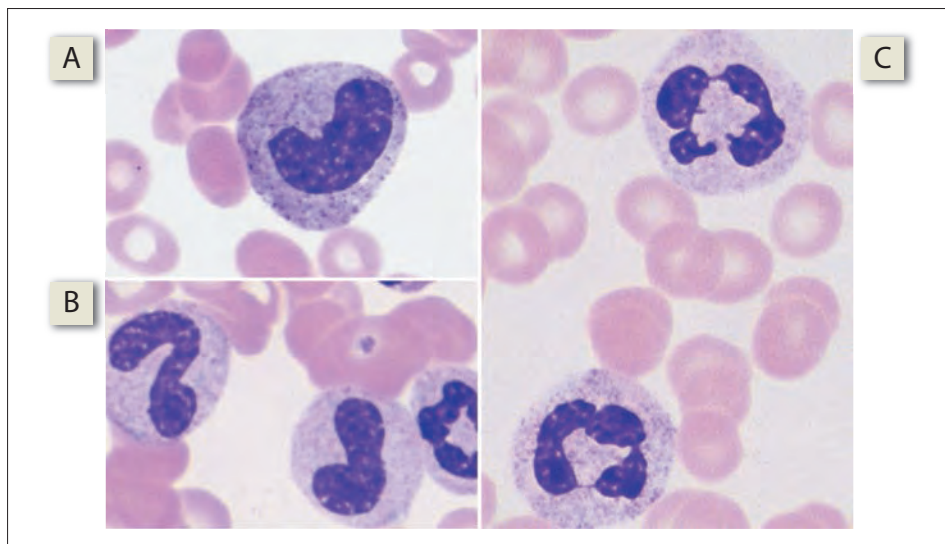


Figura 28-1. Neutrófilos. **A)** Forma transicional entre el metamielocito y la célula en banda. **B)** Dos células en banda. **C)** Granulocitos neutrófilicos segmentados.

vía. 2) Liberación de los neutrófilos almacenados a partir de la médula ósea. Esto también genera neutrofilia transitoria. 3) Estimulación de la producción de neutrófilos en la médula ósea.

Gránulos neutrofilicos. Al igual que todos los granulocitos, los neutrófilos cuentan con dos tipos de gránulos: los azurófilos, que también existen en otros granulocitos; y los específicos, que son exclusivos de los neutrófilos, y de los que deriva su nombre.

Los **gránulos azurófilos** se liberan al interior de las vacuolas fagocíticas que retienen a los microbios fagocitados. El contenido de los gránulos azurófilos incluye mieloperoxidasa y defensinas. La **mieloperoxidasa** es una proteína que cataliza la producción de hipoclorito a partir del cloro y el peróxido de hidrógeno, que se generan por medio del estallido respiratorio. Confiere el color verdoso al material purulento. Las **defensinas** son proteínas catiónicas que matan a diversas bacterias, hongos y virus.

Aunque los contenidos de los gránulos azurófilos se secretan en su mayoría hacia las vacuolas fagocíticas, algunas enzimas pueden escapar hacia los tejidos circundantes. Esto ocurre cuando el microorganismo fagocitado es grande, y la vacuola fagocítica no puede sellarse por completo. Las enzimas, en particular la elastasa, inducen daño considerable a los tejidos circundantes. Este daño subyace a varios trastornos, entre los que se encuentran la artritis reumatoide y el enfisema pulmonar.

Los **gránulos específicos** se liberan en su mayoría hacia el espacio extracelular. Se expulsan en forma temprana, cuando el neutrófilo se desplaza hacia el sitio de la inflamación. El constituyente principal de los gránulos específicos es una proteína de unión del hierro que se llama **apolactoferrina**. Al unirse al hierro, la lactoferrina ejerce un efecto bactericida al privar a las bacterias del hierro que requieren. También inhibe al **colágeno**, lo que facilita la movilización de los neutrófilos al hidrolizar la matriz extracelular. La membrana de los gránulos específicos contiene moléculas de integrina. Cuando los gránulos se funden con la membrana celular, estas moléculas de integrina se conservan en ella, y desde ahí desempeñan un papel importante para la quimiotaxis.

Conteo de neutrófilos. El aumento del número de neutrófilos se nombra **neutrofilia**, en tanto su disminución se llama **neutropenia**. Debido a que los neutrófilos son los más numerosos entre los leucocitos, la neutrofilia se relaciona con leucocitosis (aumento del número total de leucocitos), en tanto la neutropenia se vincula con leucopenia (disminución del número total de leucocitos). Dicho de otra manera, la mayor parte de los casos de leucocitosis se debe a neutrofilia, y casi todos los casos de leucopenia son secundarios a neutropenia.

En el momento del nacimiento existe leucocitosis neutrofilica (25 000 células/ μ L). El conteo de neutrófilos alcanza su valor normal después de una semana. En los adultos, el conteo de neutrófilos puede mostrar un incremento transitorio por efecto de la movilización de estas células a partir de la reserva marginal. El fenómeno se llama **leucocitosis por desviación**, y se debe en su mayor parte a la estimulación por secreción de glucocorticoides. Puede detectarse leucocitosis por desviación intensa, que cursa con neutrofilia, tras el ejercicio extenuante. Durante el embarazo, la leucocitosis se incrementa hasta el tercer trimestre y alcanza su máximo en el momento del parto, en ocasiones con duplicación de las cifras. La leucocitosis también ocurre cuando un individuo presenta ansiedad o estrés de algún tipo. Por último, existe un factor diurno que induce un incremento ligero del conteo leucocitario durante la tarde (la marea vespertina).

Se presenta neutrofilia cuando 1) existen infecciones y septicemia, en especial por cocos (p. ej., estafilococos) y bacilos (p. ej., *Escherichia coli*) piogénicos, al igual que por microorganismos no piogénicos (p. ej., los que causan difteria y cólera); 2) hemorragia y traumatismos, como en la cirugía, las fracturas, lesiones por aplastamiento y quemaduras; 3) las afecciones malignas, como la leucemia mieloide; 4) los trastornos cardiacos, como el infarto del miocardio; 5) los trastornos metabólicos, como la insuficiencia renal y coma diabético; y 6) cuando se utilizan medicamentos, como la adrenalina.

La **neutropenia** es común en 1) las infecciones virales, como la influenza, sarampión y hepatitis infecciosa; 2) las infecciones bacterianas, como la fiebre tifoidea; 3) la anemia aplásica; y 4) el hiperesplenismo.

Funciones de los neutrófilos

El papel principal de los neutrófilos es proteger al hospedero contra los agentes infecciosos. Para llevar a cabo esta tarea, los neutrófilos cuentan con la capacidad para identificar la infección, migrar hacia el sitio en que se encuentra el microorganismo infectante, y destruirlo.

Quimiotaxis. Los neutrófilos son atraídos hacia el sitio de la infección por efecto de moléculas quimioatrayentes, a las que detectan gracias a receptores específicos ubicados en su membrana. Estos quimioatrayentes pueden ser moléculas que se liberan por la degradación de bacterias o a partir de las células tisulares dañadas, o entidades que se constituyen por la interacción de las bacterias con el sistema de defensa del hospedero. Resaltan entre las últimas el componente C5 del complemento (véanse cuadro 31-1), el leucotrieno B₄ (que es la molécula quimioatrayente más potente que se conoce hasta el momento), las secreciones de los gránulos α de las plaquetas (factor plaquetario 4, factor de crecimiento derivado de plaquetas) y las secreciones de los gránulos de las células cebadas (véase más adelante).

Marginación. Cuando un neutrófilo que transita dentro de un capilar se aproxima a un área en que existe inflamación, se margina –se ve atraído por el endotelio capilar y comienza a rodar sobre su superficie (figura 28-2). La marginación suele presentarse en una vénula poscapilar. La marginación se debe a su unión a selectinas (moléculas de adhesión celular), que encuentran en las células endotelia-

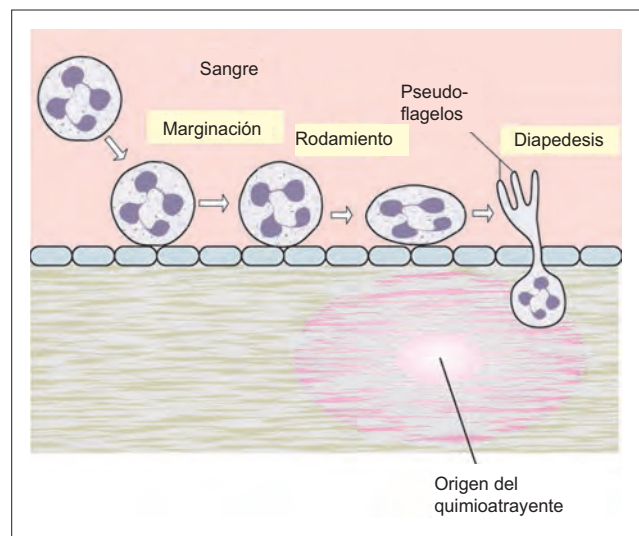


Figura 28-2. La marginación, rodamiento y diapedesis de los neutrófilos forman parte de la respuesta del organismo ante la infección.

les, por medio de las moléculas de carbohidrato que los neutrófilos presentan en su superficie. Las selectinas del endotelio son más numerosas en las regiones en que existe inflamación. Sin embargo, en condiciones ordinarias también se encuentran presentes, razón por la cual casi la mitad de los neutrófilos circulantes permanece en marginación.

Activación. Mientras rueda a lo largo de la superficie endotelial, el neutrófilo se activa si entra en contacto con moléculas quimioatrayentes. La activación se encuentra mediada por la proteína G. La activación de los neutrófilos se relaciona con la liberación de sus gránulos específicos hacia la su propia superficie celular, y con un incremento marcado de la adhesión del neutrófilo a las células endoteliales, lo que hace que la célula deje de rodar. Esto ocurre debido a la aparición de integrinas (moléculas de adhesión celular) sobre la superficie del neutrófilo, que se unen a sus receptores en las células endoteliales.

Diapedesis. Los neutrófilos se introducen a través de las paredes de los capilares, entre las células endoteliales, mediante un proceso que se llama diapedesis. Los neutrófilos migran hacia el tejido siguiendo el gradiente de la sustancia quimioatrayente. Mientras ocurre la diapedesis, el neutrófilo se elonga y desarrolla una “cabeza” ancha, que se conoce como lamelipodio, que contiene la mayor parte del citoplasma, y una “cola” delgada bifida que se denomina pseudoflagelo. A partir de lamelipodio se presenta la desgranulación de los gránulos específicos.

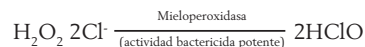
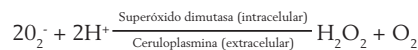
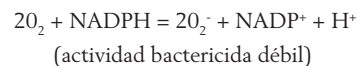
Fagocitosis. Los neutrófilos tienen en su superficie receptores para la fracción constante (Fc) de las moléculas de inmunoglobulina. Cuando los receptores Fc se unen a la IgG y a las proteínas del complemento que existen sobre la superficie de la bacteria (véase capítulo 31, Fase efectora de la respuesta inmunitaria, sección Opsonización), desencadenan un aumento de la motilidad de los neutrófilos, su exocitosis y el estallido respiratorio, con lo que se facilita la fagocitosis. Estas respuestas se encuentran mediadas por la proteína G.

Durante la fagocitosis, la membrana del granulocito extiende sus pseudópodos en torno a la partícula. Los pseudópodos se funden para formar una vacuola fagocítica y encierran en ella a la partícula. Los gránulos primarios (lisosómicos) y secundarios (específicos) se funden con la vacuola fagocítica y descargan dentro de ella enzimas como la lisosima, mieloperoxidasa, catepsina G, elastasa y lactoferrina, así como proteínas catiónicas que se denominan defensinas. Tras el estallido respiratorio, el anión superóxido y sus metabolitos H_2O_2 e hipohalitos se difunden hacia la vacuola fagocítica e inician la eliminación microbiana dependiente de oxígeno.

Estallido respiratorio. Segundos después de la estimulación, los neutrófilos incrementan en forma aguda su captación de oxígeno, fenómeno que se conoce como estallido respiratorio. El exceso de oxígeno que se capta se aprovecha para la oxidación de la glucosa a través de la vía de las hexosas monofosfato, lo que genera la producción de fosfato de adenindinucleótido de nicotinamida (NADPH) y glutatión reducido (GSH). El NADPH reduce al oxígeno molecular para constituir un ion superóxido (O_2^-) y luego H_2O_2 . El GSH ayuda a eliminar el exceso de H_2O_2 que se produce.

La reducción del O_2^- para formar H_2O_2 dentro del neutrófilo se cataliza por medio de la enzima superóxido dismutasa (SOD). El O_2^- que escapa de los neutrófilos hacia el espacio extracelular se reduce en H_2O_2 por la acción de la ceruloplasmina, una proteína de fase aguda. Ni el O_2^- ni el H_2O_2 cuentan con actividad bactericida significativa, no obstante el H_2O_2 que se forma en los tejidos daña a las células y a la matriz del tejido conectivo. A pesar de esto, en presencia de la enzima mieloperoxidasa de los gránulos azu-

rófilos, el H_2O_2 oxida a los iones halido (Cl^- , Br^- , I^-) para formar hipohalitos ($HOCl$, $HOBr$, HOI), que son agentes microbicidas potentes.



Trastornos de las funciones del neutrófilo

La polimerización anómala de los filamentos de actina en los neutrófilos o una deficiencia congénita de las integrinas leucocitarias desencadena **hipomotilidad en el neutrófilo**. En un grupo infrecuente de trastornos hereditarios que se conoce de manera colectiva como **enfermedad granulomatosa crónica**, la incapacidad de los neutrófilos y monocitos para generar O_2^- conduce al desarrollo de infecciones bacterianas recurrentes. La deficiencia congénita grave de **deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato (G6PD)** induce susceptibilidad a infecciones múltiples como consecuencia de la incapacidad para generar el NADPH necesario para la producción de O_2^- . En la **deficiencia congénita de mieloperoxidasa**, la capacidad para matar a los microbios se reduce puesto que no se forman iones hipohalito.

Eosinófilos

Los eosinófilos (figura 28-3) contienen un núcleo bilobulado y gránulos gruesos grandes que adquieren una coloración naranja-roja con la tinción de Wright. Al igual que los neutrófilos, los eosinófilos se encuentran distribuidos en el compartimiento vascular, en el que existe una reserva marginal y otra circulante de proporciones equivalentes. Su vida media en la circulación es cerca de 8 h. Por cada eosinófilo circulante, casi 100 eosinófilos más se encuentran en los tejidos, en especial en la piel y en la submucosa de las vías respiratorias, digestivas y genitourinarias.

Los eosinófilos son atraídos hacia los tejidos en que existen reacciones alérgicas, por efecto de factores quimiotácticos que secretan las células cebadas. En el sitio en que ocurre la reacción alérgica, los eosinófilos degradan los productos de las células cebadas y con ello disminuyen las manifestaciones clínicas de las respuestas alérgicas.

Gránulos eosinofílicos. El constituyente predominante de los gránulos eosinofílicos es un material que se denomina **proteína básica principal**, que desempeña un papel clave en la capacidad del eosinófilo para dañar a las larvas de helmintos. En los gránulos grandes también existe un bactericida potente que recibe el nombre de **proteína catiónica eosinofílica**, una proteína neurotóxica, y una **peroxidasa eosinofílica**, con propiedades distintas a la mieloperoxidasa de los neutrófilos. Los gránulos eosinofílicos más pequeños contienen **arilsulfatasa B**, una enzima capaz de inactivar a los leucotrienos que contienen azufre que liberan las células cebadas durante las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato. Los eosinófilos secretan **lisofosfolipasa**, que forma cristales conocidos como de Charcot-Leyden, que se detectan en las secreciones pulmonares de los pacientes con asma.

Conteo de eosinófilos. Los glucocorticoides inducen marginación y secuestro de los eosinófilos circulantes, y reducen el conteo de eosinófilos. El número de eosinófilos muestra variación diurna, que muestra proporción inversa a las fluctuaciones diurnas de las concentraciones de glucocorticoides (véase figura 79-6). Alcanza la cifra mínima a las 8 a.m. y la máxima a la medianoche. El estrés emocional lo reduce. El número de eosinófilos se reduce en forma progresiva a lo largo del periodo intermenstrual.

Se presenta **eosinofilia** en 1) los trastornos alérgicos como asma, alergia a fármacos e hipersensibilidad a los alimentos; 2) las infestaciones parasitarias, como las producidas por oxiuros, tenias, quistes hidatídicos y filarias. En general, la eosinofilia es más pronunciada con los parásitos que inducen infiltración tisular, en comparación con los que causan infestaciones intestinales; 3) afecciones dermatológicas como eccema, dermatitis y escabiasis; y 4) eosinofilia pulmonar, un grupo de enfermedades que se relaciona con infiltración pulmonar. Su causa se desconoce, pero podría guardar relación con la infestación por filarias.

La **eosinopenia** se presenta en caso de 1) trastornos endocrinos, como la enfermedad de Cushing, y 2) situaciones de estrés, como la infección aguda, choque traumático, intervenciones quirúrgicas, ejercicio intenso, quemaduras, estrés emocional agudo o exposición al frío.

Basófilos y células cebadas

Basófilos

El basófilo maduro (figura 28-3) tiene un núcleo que se tiñe con menos intensidad que el del neutrófilo. En ocasiones aisladas contiene más de dos lóbulos. Su citoplasma es rosa y tiene un número variable de gránulos basófilos grandes que se tiñen con intensidad. Los gránulos no suelen ser numerosos, y aunque no llenan el citoplasma, como en el caso de los gránulos del eosinófilo, se superponen al núcleo y tienden a impedir la visualización de sus detalles.

Los basófilos permanecen en la sangre sólo unas horas, después se desplazan hacia los tejidos. Su destino en los tejidos es incierto. Contrario a lo que se creía, los basófilos no se transforman en células cebadas al llegar a los

tejidos. La membrana superficial del basófilo contiene receptores para la fracción Fc de las moléculas de IgE. El basófilo se desgranula cuando un antígeno reacciona con la IgE que se encuentra unida a su superficie, y con ello interconecta a las moléculas de ese tipo que se ubican en su superficie (véase figura 30-2, Hipersensibilidad inmediata). Los gránulos del basófilo contienen histamina, que media las reacciones alérgicas. Los basófilos contienen el proteoglicano condroitín sulfato, cuya función en el basófilo se desconoce.

Se presenta **basofilia** en la leucemia mieloide crónica y en los trastornos por hipersensibilidad. La **basopenia** tiene lugar en la enfermedad de Cushing y en la terapia prolongada con corticosteroides. También se desarrolla cuando existe leucocitosis neutrofílica, como en las infecciones.

Células cebadas

Las células cebadas son células similares a los basófilos. Se encuentran alrededor de los tejidos conectivos, en especial bajo las superficies epiteliales. Las células cebadas son más abundantes en los sitios del organismo que entran en contacto directo con el ambiente, por ejemplo, el pulmón, piel, tejidos linfoides y capas submucosas del tubo digestivo. Las semejanzas y diferencias entre los basófilos y células cebadas se resumen en el cuadro 28-1.

Las células cebadas contienen mediadores inflamatorios, como histamina, leucotrienos, prostaglandinas y factores quimiotácticos. La desgranulación excesiva de las células cebadas induce manifestaciones clínicas de alergia, e incluso de anafilaxia. Los leucotrienos que se liberan a partir de la célula cebada desencadenan el broncospasmo y edema de la mucosa que caracterizan al asma bronquial. La sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, o SRS-A, es una mezcla de leucotrienos C4, D4 y E4 (véase capítulo 37; Prostaglandinas en Control paracrino). Las células cebadas también participan en la respuesta inmunitaria y reparación tisular. Liberan factor de necrosis tumoral en respuesta a los productos bacterianos, por medio de un mecanismo independiente de anticuerpos, con lo que contribuyen a la inmunidad natural inespecífica. Las células cebadas también contienen cristales de la proteína de Charcot-Leyden y cantidades escasas de proteína básica principal.

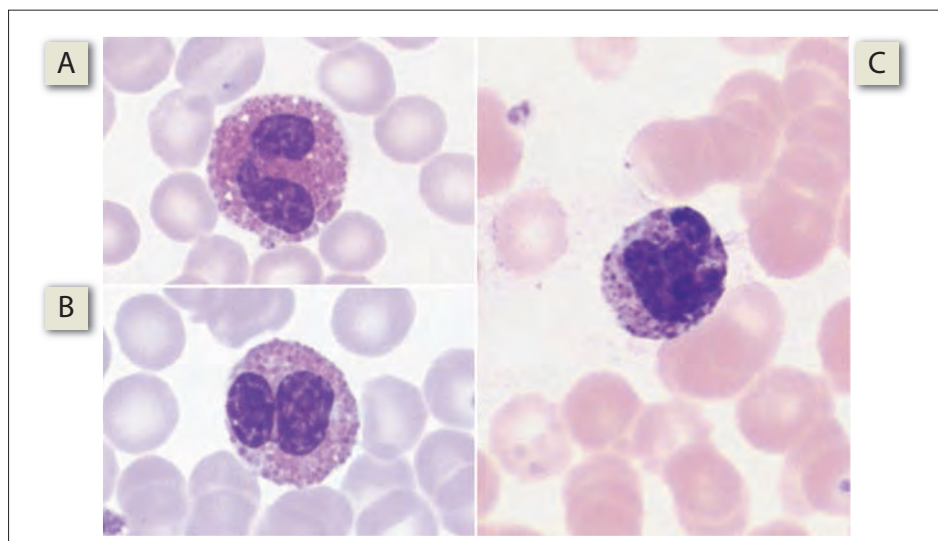


Figura 28-3. Eosinófilos y basófilos. **A,** **B)** Eosinófilos con gránulos corpusculares, con tinción naranja. **C)** Basófilos con gránulos corpusculares que se tiñen de color azul oscuro o violeta.

Cuadro 28-1. Comparación entre basófilos y células cebadas

Tanto basófilos como células cebadas	
Derivan de células troncales en la médula ósea	
Su crecimiento se estimula con las mismas interleucinas	
Cuentan con receptores de superficie para IgE y se desgranulan cuando un antígeno enlaza a las moléculas de IgE que se ubican en su superficie	
Basófilo	Célula cebada
Se encuentra en el torrente sanguíneo	Se encuentra en los tejidos
Cuenta con núcleo multilobulado	Cuenta con núcleo redondo
Sus gránulos contienen condroitín sulfato	Sus gránulos contienen heparina

Abreviatura: IgE, inmunoglobulina E.

Resumen

- Existen tres tipos de granulocitos: neutrófilos, eosinófilos y basófilos.
- Los neutrófilos desempeñan varias funciones que contribuyen a la defensa del hospedero contra los agentes infecciosos.
- Los eosinófilos participan en las respuestas alérgicas.
- Los basófilos participan en las respuestas inmunitarias.

Aplicación del conocimiento

28-1. Los pacientes con anemia perniciosa suelen exhibir leucopenia (reducción del conteo leucocitario). ¿Qué papeles desempeñan los leucocitos en la defensa del hospedero?

29 Leucocitos no granulocíticos y órganos linfoides

Monocitos

Los monocitos (figura 29-1) son células esféricas. Cuando se suspenden en líquido isotónico su diámetro varía entre 9 y 12 μm , pero cuando se observan en frotis de sangre seca miden 14 a 18 μm de diámetro. Cuentan con un citoplasma un tanto abundante de color azul mate con gránulos azurófilos escasos. El núcleo es redondo o en forma de riñón, y su posición es excéntrica. Su cromatina se tiñe con menos intensidad que la de los linfocitos, y cuentan con uno o dos nucleolos.

Los monocitos se originan en la médula ósea y circulan en la sangre durante tres días antes de emigrar a través de las paredes de las vénulas poscapilares hacia el tejido conectivo de distintos órganos, donde se diferencian para constituir macrófagos tisulares. Los macrófagos tisulares no reingresan a la circulación, sino persisten en los tejidos durante otros tres meses. Los monocitos circulantes no desempeñan funciones importantes y sólo constituyen una reserva móvil de células capaces de migrar hacia los tejidos y convertirse en macrófagos.

La **monocitosis** (el incremento del conteo de monocitos; véase cuadro 20-3) se presenta en 1) las infecciones bacterianas, como la tuberculosis y tifoidea; 2) las infecciones por protozoarios, como la malaria; 3) las infecciones por rickettsias; 4) las enfermedades neoplásicas, como la enfermedad de Hodgkin y leucemia monocítica; y 5) enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, enfermedades del colágeno, colitis ulcerosa y enteritis regional.

Sistema fagocítico mononuclear

Los macrófagos tisulares se establecen en distintas ubicaciones estratégicas en el organismo y constituyen el sistema de macrófagos tisulares. Los monocitos y macrófagos constituyen el sistema fagocítico mononuclear. Este sistema se denominaba sistema reticuloendotelial (SRE), término que incluía gran número de células fagocíticas. Cualquier célula

capaz de captar una tinción vital como el azul triptano y materias particuladas como el carbón coloidal se consideraba una célula del SRE. Por tanto, este sistema incluía 1) las células del retículo del bazo y los ganglios linfáticos; 2) las células del recubrimiento de los sinusoides linfáticos y sanguíneos de los ganglios linfáticos, el bazo e hígado (células de Kupffer); 3) los monocitos de la sangre; y 4) los macrófagos tisulares. El SRE también se llamaba así debido a que incluía a las células del retículo del bazo y los ganglios linfáticos a la vez que a las células de recubrimiento de los sinusoides esplénicos y hepáticos, que se creía eran células endoteliales. Más tarde se descubrió que las verdaderas células endoteliales y fibroblastos eran capaces de captar la tinción, y no obstante muestran actividad fagocítica débil, durante algún tiempo se incluyeron en el SRE.

El SRE cambió su nombre más tarde por sistema fagocítico mononuclear (SFM). Incluye 1) las células precursoras de la médula ósea; 2) los promonocitos de la médula ósea; 3) los monocitos de la médula ósea y la sangre; y 4) los macrófagos de hígado (células de Kupffer), bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, pulmones (macrófagos alveolares pulmonares, también llamados células del polvo), tejido conectivo (histiocitos), pleura, peritoneo, hueso (osteoclastos) y sistema nervioso central (células de la microglia). Los criterios para la identificación de una célula como parte del SFM consisten en que presente fagocitosis y pinocitosis vigorosas, y tenga capacidad para adherirse con firmeza a una superficie de vidrio. Las células del retículo del bazo y ganglios linfáticos, células endoteliales y fibroblastos no forman parte del SFM.

Las funciones del SFM se mencionan a continuación. 1) Los macrófagos fagocitan los detritos celulares, eritrocitos rotos, fibrina y bacterias; por tanto, son importantes en la inflamación y cicatrización. 2) Las bacterias que ingresan a los tejidos a través de la sangre o la linfa son secuestradas y destruidas por los macrófagos. 3) Los macrófagos procesan los antígenos y de esa manera desempeñan un papel impor-

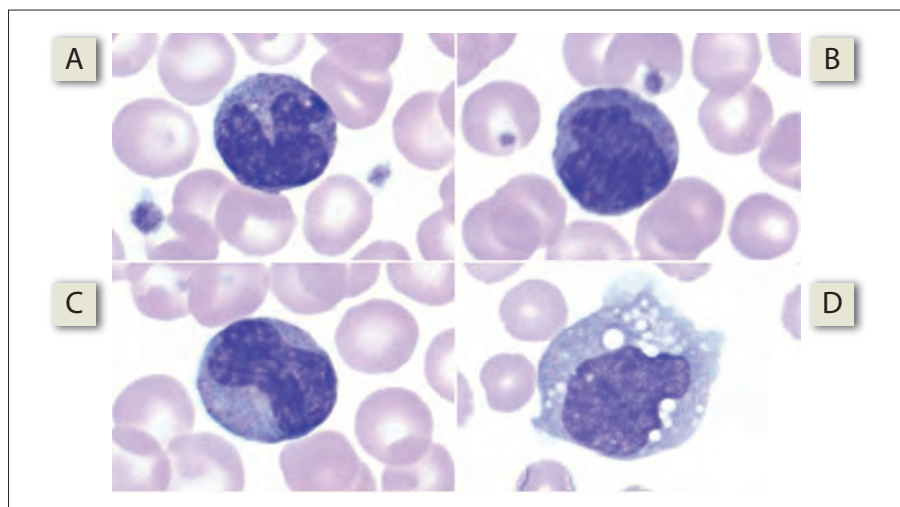


Figura 29-1. A-C) Diversos aspectos de monocitos típicos, con núcleo lobulado, citoplasma con coloración azul grisácea y granulación fina. D) Monocito fagocítico con vacuolas.

tante en la respuesta inmunitaria. Los macrófagos también son eficientes para la fagocitosis de los complejos antígeno-anticuerpo-complemento, debido a que cuentan con receptores para las inmunoglobulinas y el complemento. 4) Los macrófagos, en especial los del bazo, eliminan a los eritrocitos viejos. Al grupo hem se le despoja del hierro, que se almacena dentro de los macrófagos. 5) Los macrófagos almacenan el exceso de lípidos y mucoproteína y se hinchan, transformándose en “células espumosas”. 6) Veinte o más macrófagos pueden fundirse para constituir una “célula gigante” multinucleada, hasta con 50 μm de diámetro, capaz de fagocitar bacilos, en especial al bacilo de la tuberculosis.

Linfocitos

Los linfocitos (7 a 11 μm) tienen un núcleo con indentación discreta que se tiñe con intensidad, y cuentan con un aro delgado de citoplasma de color azul claro (figura 29-2). No contienen gránulos específicos, pero pueden presentar gránulos azurófilos pequeños escasos.

Linfocitos grandes y pequeños. Entre 10 y 20% de los linfocitos en la sangre periférica son **linfocitos grandes** (11 a 15 μm). Se pensaba que se trataba de una célula de la fase temprana del desarrollo del linfoblasto, que tiene un tamaño mayor que el linfocito. Sin embargo, en la actualidad se sabe que estos linfocitos grandes son en realidad células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés). Eliminan de manera inespecífica a cualquier célula recubierta por inmunoglobulina G (IgG). Este fenómeno se llama citotoxicidad mediada por células dependiente de antígenos. Los linfocitos grandes no necesitan sensibilización previa o moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC; véase capítulo 31, Fase inicial de la respuesta inmunitaria) para reconocer los antígenos. De esta manera, son responsables de la inmunidad innata más que de la adquirida. Son en especial efectivas contra las células tumorales y las infectadas por virus.

Los linfocitos pequeños producen una respuesta inmunitaria adquirida. Se clasifican como linfocitos B (que median la inmunidad humoral) y T, responsables de la inmunidad celular. Estos subtipos no pueden distinguirse con base en su morfología, pero cuentan con moléculas distintivas en sus membranas celulares (marcadores de superficie) que pueden identificarse mediante métodos inmunocitoquímicos.

Conteo linfocitario. El conteo linfocitario normal se presenta en el cuadro 20-3. Ocurre **linfocitosis** en 1) las infecciones virales (p. ej., parotiditis, sarampión, varicela, influenza y hepatitis viral), 2) las infecciones bacterianas (p. ej., tifoidea, tuberculosis y tos ferina), 3) las infecciones parasitarias (p. ej., toxoplasmosis), 4) las afecciones malignas (p. ej., leucemia linfocítica y linfoma linfocítico), y 5) las enfermedades autoinmunitarias (p. ej., miastenia grave y tirotoxicosis).

La **linfopenia** se presenta en caso de 1) síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 2) pancitopenia de cualquier causa (p. ej., anemia aplásica, infiltración de la médula ósea e hiperesplenismo) y 3) administración de corticosteroides.

Procesamiento linfocitario

Las células troncales linfocíticas comprometidas se diferencian en células B y T comprometidas. Las células troncales linfocíticas B (**B** por bursa de Fabricio, sitio en que se procesan las células B en las aves) comprometidas se procesan (adquieren madurez e inmunocompetencia) en la médula ósea. Las células troncales linfocíticas T comprometidas se procesan en el timo. El procesamiento implica una proliferación rápida con mutaciones frecuentes durante las divisiones celulares. Estas mutaciones son relevantes para el desarrollo de la especificidad de los anticuerpos. En el timo, un factor que se denomina timosina desempeña un papel importante en el procesamiento de los linfocitos T.

Después del procesamiento, las células T y B maduras ingresan a la circulación, en donde se encuentran en proporción 70:30. Muchas se fugan a través de las vénulas poscapilares y se establecen en los tejidos linfoides periféricos (véase más adelante). Algunos de los linfocitos retornan a la circulación a través de los linfáticos que drenan estos tejidos linfoides. En un momento determinado, sólo ~2% de los linfocitos se encuentra en la sangre periférica; el resto permanece en los órganos linfoides. En los tejidos linfoides periféricos, los linfocitos T y B se localizan en distintas zonas, como se muestra en el cuadro 29-1. Después del nacimiento aún se forman algunos linfocitos en la médula ósea, pero la mayor parte lo hace en los ganglios linfáticos, timo y bazo, a partir de células precursoras que provinieron de la médula ósea.

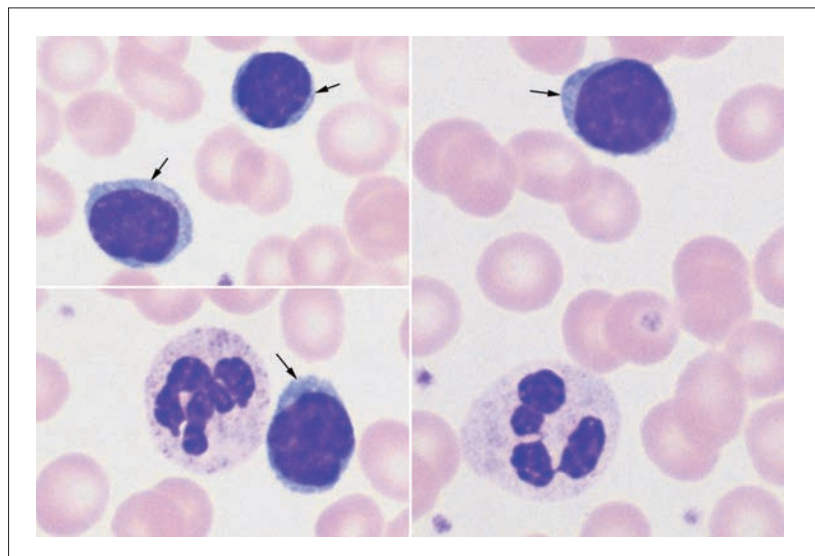


Figura 29-2. Linfocitos (flechas).

Cuadro 29-1 Distribución de los linfocitos B y T en los tejidos linfoides periféricos

Tejido linfoide periférico	Linfocitos B	Linfocitos T
Ganglio linfático	Corteza subcapsular, centros germinales y cordones medulares	Distribuidos en la corteza
Bazo	Centros germinales y pulpa roja	Vaina periarteriolar
Aparatos digestivo y respiratorio	Folículos submucosos	Áreas interfoliculares en la submucosa

Tejidos linfoides

En la sangre, la linfa y tejidos conectivos, se encuentran linfocitos independientes. Estas células también se pueden encontrar formando conjuntos apretados. El concepto **tejido linfoide** incluye a todas las agrupaciones de linfocitos y a los órganos ricos en este tipo de células, como el timo, ganglios linfáticos y bazo.

Los tejidos linfoides en que los linfocitos se procesan, el timo y médula ósea, se llaman **tejidos linfoides centrales** o **primarios**. Los órganos linfoides en los que se siembran los linfocitos procesados se denominan **tejidos linfoides periféricos** o **secundarios**. Entre éstos se encuentran los ganglios linfáticos, bazo, tejidos linfoides relacionados con el tubo digestivo (lo que incluye a las amígdalas en la cavidad oral y las placas de Peyer en el íleo terminal), aparatos respiratorio y urinario, y cierta fracción de linfocitos de la médula ósea.

Timo

El timo se ubica por delante del corazón. En un niño pequeño puede extenderse hasta el cuello, casi hasta el nivel de la glándula tiroidea. El timo alcanza sus dimensiones máximas durante la pubertad. Después de este periodo, presenta regresión (involución del timo), fase durante la cual los linfocitos del timo y células epiteliales son sustituidos de manera progresiva por tejido adiposo, no obstante persiste cierta cantidad de tejido del timo durante toda la vida.

El timo está constituido por una corteza y una médula. La corteza contiene linfocitos y timocitos (precursores de los linfocitos). La médula contiene en su mayoría células epiteliales. El timo es el primer órgano en adquirir cualidad linfoide en el feto, y se puebla de linfocitos derivados de la sangre, que provienen del saco vitelino e hígado fetal. Esta siembra celular se facilita por efecto de la timotaxina, un factor quimiotáctico que secreta el timo. Los linfocitos que se procesan en el timo se llaman linfocitos T. Durante su procesamiento en el timo, los linfocitos T desarrollan moléculas de superficie (que también se denominan marcadores de superficie), que se designan CD4 y CD8, y que conforman la base para clasificar a las células T como T4 y T8. Los linfocitos también desarrollan moléculas del MHC y receptores antígenicos. Los linfocitos que desarrollan receptores contra antígenos propios sufren apoptosis, lo que explica por qué más de 90% de los linfocitos muere en la corteza del timo.

Ganglios linfáticos

Un ganglio linfático (figura 29-3A) cuenta con una corteza externa, donde los linfocitos se encuentran en unión estrecha; y una corteza interna, donde presentan distribución difusa. El ganglio linfático también contiene cordones medulares, que son conglomerados densos de linfocitos ubi-

cados en torno a vasos sanguíneos pequeños. Al interior de la corteza externa se encuentran los centros germinales, que son regiones circulares con linfocitos escasos distribuidos en su centro.

Un ganglio linfático es un filtro efectivo que se ubica en los vasos linfáticos y que retira de la linfa la mayor parte de los microbios, las células malignas y macromoléculas. Una vez que ingresan al ganglio linfático, los vasos linfáticos desembocan en sinusoides linfáticos más amplios. El lumen de estos sinusoides linfáticos se encuentra entrecruzado por una red que forman células epiteliales modificadas que se llaman células reticulares. Los macrófagos se adhieren a este tejido reticular y recubren las paredes de los sinusoides.

Al tiempo que la linfa fluye a través de los sinusoides linfáticos, los macrófagos que se ubican ahí fagocitan a las bacterias. A pesar de esto, casi todas las bacterias se filtran para extraerse de los vasos linfáticos y se depositan en el ganglio, donde son eliminadas por los macrófagos y da inicio una respuesta inmunitaria. Los virus ingresan a los linfocitos, pero no son destruidos; en vez de esto, persisten dentro de esas células y se distribuyen por el organismo. El ganglio linfático no es una barrera eficiente contra las células malignas, que tienden a acumularse en su interior y diseminarse hacia otros ganglios. De esta manera, al extirpar un tumor maligno el cirujano también retira los ganglios linfáticos de drenaje, para detener el proceso de metástasis de las células malignas.

Los linfocitos en los centros germinales del ganglio linfático proliferan para formar más linfocitos. Sin embargo, la mayor parte de los linfocitos que se encuentran en el ganglio linfático proviene de la sangre que fluye a través del mismo. Los macrófagos en el ganglio linfático derivan de los monocitos de la sangre. Los granulocitos no ingresan al ganglio linfático en número significativo.

Bazo

El bazo (figura 29-3B) se divide en compartimentos pequeños por la existencia de trabéculas de tejido conectivo que se extienden hacia su interior a partir de su cápsula fibrosa. Entre las trabéculas se ubica una red de tejido conectivo reticular fino que se conoce como **pulpa esplénica**. Las arterias y venas esplénicas viajan a través de las trabéculas antes de ingresar a la pulpa. Al tiempo que atraviesan la pulpa, las arterias quedan circundadas por cúmulos de linfocitos inmunocompetentes, que forman una vaina periarterial. En algunos sitios, esta vaina contiene centros germinales, que son zonas circulares con linfocitos escasos distribuidos en su región central. La vaina periarterial y los centros germinales constituyen la pulpa blanca. La pulpa roja consiste en sinusoides esplénicos ingurgitados con sangre, de donde deriva su color.

La circulación en el bazo cuenta con un componente rápido y uno lento. El componente rápido lo representa el

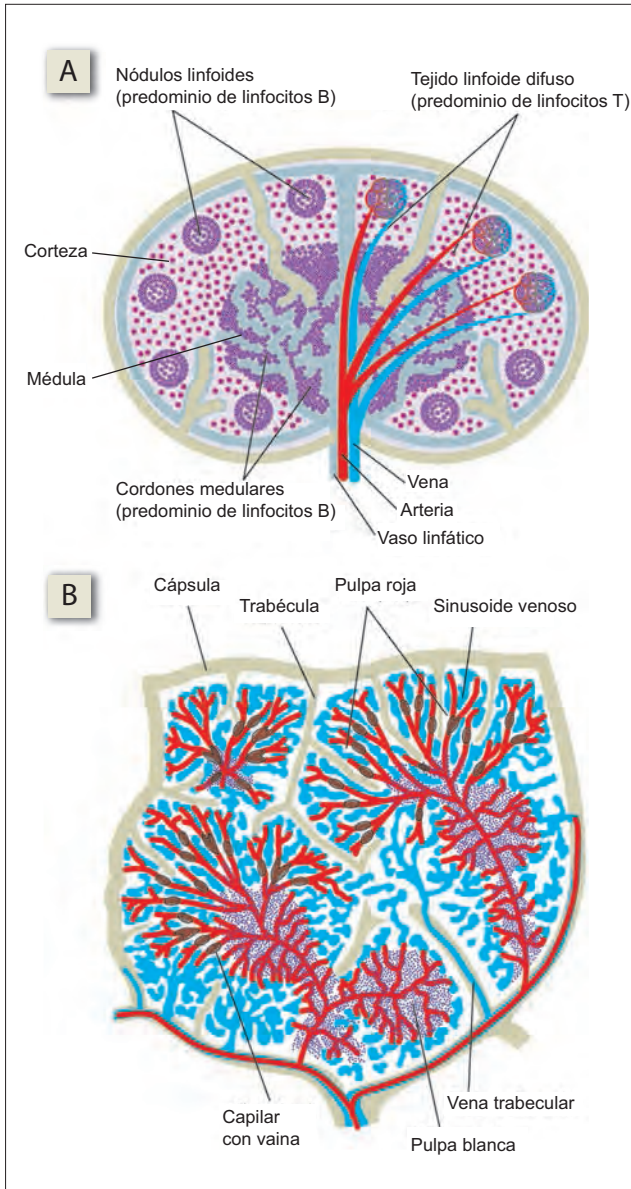


Figura 29-3 A) Estructura de un ganglio linfático. B) Estructura del bazo. (Reproducida con autorización de Faucett DW. A Textbook of Histology. 12 th ed. New York: Chapman & Hall, Springer Science and Business Media; 1994.)

aporte de sangre nutritiva, misma que permanece dentro de los vasos sanguíneos. El componente lento representa una provisión sanguínea que no persigue fines nutricios, que sale de las arteriolas y se filtra a través de gran número de fagocitos y linfocitos, antes de ingresar a los sinusoides esplénicos y pasar de nuevo hacia la circulación general.

Las funciones del bazo se detallan a continuación. 1) El bazo produce eritrocitos durante la segunda mitad de la vida fetal. Puede retomar la producción de eritrocitos en la vida adulta si la médula ósea se destruye. 2) El bazo es el órgano linfóide más efectivo para la eliminación de los eritrocitos viejos de la circulación. Los macrófagos que recubren los sinusoides esplénicos eliminan a los eritrocitos con daño discreto, que reaccionan con anticuerpos o fármacos. También retira a los eritrocitos anormales, como los esferocitos, células falciformes y las que contienen al parásito de la malaria, que no son tan flexibles como los eritrocitos normales y, en consecuencia, no pueden deslizarse a través de

las brechas intercelulares que hay en el endotelio que recubre los sinusoides esplénicos. El proceso se llama selección. De ahí que la esplenectomía sea útil para incrementar el conteo eritrocitario en trastornos como la esferocitosis y anemias hemolíticas autoinmunitarias, que se relacionan con destrucción excesiva de eritrocitos. 3) El bazo actúa como reservorio de linfocitos, células plasmáticas, monocitos y plaquetas. Lo hace al secuestrar de manera preferencial a las células recién liberadas de la médula ósea, y constituir un reservorio en su interior. En animales inferiores, también funge como reservorio de sangre. 4) El bazo es importante para la defensa contra las infecciones hematógenas. La esplenectomía deja al organismo vulnerable a una septicemia letal. 5) Los macrófagos del bazo llevan a cabo sus funciones usuales de almacenamiento e inmunidad.

Ciertos pacientes con esplenomegalia crónica desarrollan neutropenia, anemia y trombocitopenia. La sangre adquiere características casi normales después de la esplenectomía. Esta condición se nombra hiperesplenismo y quizá se deba al incremento del secuestro y la destrucción de las células sanguíneas en la pulpa esplénica.

Resumen

- Los monocitos son las células precursoras de los macrófagos tisulares, que desempeñan un papel importante en la defensa del hospedero.
- Los linfocitos desempeñan un papel esencial en la defensa inmunitaria del hospedero.
- Los tejidos linfoides se distribuyen en el timo, ganglios linfáticos y bazo, y contienen gran número de linfocitos.

Aplicación del conocimiento

29-1. Tanto la Srita. Adams, la paciente que padecía miastenia grave, como el Sr. Lundquist, que cursa con anemia perniciosa, tienen probabilidad de mostrar un incremento del número de linfocitos. Explique la causa de este fenómeno.

30 Inmunidad, tolerancia e hipersensibilidad

Inmunidad

El término inmunidad hace referencia a la capacidad del organismo para defenderse contra sustancias extrañas (que se reconocen como ajenas), como los microbios o toxinas que tienen potencial de dañar el organismo. La inmunidad puede ser natural o adquirida. La inmunidad adquirida se clasifica con base en si se adquirió en forma activa (inmunización activa) o pasiva (inmunización pasiva).

Inmunidad natural (innata)

La inmunidad natural (innata) corresponde a los mecanismos de defensa inespecíficos del organismo, que incluyen los siguientes: 1) la fagocitosis que llevan a cabo los leucocitos y células del sistema de monocitos-macrófagos; 2) la destrucción de los microbios ingeridos por efecto del ácido gástrico; 3) la resistencia de la piel a la infección microbiana; 4) las enzimas plasmáticas como las lisozimas que lisan a las bacterias, los polipéptidos básicos que inactivan a ciertas bacterias grampositivas, y el complemento, que destruye sustancias extrañas; y 5) las células asesinas naturales (NK), que destruyen por medios inespecíficos a las células ajenas, células tumorales y las que presentan infección.

La **inflamación** es una manifestación de la inmunidad natural. Se relaciona con la presencia de aumento de la temperatura (calor), eritema (rubor), dolor y aumento de volumen (tumor). De esa manera, el desarrollo de aumento de volumen, eritema, dolor y calor en cualquier estructura interna o externa del organismo se llama **inflamación**. El sufijo **itis** se agrega al nombre de la estructura afectada para señalar su inflamación, como en el caso de gastritis, enteritis, hepatitis, miocarditis, meningitis y encefalitis. Las manifestaciones de calor, rubor y tumor en la inflamación se deben a la vasodilatación que se vincula con la inflamación. La vasodilatación, junto con el incremento de la permeabilidad capilar que deriva de la inflamación, permite que el plasma exude hacia el espacio intersticial. El exudado contiene grandes cantidades de células inflamatorias, en especial neutrófilos.

La **vigilancia inmunitaria** es otra manifestación de la inmunidad natural. Consiste en el reconocimiento permanente y destrucción de las células tumorales que aparecen en forma continua en el organismo durante toda la vida. Las células inmunitarias identifican a las células tumorales al reconocerles antígenos tumorales específicos. Si bien en la vigilancia participan todos los tipos de células inmunitarias, las células NK desempeñan en ella un papel especial. Las células NK no necesitan la estimulación de los antígenos tumorales. El simple contacto con las células NK permite eliminar a las células tumorales.

Las células tumorales cuentan con varios mecanismos para evadir la vigilancia inmunológica. Incluyen los siguientes: 1) unas cuantas células tumorales aisladas expresan una cantidad demasiado baja de antígeno para estimular al sistema inmunitario, y para el momento en que la inmunidad del hospedero contra el tumor es suficiente, su carga es excesiva. Este mecanismo se denomina "escape". 2) Las células tumorales pueden perder o internalizar sus antígenos, y con ello evadir la detección. 3) Las células tumorales disminuyen la expresión de sus moléculas de clase I, y con ello evaden el reconocimiento de los antígenos tumorales. 4) Los antígenos tumorales por lo general no expresan moléculas de clase II, y por tanto no estimulan a las células T cooperadoras (T_H). Esto hace que las células

tumorales sean poco inmunogénicas. 5) Ciertas moléculas, como la sialomucina tienden a cubrir y enmascarar a los antígenos tumorales, lo que inhabilita a las células inmunitarias para ejercer su reconocimiento. A esto se nombra "cegado antigénico". 6) Una subpoblación de células T8, que se denomina **células T supresoras** (T_s), respeta a los tumores. Suprime el desarrollo de la respuesta inmunitaria usual contra los antígenos tumorales, al inhibir la diferenciación de las células T citotóxicas y bloquear la actividad de los macrófagos. 7) Las células tumorales pueden sintetizar sustancias que reducen las acciones inmunitarias del hospedero dirigidas contra ellas.

Inmunidad adquirida (adaptativa)

La inmunidad adquirida (adaptativa) es un mecanismo de defensa del organismo con gran especificidad, que se orienta de manera precisa contra los materiales ajenos que se introducen al cuerpo. El material extraño puede ser un antígeno o hapteno.

Un **antígeno** suele ser una proteína de peso molecular alto, pero también puede ser una proteína de peso molecular bajo (p. ej., insulina) o polisacárido de peso molecular alto (p. ej., dextrano). Las moléculas requieren cierto grado de complejidad química para ser inmunogénicas. Las moléculas grandes que carecen de complejidad química, como el nailon, la poliacrilamida y el teflón, no son inmunogénicas. La especificidad de un antígeno se debe a que existen regiones específicas en su molécula que se llaman sitios determinantes o epitopes. Una proteína puede contar con varios epitopes, y éstos pueden diferir entre sí no sólo en cuanto a su especificidad, sino también con relación en su potencia antigénica.

Un **hapteno** suele ser una sustancia no proteica que cuenta con propiedades antigénicas escasas o nulas en sí misma, pero que se combina con una proteína para constituir un antígeno nuevo capaz de estimular la producción de ciertas inmunoglobulinas, cuya especificidad depende más de la fracción hapteno que de la proteína portadora. Es posible que se genere una respuesta secundaria ante un reto subsecuente producido por el mismo complejo portador-hapteno, pero no por mediación del mismo hapteno combinado con un portador distinto. A pesar de esto, el hapteno no requiere a la proteína portadora para reaccionar con el anticuerpo que se produce. Los lípidos y carbohidratos simples no son antigénicos, pero con frecuencia son haptenos potentes, al igual que los polisacáridos más complejos que tienen antigenicidad baja.

La **inmunidad activa** implica un encuentro directo con el antígeno. Un aspecto esencial de la respuesta inmunitaria adquirida de manera activa es el desarrollo de **memoria inmunológica** contra el antígeno, de tal manera que en las exposiciones subsecuentes la respuesta a éste es más vigorosa.

Cuando un antígeno se introduce a un animal por primera vez, transcurre un intervalo que varía entre 4 días y 4 semanas antes de que pueda detectarse algún anticuerpo en el suero. A partir de ese momento se presenta una elevación del título de anticuerpos, que alcanza su máximo entre 6 días y 3 meses después. Esta respuesta se llama **respuesta primaria** (figura 30-1, cuadro 30-1). Cuando el mismo antígeno se inyecta al organismo de nuevo, existe una caída inmediata del título de anticuerpos circulantes, que se debe a su neutralización por el antígeno inyectado. Sin embargo, después de 2 o 3 días se observa un incremento rápido del título, que alcanza su máximo después de 7 a 14 días. El título de anticuerpos es mucho más alto que el que se alcan-

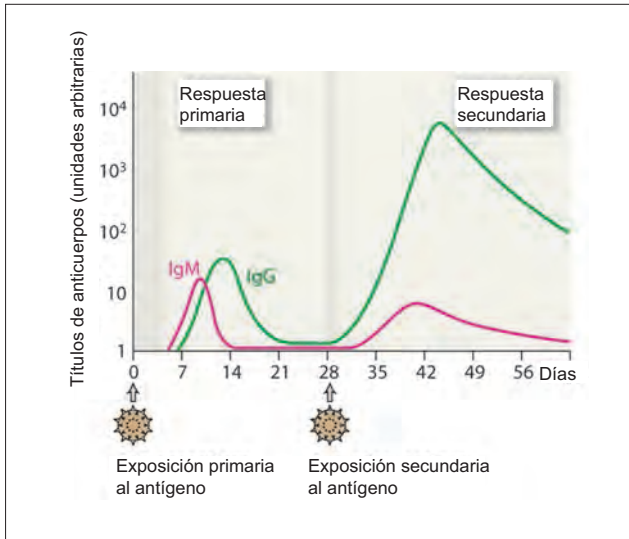


Figura 30-1. Respuestas inmunitarias primaria y secundaria. Obsérvese también el cambio de clase: en la respuesta primaria la elevación de la inmunoglobulina M (IgM) se presenta antes que la elevación de la inmunoglobulina G (IgG), y ambas se sintetizan en cantidad comparable. En la respuesta secundaria, la IgG aparece antes y su cantidad excede por mucho la de IgM.

za en la respuesta primaria. Esta respuesta se nombra **respuesta secundaria**. Incluso una vez que cae el título de anticuerpos, permanece en un nivel más alto que el que desarrolla durante la primera respuesta. Las características principales de la respuesta secundaria son tres: se genera con una dosis más baja de antígeno, requiere menos tiempo y se sintetizan más anticuerpos.

La **inmunización activa** contra un microbio puede lograrse al inyectar sus antígenos en el organismo. Cuando el microbio invade al cuerpo, sus antígenos inducen una respuesta secundaria que lo destruye con rapidez antes de que pueda multiplicarse e infectar al organismo. Los ataques subsecuentes por el mismo microbio sólo ayudan a reforzar la respuesta secundaria y prolongar la inmunidad.

La **inmunidad pasiva** se adquiere sin que exista un encuentro con el antígeno, como en el caso en que la madre transfiere sus anticuerpos al feto a través de la placenta o calostro, o cuando los anticuerpos se inyectan con fines terapéuticos. La inmunidad que se adquiere por medios pasivos no confiere memoria inmunológica.

La **inmunización pasiva** puede lograrse mediante la inyección de anticuerpos preformados (que se producen en animales o en otra persona) contra antígenos microbianos específicos. Cuando el microbio invade en forma subse-

cuente al organismo, se elimina con rapidez por la acción de los anticuerpos inyectados que, a su vez, se consumen en el proceso. Sin embargo, esta eliminación rápida impide el desarrollo de inmunidad activa.

Inmunoterapia

La inmunoterapia consiste en la aplicación terapéutica de métodos inmunológicos para eliminar a las células tumorales. La **inmunoterapia inespecífica** se basa en la activación de respuestas inmunitarias que no son específicas contra el tumor, pero que sin embargo inhiben el crecimiento del mismo. Esto se logra mediante la inyección de citocinas, como el factor de necrosis tumoral.

La **inmunoterapia específica** implica la inyección de células o antígenos tumorales a un paciente, para inducir la inmunidad contra los antígenos tumorales. En muchas ocasiones se logra mediante la inyección de citocinas para estimular la diferenciación de las células T_H , de las que de ordinario no existen conteos altos en las respuestas inmunitarias naturales contra el tumor. En la inmunoterapia del cáncer se utilizan **anticuerpos monoclonales** (que se originan a partir de una sola clona de células y por tanto son más específicos en términos inmunitarios) dirigidos contra los antígenos tumorales. No obstante, la mayor parte de las células cancerosas sufre modulación antigénica, lo que hace que los anticuerpos sean ineficaces. Un agente que se llama **inmunotoxina** o “bala mágica” combina la selectividad de los anticuerpos monoclonales con la capacidad de eliminación de los fármacos antineoplásicos. Está conformado por toxinas dirigidas contra el tumor que se enlazan con anticuerpos monoclonales específicos contra las células tumorales. Una vez que el anticuerpo se une a la célula tumoral, ésta lo internaliza junto con la toxina que por último la elimina.

Inmunomodulación

Inmunopotenciación

Inmunopotenciación significa que se intensifica la respuesta inmunitaria humoral o celular contra los antígenos. Los **adyuvantes** (del latín *adjuvare*, que significa ayudar) son sustancias que al mezclarse con un antígeno antes de inyectarse adquieren capacidad para intensificar la respuesta inmunitaria inespecífica contra el antígeno. Un adyuvante puede ser un constituyente de la pared celular (p. ej., dipéptido muramilo) para el bacilo tuberculoso o bacterias gramnegativas, como los microorganismos que causan la difteria o tos ferina. Otros adyuvantes son el alumbre, aceite mineral, lanolina y detergentes. El primero que se descubrió fue el adyuvante de Freund. Contiene *Mycobacterium tuberculosis* muerto por calor, aceite mineral y lanolina. Un adyuvante similar que tiene amplio uso es el que

Cuadro 30-1. Diferencias entre la respuesta inmunitaria primaria y secundaria

	Respuesta primaria	Respuesta secundaria
Células B que responden	Células B no sensibilizadas	Células B de memoria
Periodo de latencia	5 a 10 días	1 a 3 días
Título máximo de anticuerpos	Menor	Mayor
Persistencia del título de anticuerpos	Breve	Prolongada
Tipo de anticuerpos que predomina	Aparece primero IgM	Aparece primero IgG
Inductores	Todos los inmunógenos, lo que incluye a los antígenos independientes del timo	Sólo antígenos proteicos que dependen de células T
Dosis de antígeno que se requiere	Alta	Baja

Abreviaturas: IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M.

contiene el bacilo Calmette-Guérin (BCG). Denominado en honor a quienes la produjeron, la BCG es una cepa atenuada de *M. tuberculosis*.

Los adyuvantes aumentan la inmunogenicidad de los antígenos proteicos solubles al convertirlos en formas de partículas. Esto facilita su captura fagocítica y, de manera subsecuente, una liberación tardía y sostenida del antígeno (efecto del depósito). La inyección de adyuvantes muchas veces induce la formación de granulomas en el sitio de la aplicación, una vez transcurridos varios días. Un granuloma consiste en la acumulación de macrófagos, linfocitos, células gigantes y fibroblastos, sostenidos por una red de fibras de tejido conectivo.

Inmunosupresión

La inmunosupresión se utiliza con fines terapéuticos en caso de inflamación, trasplante de órganos, trastornos autoinmunitarios, sensibilización contra los antígenos Rh de la sangre, y en las neoplasias del sistema hematopoyético.

La **inmunosupresión inespecífica** puede inducirse mediante métodos físicos y químicos. Los **métodos físicos** de inmunosupresión incluyen la eliminación de tejido linfoide por medio de técnicas quirúrgicas o por radiación. La extirpación quirúrgica del timo se lleva a cabo para aliviar la miastenia grave. La eliminación de otros órganos linfoides modifica sólo en grado discreto la respuesta inmunitaria. Entre los **inmunosupresores químicos** se encuentran los corticosteroides.

La **inmunosupresión específica** consiste en la abolición de la respuesta contra un antígeno particular, lo que permite que se mantenga intacta la respuesta contra el resto de los antígenos. La **supresión inducida con antígenos** se utiliza para desensibilizar al individuo a los alérgenos. Sin embargo, esta supresión es transitoria. La lógica que la respalda es que si se administran varias dosis bajas del antígeno en cierto tiempo, el organismo deja de reaccionar contra éste. Un ejemplo de **supresión mediada por anticuerpos** es la prevención de la sensibilización contra el antígeno Rh de la sangre en las mujeres embarazadas susceptibles. El **suero antilinfocítico** reacciona de manera selectiva contra los linfocitos, e inactiva sus receptores de antígenos. Debido a que genera varios efectos colaterales, tiene uso limitado en el humano.

Inmunodeficiencia

La inmunodeficiencia puede deberse a factores genéticos, ambientales o ambos. Las enfermedades por inmunodeficiencia pueden afectar a la inmunidad humoral, la mediada por células, la fagocitosis o al sistema del complemento. La mayor parte de las enfermedades por inmunodeficiencia sólo afecta a las células B. Algunos ejemplos son la agammaglobulinemia ligada al X y el síndrome de exceso de IgM ligado al X.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El SIDA se identificó por vez primera en 1981. Se caracteriza por una pérdida ponderal dramática, sudoración nocturna, adenomegalias y aumento de la susceptibilidad a las infecciones oportunistas. También se relaciona con anomalías neuropsiquiátricas. La definición de SIDA está implícita en su nombre. Es "adquirida" debido a que no deriva de la herencia. Es un tipo de "inmunodeficiencia" puesto el sistema inmunitario falla. Se trata de un "síndrome" porque que se relaciona con varias enfermedades que aprovechan el colapso de las defensas del organismo.

El SIDA se disemina mediante contacto íntimo homosexual o heterosexual, por la exposición a sangre o hemoderivados infectados, o de la madre al hijo durante el embarazo. Se debe a un retrovirus de RNA que se nombró virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-1).

Los pacientes con SIDA presentan linfopenia, que afecta en especial a las células T4 puesto que la molécula T4 actúa como receptor específico con gran afinidad para la glucoproteína gp 120 de la cubierta del VIH. El número de células NK circulantes en los pacientes con SIDA no se reduce en grado significativo, pero disminuye su capacidad citotóxica. La disfunción humoral que se relaciona con el SIDA es la incapacidad para generar una respuesta adecuada de IgM. El VIH no mata a las células T4 infectadas –los virus inteligentes no lo hacen. Más bien, las activan para transformarse en células T_{H1}. Esto permite una activación amplia del sistema inmunitario, que desencadena una destrucción inmunológica.

Los monocitos también expresan los antígenos de las células T4, y por tanto se infectan con el VIH. Los monocitos son más refractarios a los efectos citopáticos del virus: el virus puede sobrevivir en estas células y transportarse hacia distintas partes del organismo, como el cerebro y pulmones. De esta manera, los monocitos funcionan como un reservorio importante para el VIH en el organismo. El VIH-1 también invade a las células cerebrales, y desencadena demencia en más de la mitad de los pacientes.

Tolerancia inmunitaria

Tolerancia inmunitaria específica

La tolerancia inmunitaria específica se define como la incapacidad adquirida de un hospedero para expresar inmunidad humoral o celular específica contra un antígeno al cual de ordinario respondería. La falta de respuesta no se debe a la carencia de inmunogenicidad en un antígeno o a alguna alteración de la respuesta inmunitaria. Para poder denominarse tolerancia específica, el receptor debe tener dos exposiciones al antígeno: una primera exposición inductora de tolerancia, seguida por una segunda exposición de reto al mismo antígeno, que no evoca una respuesta inmunitaria. De esa manera, la tolerancia es lo opuesto a la respuesta inmunitaria secundaria.

Algunas observaciones sobre la tolerancia inmunitaria son las siguientes: 1) la tolerancia de zona alta o parálisis inmunitaria se desencadena con dosis altas de antígeno, quizá al depletar las clonas celulares específicas. 2) La tolerancia de zona baja se induce con dosis infrainmunitarias repetidas de antígenos dependientes del timo. 3) Los antígenos que carecen de agregados generan tolerancia, quizá debido a que escapan a la fagocitosis mediada por macrófagos. 4) Es más fácil que se desarrolle tolerancia poco después del nacimiento.

Tolerancia al feto

Debido a la incorporación de los genes paternos, la constitución genética del feto difiere de la de la madre. Por tanto, debería inducir una respuesta inmunitaria en ella de la misma manera en que el antígeno rhesus del feto genera respuesta en una madre Rh-. Sin embargo, eso nunca ocurre, quizá por una de las razones siguientes: 1) la placenta es resistente al ataque inmunológico puesto que después de la implantación el trofoblasto pierde gran parte de su inmunogenicidad por una disminución de la densidad de sus antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) o el desarrollo de un recubrimiento mucoproteico inerte en la superficie de estas células. 2) Los anticuerpos que produce la madre son absorbidos por la placenta, lo que impide su ingreso hacia la circulación fetal. 3) La fetoproteína α y la progesterona que se producen durante el desarrollo embrionario son inmunosupresoras.

Tolerancia a los antígenos propios

La tolerancia al organismo mismo quizá sea una tolerancia de zona alta inducida durante la vida fetal, cuando gran cantidad de antígenos propios reacciona con las clonas correspondientes y las depleta.

Las **enfermedades autoinmunitarias** se presentan cuando la respuesta inmunitaria del organismo se dirige contra los tejidos propios, que de ordinario no se identifican como autoantígenos. Algunos ejemplos de enfermedades autoinmunitarias se muestran en el cuadro 30-2. Los mecanismos potenciales para el desarrollo de la autoinmunidad son los siguientes: 1) un autoantígeno secuestrado, que no entró en contacto con la clona correspondiente y por tanto no la depletó durante la vida fetal, induce una respuesta inmunitaria en el adulto si entra en contacto con células inmunocompetentes. Al parecer éste es el caso de las proteínas del cristalino, que se encuentran contenidas en una cápsula, pero que pueden fugarse en el adulto tras una lesión o cirugía. 2) Si bien los anticuerpos son muy específicos, en ocasiones alguno que se forma en respuesta a un antígeno extraño presenta reacción cruzada con algún tejido del organismo. Esto ocurre en la cardiopatía reumática, en que los anticuerpos que se sintetizan contra los antígenos del estreptococo dañan al corazón. 3) Al avanzar la edad, algunos tejidos del organismo sufren un cambio antigénico que no se reconoce como propio. 4) Las células T_S podrían ser incapaces de verificar el proceso inmunitario en forma adecuada.

Cuadro 30-2. Algunas enfermedades autoinmunitarias y su mecanismo

Enfermedad de Hashimoto	Las células T reaccionan contra los antígenos en las células de la glándula tiroides
Enfermedad de Graves	Los autoanticuerpos se unen a las células tiroideas y las estimulan
Diabetes mellitus dependiente de insulina	Los autoanticuerpos dañan a las células β productoras de insulina en el páncreas.
Miastenia grave	Los autoanticuerpos dañan a los receptores de acetilcolina del músculo
Artritis reumatoide	Los autoanticuerpos dañan las articulaciones
Anemia perniciosa	Los autoanticuerpos dañan la mucosa gástrica
Anemia hemolítica autoinmune	Los autoanticuerpos dañan a los eritrocitos
Púrpura trombocitopénica	Los autoanticuerpos dañan a las plaquetas
Fiebre reumática	Los anticuerpos antiestreptocócicos presentan reacción cruzada con los tejidos de las válvulas cardiacas

Hipersensibilidad

Cuando una reacción inmunitaria genera daño considerable al organismo, se le denomina hipersensibilidad. Existen cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad (figura 30-2).

La **hipersensibilidad tipo I** (anafilaxia) se debe a la desgranulación de las células cebadas, y se desencadena por antígenos que inducen una respuesta intensa mediada por IgE. Algunos ejemplos son la rinitis alérgica (fiebre del heno), dermatitis atópica (eccema) y urticaria aguda (ronchas). Se presenta pocos minutos después de una exposición subsecuente al alérgeno (antígeno) implicado. La desgranulación de las células cebadas se verifica cuando las moléculas de IgE que se encuentran en su superficie forman puentes cruzados con el antígeno. Entre sus mediadores se encuentran la histamina y la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia. Producen dilatación capilar y exudado, así como estimulación de los nervios sensitivos (prurito, estornudos y tos).

La susceptibilidad a la hipersensibilidad de tipo I se llama **atopia**. Los individuos atópicos se manejan mediante desensibilización, es decir, administración repetida de dosis crecientes del alérgeno lesivo. La exposición repetida induce la formación de IgG, en vez de IgE. Ante un reto subsecuente con el alérgeno, la IgG reacciona con éste antes de que pueda interactuar con la IgE o desencadenar la desgranulación de las células cebadas.

La **hipersensibilidad de tipo II** (citotoxicidad mediada por anticuerpos) es una reacción inmunitaria inmediata que daña a las células que presentan el antígeno. Algunos ejemplos son la administración de una transfusión de sangre incompatible o la enfermedad hemolítica del recién nacido. Cuando los anticuerpos reaccionan con los antígenos también dañan a las células (eritrocitos, leucocitos o plaquetas) en que estos últimos se encuentran.

La **hipersensibilidad de tipo III** (trastorno por complejos inmunes) tiene lugar cuando los complejos antígeno-anticuerpo se depositan en tejidos normales del organismo, y en ellos fijan al complemento. La activación del complemento daña a las células del tejido que se ubican en la vecindad (daño a "testigos inocentes"). Una variedad de glomerulonefritis constituye un ejemplo de este tipo de hipersensibilidad.

La **hipersensibilidad de tipo IV** (hipersensibilidad de tipo tardío [HTT]) difiere de los tipos precedentes en dos sentidos. 1) No se encuentra mediada por anticuerpos; más bien, está mediada por macrófagos que fueron activados por células T. Las citocinas que se secretan generan la mayor parte del daño. 2) La hipersensibilidad comienza después de varias horas, y alcanza su máximo entre 48 y 72 h. La HTT se relaciona en forma característica con la formación de granulomas. La observación de HTT es típica del fenómeno del Koch, la hipersensibilidad a la tuberculina, deriva del *M. tuberculosis*.

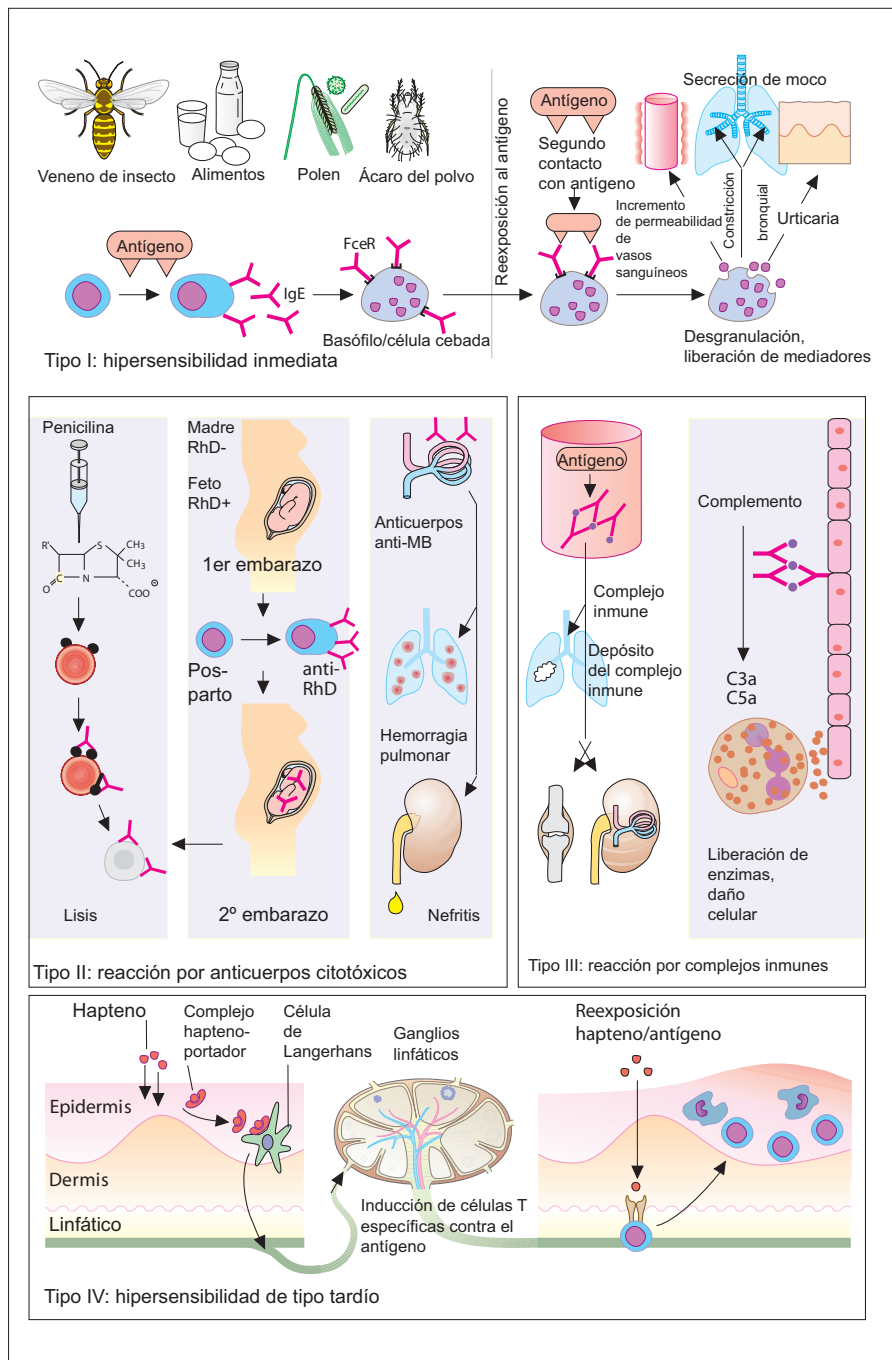


Figura 30-2. Reacciones de hipersensibilidad: tipo I o anafilaxia, tipo II o citotoxicidad mediada por anticuerpos, tipo III o trastorno por complejos inmunes, y tipo IV o hipersensibilidad de tipo tardío. MB, membrana basal.

Resumen

- La inmunidad es la capacidad del organismo para reaccionar contra sustancias extrañas que pudieran causar daño al organismo.
- La inmunidad innata hace referencia a varios mecanismos que permiten defender al organismo contra amenazas inespecíficas.
- La inmunidad adquirida o adaptativa se refiere a las respuestas que tienen como blanco el material extraño específico (antígeno o hapteno).

Aplicación del conocimiento

30-1. Los pacientes con enfermedades autoinmunitarias, como la miastenia grave y anemia perniciosa, tienen más probabilidad que otros de presentar trastornos autoinmunitarios adicionales, como la diabetes tipo 1 y la enfermedad de Hashimoto (tiroiditis). ¿Qué mecanismo pudiera explicar este fenómeno?

31 Mecanismos inmunológicos

La respuesta inmunitaria tiene tres fases: la inicial, central y efectora. Las fases se verifican de manera secuencial. La **fase inicial** involucra a la inmunidad innata, e incluye los eventos que tienen lugar desde la entrada del antígeno hasta su contacto con los receptores específicos en la membrana linfocitaria. El sistema monocitos-macrófagos es esencial en esta fase de la respuesta inmunológica. La **fase central** de la respuesta inmunitaria implica la cooperación entre distintos subgrupos de linfocitos, que proliferan y se diferencian para constituir linfocitos T y B sensibilizados, y células de memoria. La **fase efectora** implica la inactivación del antígeno por las células B y T sensibilizadas que se generan durante la fase central.

Fase inicial de la respuesta inmunitaria

Los linfocitos T cuentan con receptores especializados para los antígenos. Los linfocitos B portan inmunoglobulinas (IgM e IgD) en su membrana, que funcionan como receptores para los antígenos. Los linfocitos T no pueden reconocer al antígeno aislado: el antígeno tiene que encontrarse en asociación estrecha con algunas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) para poder ser reconocido por las células T. El fenómeno se denomina **reconocimiento en asociación**. Los linfocitos B no requieren de las moléculas MHC para reconocer a los antígenos.

Las moléculas del MHC se encuentran en todas las células del organismo. Justo como los polisacáridos específicos para el grupo sanguíneo, son responsables de las reacciones transfusionales, las moléculas específicas del MHC son responsables del rechazo de injerto tras un trasplante de tejido. En el humano, los antígenos del MHC se conocen como antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés), y se codifican en el brazo corto del cromosoma 6. Las moléculas del MHC son, en general, de dos tipos: clase I y II. Las **moléculas del MHC de clase I** se identifican en todas las células, excepto en los macrófagos y en las células B. Las **moléculas del MHC de clase II** sólo se expresan en los macrófagos y en las células B.

Tras un injerto de tejido, las moléculas del MHC de las células del donador (en su mayoría, de clase I) actúan en sí mismas como antígenos (por lo que se les nombra antígenos MHC). Los antígenos distintos a éstos cuentan con opciones distintas para asociarse a las moléculas del MHC (figura 31-1). 1) Cuando se desarrolla en el organismo una célula tumoral maligna, su gen mutante codifica la síntesis de moléculas proteicas antigénicas anormales en su superficie. De esta manera, la célula tumoral se asocia a las moléculas del MHC de clase I. 2) Cuando un virus invade a una célula, codifica la síntesis de moléculas proteicas que se presentan en la superficie celular. Los antígenos virales se asocian entonces a las moléculas del MHC de clase I. 3) Cuando un macrófago fagocita a

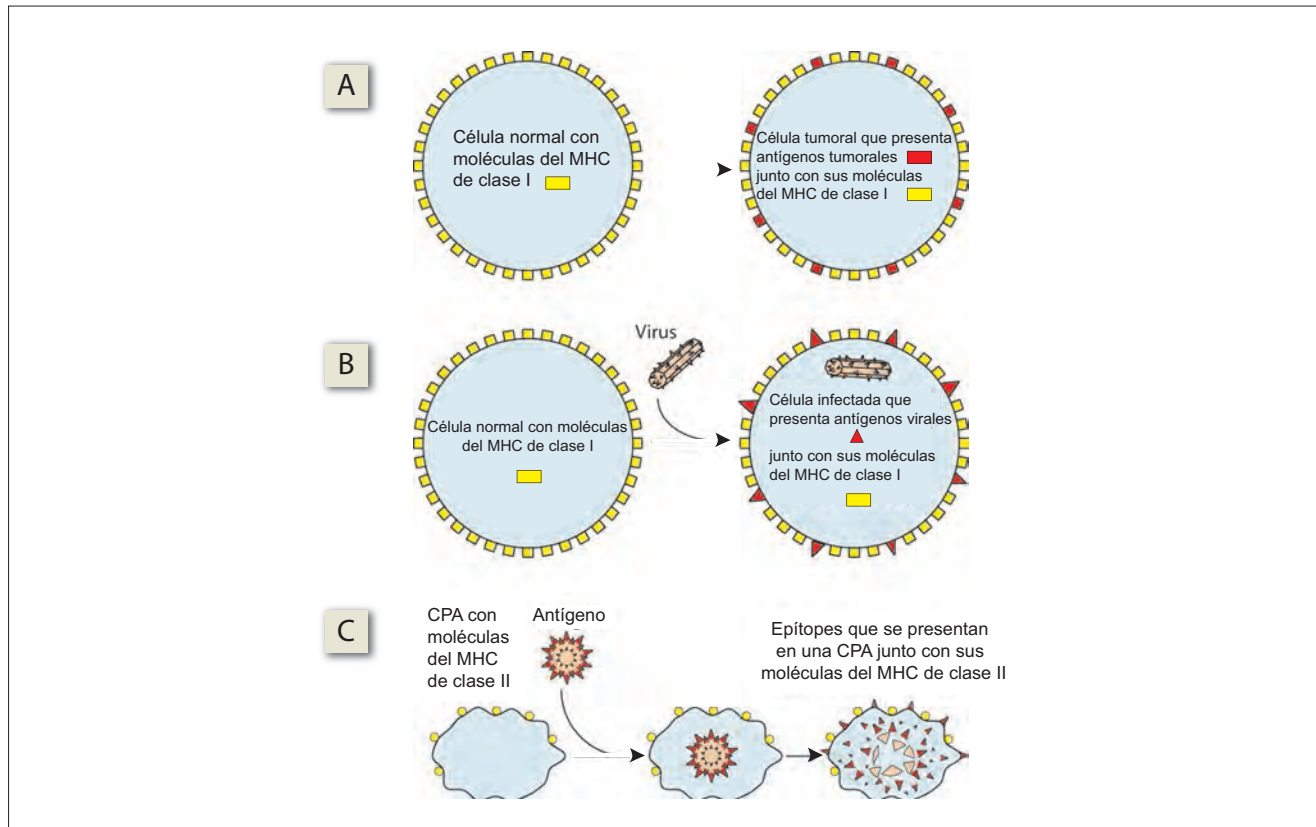


Figura 31-1. Reconocimiento en asociación de distintos tipos de antígenos. **A)** Una célula normal se transforma en una célula tumoral; **B)** una célula normal es invadida por un virus; **C)** un macrófago endocita a un antígeno. CPA, células procesadoras de antígeno; MHC, complejo mayor de histocompatibilidad.

un antígeno y lo fragmenta, los epítopes antigénicos son desplazados hacia la superficie de la célula. De esa manera, los epítopes antigénicos se asocian a las moléculas del MHC de clase II en el macrófago.

El proceso por el cual se fagocita al antígeno, se le fragmenta y se presentan sus epítopes en la superficie celular se llama **procesamiento antigénico**, y los fagocitos que procesan antígenos se denominan células procesadoras de antígenos. Los macrófagos endocitan también a las células tumorales. De esa manera, un antígeno tumoral que de ordinario se asociaba a moléculas de clase I se vincula de manera subsecuente a moléculas de clase II. Por otra parte, se sabe que las células tumorales desprenden sus antígenos (liberación de antígenos). Los macrófagos también fagocitan y procesan estos antígenos. Por tanto, casi todos los antígenos, incluidos los virales y tumorales, se asocian de manera eventual a las moléculas del MHC de clase II.

Fase central de la respuesta inmunitaria

En condiciones normales, el linfocito se desarrolla a partir de un linfoblasto, que es de mayor tamaño. Sin embargo, cuando recibe la estimulación de un antígeno apropiado, el linfocito se agranda y vuelve a adquirir el aspecto de linfoblasto. Esto se conoce como **transformación blástica**. El linfoblasto B se diferencia en una célula plasmática, que sintetiza inmunoglobulinas. El linfocito T se diferencia en dos tipos distintos de célula T efectora, las células T_H (ayudadora) y las células T_C (citotoxicidad mediada por células). Algunos de los linfocitos B y T (subtipo T_4 , véase más adelante) no se agrandan o sufren transformación blástica al exponerse al antígeno. En vez de esto, sólo proliferan y generan gran número de células de memoria de tamaño pequeño (figura 31-2), responsables de la respuesta inmunitaria secundaria.

Diferenciación de las células T

De acuerdo con el tipo de antígenos con que cuentan en su superficie, los linfocitos T maduros se clasifican en dos subtipos antigénicos: células T_4 y T_8 (figura 31-3). Los antígenos

que se asocian a las moléculas de clase II estimulan a la célula T_4 para diferenciarse en célula T_H . Los antígenos que se asocian con las moléculas de clase I estimulan a la célula T_8 para diferenciarse en célula T_C . La célula T_C requiere la ayuda de la célula T_H para ejercer sus funciones, esto que se denomina **cooperación T-T**. Si se recuerda que los antígenos asociados con las moléculas del MHC de clase I de manera eventual también presentan asociación con las moléculas del MHC de clase II, resulta evidente que la mayor parte de los antígenos estimularía tanto a los linfocitos T_4 como a los T_8 , lo que traería consigo la producción tanto de células T_C como T_H .

Diferenciación de las células B

Los linfocitos B pueden reconocer al antígeno, pero no pueden proliferar o transformarse en células plasmáticas hasta que reciben ayuda de las células T_H . Es decir, las células B pueden descifrar la “señal antigénica”, pero no pueden proliferar hasta que reciben la “señal de proliferación” de las células T_H . Esto se conoce como cooperación T-B. De ahí que también los linfocitos B dependan por último de las moléculas del MHC, sin las cuales no podrían existir células T_H capaces de inducir su diferenciación.

Los **antígenos independientes del timo (IT)** no necesitan la ayuda de las células T_H para estimular la proliferación de las células B. Algunos ejemplos incluyen a los aglutinógenos ABO y al dextrán. Todos los antígenos IT presentan un acomodo ordenado de determinantes antigénicos repetidos. Al parecer entre 12 y 16 receptores del linfocito B deben establecer enlaces cruzados con determinantes antigénicos idénticos con distribución espacial apropiada para producir la señal de proliferación que de ordinario aporta la célula T_H . Los antígenos IT sólo inducen la síntesis de IgM; por tanto, no existe “cambio de clase” (figura 30-1) del anticuerpo. En consecuencia, la respuesta secundaria que depende de la producción de IgG es débil cuando la median los antígenos IT.

Teorías sobre la especificidad inmunitaria

El anticuerpo que se produce en respuesta a un antígeno es muy específico: sólo reacciona con el antígeno que generó su síntesis, y no con otro. Esta especificidad también implica que debido a que existen antígenos innumerables a los cuales puede exponerse el organismo, debe existir un número idéntico de anticuerpos que les corresponda. Sin embargo, el plano definitivo para la producción de todos los anticuerpos lo posee la célula troncal hematopoyética solitaria, y en algún punto de la línea de diferenciación las células o los anticuerpos adquieren una diversidad impresionante en cuanto a especificidad. La pregunta crucial es en qué punto de la diferenciación se desarrolla la especificidad. En forma general, existen tres posibilidades, cada una de las cuales se tradujo en una teoría con bases firmes.

La **teoría del templete (instructiva)** (figura 31-4A) sugiere que la especificidad de los anticuerpos no se desarrolla durante el proceso de diferenciación celular, sino sólo se adquiere una vez que el antígeno entra en contacto con el anticuerpo. El antígeno actúa como un templete y el anticuerpo se moldea para ajustarse al mismo. De esa manera, se sugiere que el antígeno “instruye” para la producción de su propio anticuerpo, y que las inmunoglobulinas que existen en el organismo son inespecíficas antes de la exposición al antígeno.

La **teoría de la línea germinal (selectiva)** (figura 31-4B) sugiere que en la superficie de cada célula existe una diversidad completa de anticuerpos y que el antígeno sólo debe “seleccionar” y estimular la producción del anticuerpo que le es específico. En otras palabras, la célula B misma es ines-

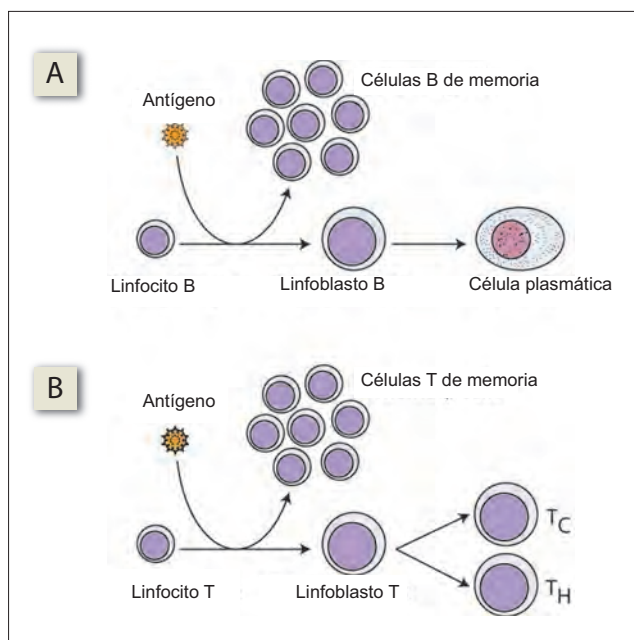


Figura 31-2. Diferenciación de los linfocitos B y T.

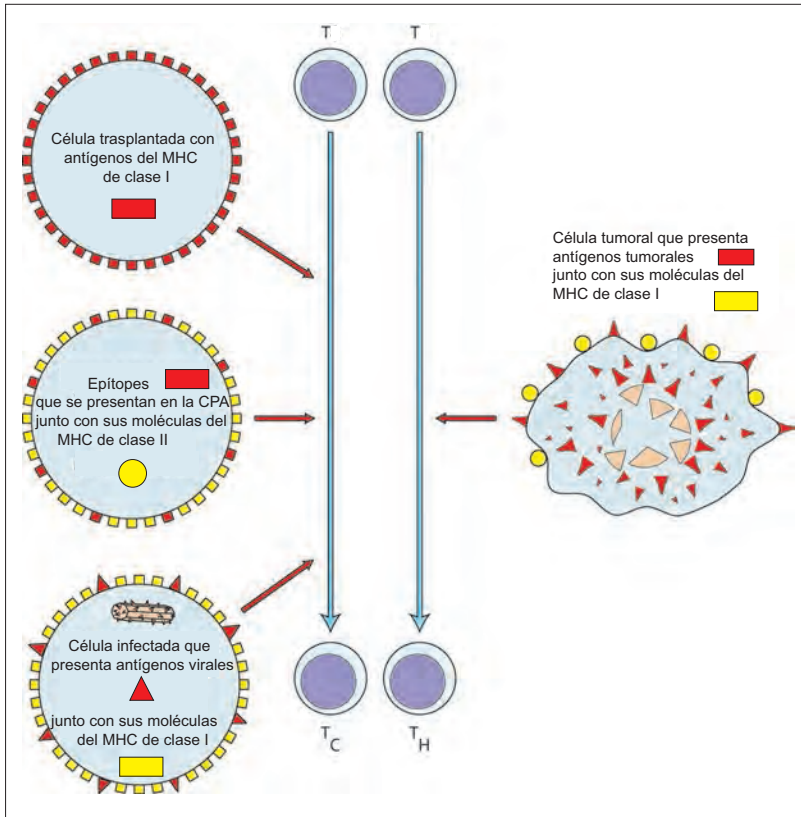


Figura 31-3. Papel de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la diferenciación de las células T. CPA, células presentadoras de antígeno.

pecífica, pero produce todos los distintos anticuerpos específicos. Sin embargo, parece poco probable que en una sola célula tantos genes se encuentren dedicados tan sólo a la producción de anticuerpos.

La **teoría de la mutación somática (selección de clones)** (figura 31-4C) difiere de la teoría de la línea germinal al sugerir que se produce la serie completa de anticuerpos, no sólo en una célula B inespecífica, sino en una serie completa de células B específicas. Propone que durante el procesamiento de los linfocitos en los tejidos linfoides centrales existe proliferación masiva de las células. Durante la proliferación, las células mutan con frecuencia y dan origen a células B con diversidad genética, cada una de las cuales es capaz de producir un anticuerpo distinto. Cada célula B específica se multiplica y constituye una población de células B con genética y capacidad inmunológica idénticas, que se nombra **clona**. Un antígeno sólo debe seleccionar y estimular a una clona específica; de ahí el nombre de teoría “de selección de clones”.

Fase efectora de la respuesta inmunitaria

Los mecanismos de la fase efectora se pueden clasificar con base en tres etapas.

La **primera etapa** se refiere a la llegada de células inmunitarias al sitio en que se ubican los antígenos. Esto es posible mediante la vasodilatación y quimiotaxis. 1) La **vasodilatación** que se genera aumenta el desplazamiento de las células fagocíticas y proteínas inmunorreactivas desde los vasos sanguíneos hasta los espacios extravasculares. 2) Los **factores quimiotácticos** atraen a las células hacia el sitio en que se ubica el antígeno. La mayor parte de los factores que inducen vasodilatación y quimiotaxis se relacionan con las células cebadas.

En la **segunda etapa** de la fase efectora los antígenos y células portadoras de antígenos se vuelven susceptibles a su eliminación final. Estos mecanismos se mencionan a continuación. 1) La **aglutinación** induce acumulación de antígenos, lo que incrementa su vulnerabilidad a la fagocitosis. 2) La **opsonización** depende del recubrimiento de los antígenos por los anticuerpos y el complemento. Este recubrimiento deja al antígeno vulnerable a la lisis o fagocitosis (figura 31-5). 3) La **citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos (CCDA)** es una forma de citotoxicidad en la cual las células asesinas naturales (NK) reconocen y eliminan a las células blanco recubiertas de anticuerpos. La opsonización es a la fagocitosis lo que la CCDA es a la citólisis.

La **etapa final** se refiere a la inactivación y eliminación del antígeno, las cuales dependen por último de la activación de los linfocitos B y T. Estos mecanismos son 1) **fagocitosis** de la célula en la que se encuentra presente, 2) **citólisis** de la célula involucrada, 3) **bacteriostasis**, en el caso de los antígenos bacterianos, y 4) **neutralización**, para los antígenos tóxicos.

Los mecanismos inmunitarios se clasifican en humorales o celulares, con base en la estrategia para la eliminación del antígeno. La **inmunidad humoral** constituye una forma de defensa básica contra las infecciones bacterianas. Incluyen mecanismos efectoros con anticuerpos (γ -globulinas o inmunoglobulinas) y complemento (proteínas plasmáticas con actividad enzimática). La **inmunidad mediada por células** es sobretodo responsable de la defensa contra las células tumorales y trasplantadas, así como contra las infecciones por virus, hongos y ciertas bacterias, como el bacilo tuberculoso. Se encuentra mediada por linfocitos T. La distinción

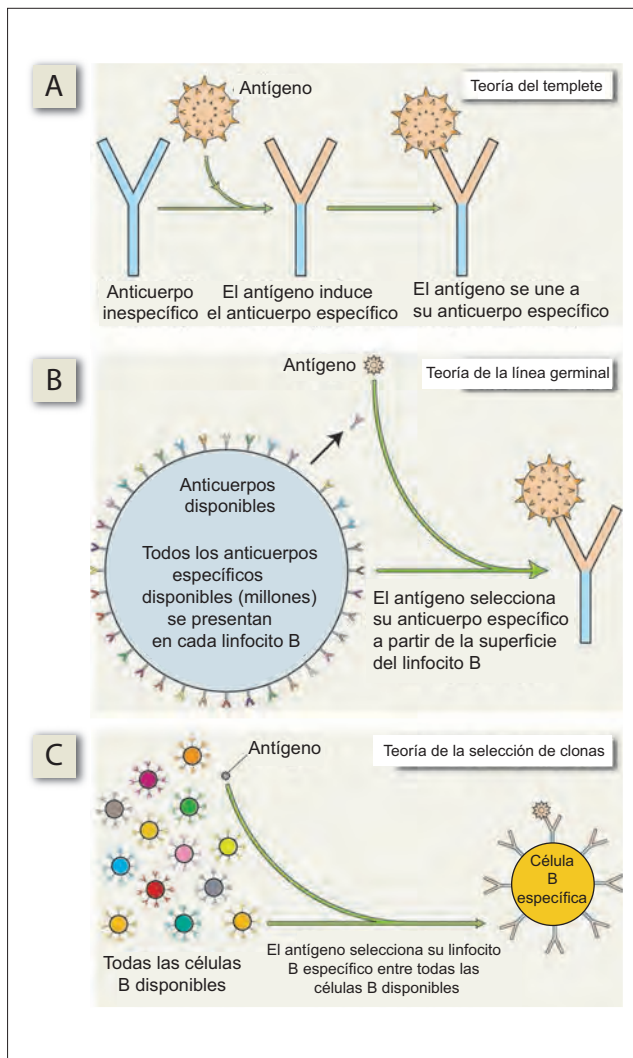


Figura 31-4. Las tres teorías de la especificidad inmunitaria.

entre la inmunidad humoral y celular se dificulta ante la presencia de una sobreposición amplia entre ambos sistemas.

Inmunidad humoral

Una molécula de **inmunoglobulina** está constituida por dos cadenas pesadas y dos ligeras (figura 31-6). Los enlaces disulfuro anclan a la cadena ligera sobre la pesada, y también sostienen a las dos cadenas pesadas juntas. Las cadenas pesadas son de cinco subtipos: μ , γ , α , ϵ y δ (cada una constituye, respectivamente, IgM, IgG, IgA, IgE e IgD). Las cadenas ligeras sólo son de dos tipos, κ y λ .

El extremo terminal NH_2 de cada cadena contiene una secuencia variable de aminoácidos y por tanto se llama **región variable** [V, que se designa V_L en la cadena ligera y V_H en la cadena pesada]. El extremo terminal COOH tiene una secuencia invariable, por lo que se denomina **región constante** (C). Las regiones variables se unen al antígeno.

Los enlaces disulfuro pliegan a cada cadena para constituir asas incompletas. Cada cadena ligera cuenta con sólo dos asas, V_L y C_L . La cadena pesada cuenta con cuatro asas: V_H , C_{H1} , C_{H2} y C_{H3} . Juntas, V_L y V_H constituyen la región variable, que se liga al antígeno. Por otra parte, C_L , C_{H1} , C_{H2} y C_{H3} constituyen la región constante de la molécula de inmunoglobulina.

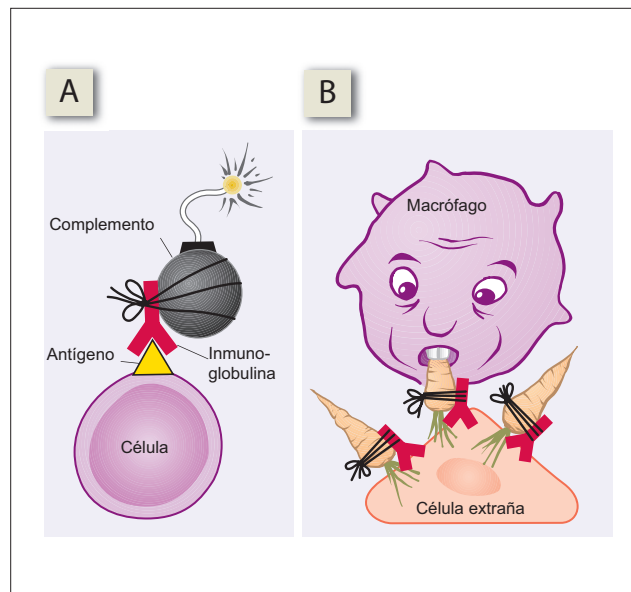


Figura 31-5. **A**) Lisis celular mediada por complemento. La fracción cristalizante (Fc) del anticuerpo se une al complemento (que se muestra como una bomba con la mecha encendida). La fracción de unión al antígeno (Fab) del anticuerpo se une al antígeno en la superficie celular. El complemento destruye a la célula. **B**) Fagocitosis inducida mediante opsonización. La Fab del anticuerpo se une a una célula extraña. La Fc del anticuerpo se une a ciertos materiales ajenos (que se muestran como zanahorias) que atraen a los macrófagos, y desencadenan la fagocitosis de la célula extraña.

La molécula de inmunoglobulina puede escindirse por la acción de las enzimas papaína o pepsina. La papaína permite obtener la fracción de unión al antígeno (Fab), que contiene todas las regiones variables, y la fracción cristalizante (Fc), que determina propiedades de la inmunoglobulina como su capacidad de difusión, transferencia placentaria, fijación al complemento y la capacidad de opsonización. La pepsina escinde un dímero de Fab a partir de la molécula.

La **inmunoglobulina M (IgM)** representa casi 10% de todas las inmunoglobulinas en el plasma. Es la primera inmunoglobulina que se sintetiza en la respuesta primaria. Su concentración no se incrementa en grado significativo en la respuesta secundaria. Debido a su gran tamaño, predomina en el espacio intravascular. Esto, acoplado con su producción temprana, la hace importante en las bacteremias. La IgM es la única inmunoglobulina que se produce antes del nacimiento. Por tanto, los anticuerpos naturales como los aglutinógenos antiA y antiB son de tipo IgM; ésta tiene una valencia teórica de 10, que de hecho sólo se observa con haptenos pequeños. Cuando existen antígenos mayores, su valencia efectiva cae hasta 5, por efecto de la restricción estérica. Sin embargo, tiene una afinidad y avidez mucho mayores para la unión de antígenos grandes con epitopes múltiples que por haptenos pequeños. La IgM genera una aglutinación muy efectiva. Fija al complemento por la vía clásica, y la lisis que induce es muy efectiva. Su potencia de opsonización es débil.

La **inmunoglobulina G (IgG)** es la inmunoglobulina más abundante, y corresponde a casi 70% de las inmunoglobulinas totales. Es la inmunoglobulina principal que se sintetiza en la respuesta secundaria, en la cual la producción de IgM induce la de IgG (figura 30-1). Este cambio del perfil de producción de anticuerpos se llama **cambio de clase**. A diferencia de la IgM, tiene capacidad para atravesar la placenta. De esta manera, puede proveer inmunidad pasiva al neonato durante sus primeras semanas de vida. La protección se refuerza por medio de

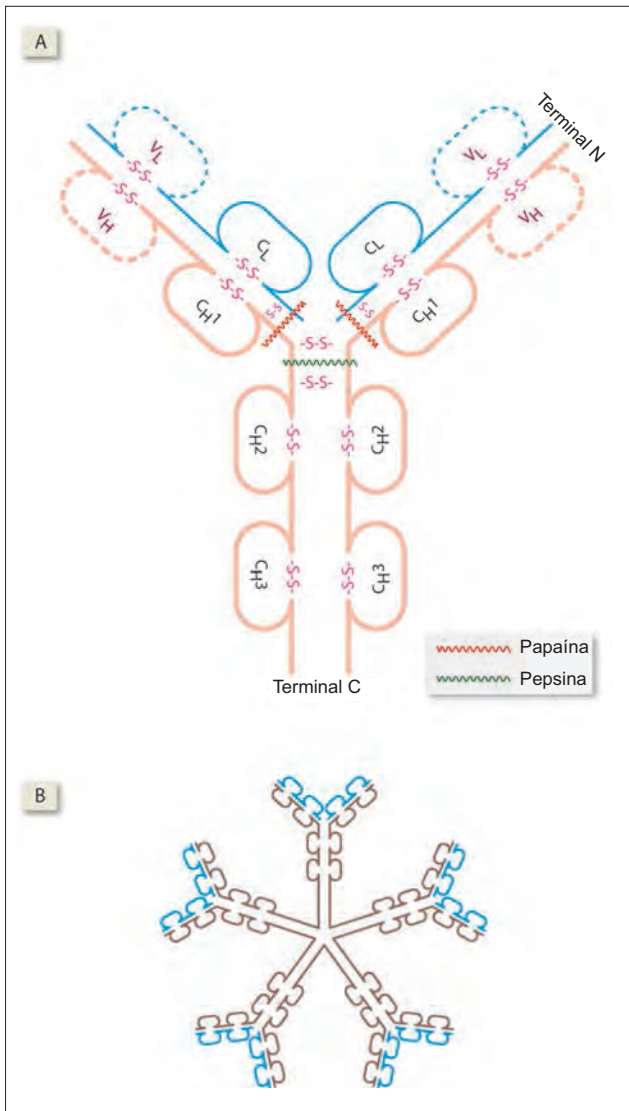


Figura 31-6. A) Estructura de una molécula de inmunoglobulina. B) Pentámero de inmunoglobulina M.

la transferencia de IgG en el calostro, que atraviesa la mucosa intestinal del neonato. Después del nacimiento, la concentración sérica de IgG se reduce de manera constante en un periodo de 2 o 3 meses y luego aumenta con lentitud al transcurrir los años. La IgG se difunde con facilidad hacia el espacio extravascular, donde su concentración es la misma que en el plasma. También se encuentra en leche, saliva, secreciones nasales y bronquiales. La IgG produce opsonización, CCDA y neutralización de toxinas. Aunque fija al complemento por la vía clásica, la lisis que induce por este mecanismo es débil. El complejo IgG-antígeno se une a las plaquetas a través de sus receptores Fc, e induce agregación plaquetaria.

La **inmunoglobulina A (IgA)** se secreta en el calostro, saliva, secreciones nasales y pulmonares, lágrimas, y fluidos genitourinarios y gastrointestinales, por lo que determina la “inmunidad secretoria”. La IgA induce opsonización y neutralización. También fija al complemento por la vía alterna. La mucosa intestinal secreta a la IgA unida a una proteína de secreción, que la hace resistente a la proteólisis. Recubre a los microbios e impide su adhesión a las células de la mucosa, con lo que previene su ingreso a los tejidos corporales. *Neisseria gonorrhoeae*, que sintetiza una proteasa contra IgA, puede penetrar la barrera de la mucosa incluso en una persona con inmunidad.

La **inmunoglobulina E (IgE)** se une a las células cebadas a través de su receptor Fc. Cuando un antígeno se une a dos moléculas IgE distintas, el enlace cruzado de esas moléculas desencadena la desgranulación de las células cebadas. Los haptenos con un solo epítopo no pueden inducir la formación de puentes cruzados entre los receptores Fc y por tanto no son capaces de inducir desgranulación de las células cebadas. Más bien, inhiben a la IgE al bloquear a su fracción Fab. Los parásitos son en especial eficientes para estimular la producción de IgE.

Las moléculas de **inmunoglobulina D** se encuentran en la superficie de las células B y actúan como receptores antígenicos en ellas.

El **sistema complemento** está constituido por nueve proteínas plasmáticas con capacidad enzimática, que se identifican como C1 a C9 (figura 31-7). En estado inactivo, su función inicia cuando la proteína C1 se une a un complejo antígeno-anticuerpo. La C1 activada estimula a su vez a las otras proteínas del complemento en una serie de reacciones

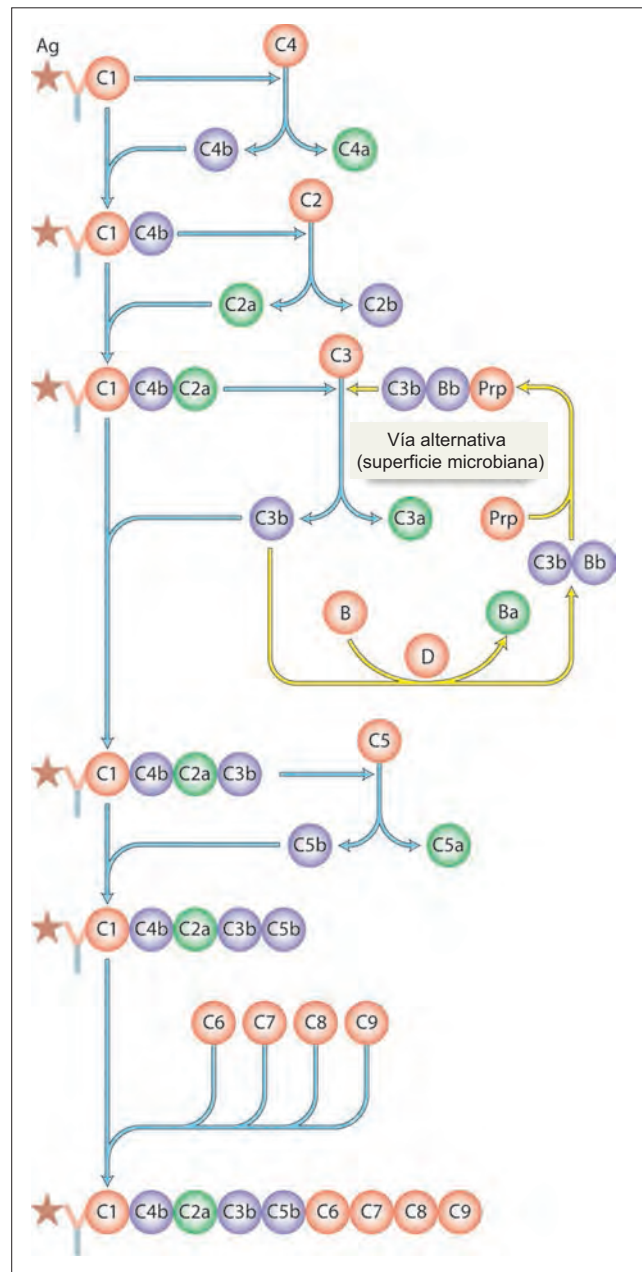


Figura 31-6. Vías para la activación del complemento. Ag, antígeno; Prp, properidina.

en cascada. Aunque el producto final de la activación del complemento (C5b-C6-C7-C8-C9) tiene capacidad citolítica, muchos de los productos colaterales inducen vasodilatación, quimiotaxis, opsonización, adhesión inmunitaria y desgranulación de las células cebadas (cuadro 31-1). La IgM e IgG fijan y activan al complemento por la vía clásica; la IgA fija al complemento por la vía alterna.

En la **vía clásica** de la activación del complemento, C1 escinde a C4 en C4a y C4b. C4b se une al complejo antígeno-Ig-C1. Este complejo escinde a C2, y libera C2b, que es una cinina (un vasodilatador potente), al tiempo que se enlaza a C2a. Ese mismo complejo escinde entonces a C3 y lo convierte en C3a (una opsonina) y C3b, que induce la desgranulación de las células cebadas. C3b se enlaza al complejo en crecimiento. El fragmento C4b-C2a-C3b del complejo desencadena la adhesión inmunitaria. El complejo por último escinde a C5, y conserva a C5b en unión en tanto libera a C5a, que desencadena la quimiotaxis y desgranulación de las células cebadas. C6, C7, C8 y C9 se agregan al complejo en pasos sucesivos. El fragmento C5b-C6-C7 induce quimiotaxis. El fragmento C5b-C6-C7-C8-C9 se llama **complejo de ataque a la membrana**. Induce citólisis mediante la digestión enzimática de una parte de la membrana y la producción de un orificio en ella. Es posible observar que la activación de C3 en C3a y C3b ocupa un papel central en la activación del complemento, justo como la activación del factor IX ocupa una posición central en la cascada de la coagulación.

La **vía alterna** para la activación del complemento genera amplificación de la producción de C3b por medio de retroalimentación. Requiere la participación de cuatro proteínas del plasma: C3, factor B, factor D y properdina. Todas las reacciones de la vía alterna tienen lugar en la superficie de los microbios. Las membranas de las células humanas contienen ácido siálico, que destruye al factor C3b. Por tanto, todas las células del tejido del hospedero tienen protección contra el daño que induce la activación del complemento.

La vía alterna se pone en marcha por la acción del factor D, que escinde al factor B para constituir factor Ba y factor Bb. Este último se combina con C3b para constituir C3bBb, que se denomina convertasa C3 de la vía alterna. El complejo C3bBb es inestable y se degrada con rapidez a menos que se una a un factor que se llama properdina. El complejo C3bBb-properdina escinde una cantidad mayor de C3 en C3a y C3b.

Inmunidad mediada por células

En los párrafos siguientes, el término **inmunidad mediada por células** se utiliza en un sentido estricto –indica que los efectores de la inmunidad son linfocitos T o citocinas. En un sentido más amplio, el término incluye todo lo que guarda relación con los linfocitos T, por lo que abarca tanto las fases inicial como central de la respuesta inmunitaria.

Las **células T citotóxicas** (T_C) destruyen a las células portadoras de antígenos de dos maneras: mediante la inducción

de apoptosis y con la perforación de su membrana. 1) La célula T_C secreta el factor de necrosis tisular beta (TNF- β), que incrementa la permeabilidad al calcio (Ca^{2+}) en la célula portadora de antígeno. El aumento de la concentración intracelular del Ca^{2+} activa enzimas intracelulares que degradan al DNA del núcleo, con la fragmentación nuclear resultante. La apoptosis también puede desencadenarse a través de un mecanismo independiente del Ca^{2+} . Las células T_C activadas desarrollan receptores para las proteínas Fas que se encuentran en las células presentadoras de antígenos. La unión de las proteínas Fas con los receptores Fas en las células T desencadena la apoptosis. 2) Las células T_C activadas también secretan perforina. En presencia de Ca^{2+} extracelular, la perforina se polimeriza en la superficie de la célula presentadora de antígeno y disuelve parte de su membrana, formando poros en ella. Estos poros causan la muerte celular al alterar la homeostasis en la célula.

Células T ayudadoras. Las células T_H son de dos tipos, células T_{H1} y T_{H2} . Las células T_{H1} también se nombran células T inflamatorias. Secretan sobretodo tres citocinas: interleucina 2 (IL-2), interferón γ (IFN- γ) y TNF- β . Estas citocinas desempeñan tres funciones. 1) Estimulan a los macrófagos. Los macrófagos estimulados destruyen a las células presentadoras de antígenos y en ocasiones son responsables de la hipersensibilidad de tipo tardío. 2) Ayudan a las células T8 para diferenciarse en células T_C (cooperación T-T). 3) El IFN- γ tiene capacidad directa para eliminar a las células presentadoras de antígenos.

Las células T_{H2} tienen como función principal la cooperación T-B –capacitar a las células B para sintetizar anticuerpos. Secretan las interleucinas 4, 5 y 6. La diferenciación de las células T_{H2} depende de la IL-1 que secretan los macrófagos, y de la IL-2 que secretan las células T_{H1} .

Resumen

- La fase inicial de la respuesta inmunitaria implica el reconocimiento de un antígeno por los linfocitos B y T.
- La fase central en la respuesta inmunitaria implica la proliferación y diferenciación de las células B y T sensibilizadas, y de las células de memoria.
- Durante la fase efectora de la respuesta inmunológica, el antígeno se inactiva por la acción de las células B y T sensibilizadas.

Aplicación del conocimiento

31-1. Existen tres fases en una respuesta inmunitaria típica: la fase inicial, la central y la efectora. ¿En qué forma difiere la respuesta inmunitaria en las enfermedades autoinmunitarias, como la miastenia grave y la anemia perniciosa, de la respuesta inmunitaria más común? Explique su respuesta.

Cuadro 31-1. Efectores del sistema de complemento

C2b	Vasodilatador potente
C3a	Opsonina
C3b	Causa la desgranulación de la célula cebada
C4b-C2a-C3b	Induce adherencia inmunitaria
C5b	Produce quimiotaxis y desgranulación de la célula cebada
C5b-C6-C7	Induce quimiotaxis
C5b-C6-C7-C8-C9	Complejo de ataque a la membrana

Respuestas para aplicar su conocimiento

Capítulo 20

1. Calcule el agua corporal total del Sr. Lundquist, así como sus volúmenes de líquido intracelular y líquido extracelular.

El Sr. Lundquist presenta sobrepeso, pero no necesariamente es obeso. Es posible asumir que su agua corporal total corresponde a 60% del peso de su cuerpo, expresado en kilogramos. Debido a que se sabe que pesa 65 kg, su agua corporal total es de 39 L. Su volumen de líquido intracelular (LIC) corresponde a dos terceras partes del agua corporal total, y el líquido extracelular (LEC) es de una tercera parte del agua corporal total. Así, su LIC es de 26 L y su LEC es de 13 L. Si el Sr. Lundquist presentara obesidad significativa, su volumen de agua corporal total correspondería a menos de 60% de su peso, debido a que las células adiposas contienen un porcentaje más bajo de agua que las de otros tipos.

2. El hematocrito de Sr. Lundquist se encuentra bajo. ¿Qué parámetros pudieran modificarse a partir de sus valores normales para dar origen a esta condición?

El hematocrito (Hto) corresponde la proporción entre las células y el fluido, por lo que su valor se modifica si el número de células o el volumen del fluido cambian (o ambos). De esa manera, un valor anormal del Hto debe interpretarse a la luz de lo que se sabe sobre la condición de hidratación del individuo. Por ejemplo, un valor bajo de Hto como el que presenta el Sr. Lundquist pudiera deberse a la existencia de retención hídrica que incrementara el volumen sanguíneo sin modificar el número de células existentes. O, es posible que alguna patología impidiera la producción de células rojas de la sangre en cantidad normal.

Capítulo 21

1. El Sr. Lundquist tiene un hematocrito bastante menor que el normal. ¿Cómo se relaciona esto con su malestar principal de fatiga y disnea?

El Hto refleja la concentración de eritrocitos en la sangre del Sr. Lundquist. Cuando existe un número menor de eritrocitos, se cuenta con menos hemoglobina (Hb) disponible para transportar al oxígeno hacia los tejidos. La carencia de oxígeno suficiente en los tejidos, en particular cuando se lleva a cabo cualquier tipo de ejercicio físico, desencadena fatiga y una sensación de disnea.

Capítulo 22

1. La concentración de hemoglobina del Sr. Lundquist es de 11 g/dL, y es evidente que presenta anemia. ¿Cómo se relaciona esto con la fatiga que refiere en el momento de la presentación?

El Sr. Lundquist tiene una cifra anormal baja de concentración de Hb. De esta manera, su sangre transporta menos oxígeno hacia los tejidos, entre los que se encuentran sus músculos esqueléticos, y la consecuencia es la fatiga. El hecho de que se sepa que su Hto también es bajo permite llegar a la misma conclusión en relación con su malestar principal.

2. Calcule el valor aproximado del contenido de oxígeno en la sangre arterial del Sr. Lundquist.

El contenido de oxígeno en la sangre se determina a partir de la concentración de Hb, que se conoce a partir de los resultados de laboratorio del Sr. Lundquist, en tanto el porcentaje de saturación de su sangre se desconoce. La frecuencia con la que respira es un poco alta, pero no existe razón para creer que exista algún problema para el intercambio de gases en los pulmones. De esa manera, es posible asumir que es su Hb presenta saturación completa (aunque en realidad es más probable que su saturación varíe entre 95 y 97%).

Puesto que 1 g de Hb puede transportar 1.34 mL de oxígeno, y su concentración de Hb es de 11 g/dL, el oxígeno unido a su Hb sería de ~ 14.74 mL/100 mL de sangre con una saturación de 100%.

Capítulo 23

1. ¿Se debe la anemia del Sr. Lundquist a la disminución de la velocidad de producción de eritrocitos o un aumento de la velocidad de destrucción de los mismos? ¿Cómo lo sabe?

El Sr. Lundquist muestra tanto disminución de la concentración de Hb como reducción del Hto. También se sabe que su concentración de vitamina B₁₂ es baja. La vitamina B₁₂ es necesaria para la síntesis del DNA, y por ende para la producción de Hb. Así, es más probable que el Sr. Lundquist presente reducción de la tasa de producción de eritrocitos.

Capítulo 24

1. Una prueba reveló que el Sr. Lundquist sintetiza anticuerpos contra el factor intrínseco. Describa las consecuencias que se esperarían.

El factor intrínseco (FI) es necesario para la absorción de la vitamina B₁₂ en el intestino. En ausencia de FI, el Sr. Lundquist mantendrá concentraciones muy bajas de vitamina B₁₂. La vitamina B₁₂ se requiere para recuperar el folato que llega a la “trampa de metilos”, necesaria para la síntesis del DNA. Puesto que para la producción de eritrocitos se requiere la síntesis de DNA, la carencia de vitamina B₁₂ induce anemia.

Debe mencionarse que la carencia de vitamina B₁₂ también puede producir deficiencias neurológicas.

Capítulo 25

1. Si el Sr. Lundquist necesitara una transfusión, ¿qué grupo sanguíneo podría recibir con seguridad? Explique su respuesta.

Los resultados de laboratorio del Sr. Lundquist no incluyen la tipificación de su grupo ABO. Puesto que no se cuenta con esa información, lo único que puede decirse es que podría recibir con seguridad sangre de tipo O-, puesto que no contiene aglutinógenos y se reduce así al mínimo la posibilidad de que exista una reacción por la transfusión. Si se conociera el tipo de sangre del Sr. Lundquist, el dato permitiría, por supuesto, seleccionar a un donador de sangre.

Capítulo 26

1. Los pacientes con anemia perniciosa, como el Sr. Lundquist, de ordinario también exhiben trombocitopenia (reducción del número de plaquetas). ¿Cómo podría esta condición afectar la coagulación de la sangre del Sr. Lundquist? ¿Cuál sería el mecanismo por el que ocurriría tal fenómeno?

Si la reducción del número de plaquetas fuera suficiente, el Sr. Lundquist tendría prolongación de los tiempos de coagulación. En consecuencia, presentaría tendencia a la formación de equimosis o hemorragias nasales frecuentes. El mecanismo por el que prolonga el tiempo de coagulación es la inhibición de la vía intrínseca. Con un número más bajo de plaquetas, se activaría una cantidad menor de factor X en factor Xa, con lo que la conversión de protrombina en trombina sería menor.

Capítulo 27

1. Prediga los resultados que se obtendrán al someter la sangre del Sr. Lundquist a las pruebas siguientes: (1) tiempo parcial de tromboplastina, (2) tiempo de protrombina, y (3) tiempo de trombina. Explique sus predicciones.

La cuantificación del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) constituye un indicador de la condición de los mecanismos de coagulación tanto de la vía intrínseca como de la común. Puesto que el Sr. Lundquist tiene una disminución del número de plaquetas, su vía intrínseca presenta deficiencia, y su TPT se prolongaría. La medición del tiempo de protrombina (TP) provee información respecto de la condición de los mecanismos de coagulación de las vías extrínseca y la común. Ya que el Sr. Lundquist presenta mecanismos de coagulación extrínseca normales y su vía común se encuentra conservada, los resultados de TP serían normales. El tiempo de trombina valora la vía común, y los resultados del Sr. Lundquist deberían ser normales.

Capítulo 28

1. Los pacientes con anemia perniciosa suelen exhibir leucopenia (reducción del conteo leucocitario). ¿Qué papeles desempeñan los leucocitos en la defensa del hospedero?

Existen tres tipos de granulocitos: neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Los neutrófilos defienden al organismo de las bacterias al endocitarlas y, en esencia, digerirlas. Los eosinófilos atacan a los microorganismos invasores, como los parásitos, que son demasiado grandes para ser eliminados mediante fagocitosis por los neutrófilos. Los eosinófilos también desempeñan un papel importante en la generación de respuestas alérgicas. Los basófilos liberan mediadores que producen inflamación.

Capítulo 29

1. Tanto la Srita. Adams, la paciente que padecía miastenia grave, como el Sr. Lundquist, que cursa con anemia perniciosa, tienen probabilidad de mostrar un incremento del número de linfocitos. Explique la causa de este fenómeno.

Tanto la miastenia grave (MG) como la anemia perniciosa (AP) son enfermedades autoinmunitarias en las que el sistema de defensa del organismo sintetiza anticuerpos contra estructuras propias. En la MG, los anticuerpos se unen a los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular, y los inactivan. En la AP, los anticuerpos atacan a las células parietales del estómago, que sintetizan el FI, y es posible que existan anticuerpos que inactiven cualquier molécula de FI que llegue a producirse (el FI es necesario para la absorción de la vitamina B₁₂). Tanto en la MG como la AP, los linfocitos son las células del sistema inmunitario que sintetizan estos anticuerpos.

Capítulo 30

1. Los pacientes con enfermedades autoinmunitarias, como la miastenia grave y la anemia perniciosa, tienen más probabilidad que otros de presentar trastornos autoinmunitarios adicionales, como la diabetes tipo 1 y la enfermedad de Hashimoto (tiroiditis). ¿Qué mecanismo pudiera explicar este fenómeno?

Existen varias hipótesis en torno a los mecanismos que causan las enfermedades autoinmunitarias. Algunos de los mecanismos propuestos parecerían limitarse a explicar una sola enfermedad autoinmune. Por ejemplo, la liberación de antígenos de ordinario secuestrados a partir del cristalino pudiera explicar algunos problemas oftálmicos, pero no es fácil entender cómo pudiera asociarse esto con otros trastornos autoinmunitarios. Por otra parte, la hipótesis de que la alteración de la función de las células T supresoras pudiera generar respuestas autoinmunitarias permitiría explicar el desarrollo de distintas enfermedades autoinmunes en un solo individuo. Resulta relevante resaltar que al parecer este fenómeno cuenta con un componente genético bastante sólido.

Capítulo 31

1. Existen tres fases en una respuesta inmunitaria típica: la fase inicial, la fase central y la fase efectora. ¿En qué forma difiere la respuesta inmunitaria en las enfermedades autoinmunitarias, como la miastenia grave y la anemia perniciosa, de la respuesta inmunitaria más común? Explique su respuesta.

La fase inicial de la respuesta inmunitaria característica contra las células tumorales, las infecciones virales o los antígenos exógenos implica transformaciones celulares, de tal manera que los antígenos o los epítopes se presentan en la membrana de la célula. Este proceso no ocurre cuando existe una respuesta autoinmunitaria, puesto que los antígenos “agresores” son las moléculas que existen de ordinario en la membrana. Por ejemplo, en la MG, la molécula receptora de acetilcolina que de ordinario se expresa en la unión neuromuscular es detectada por los linfocitos, y se le ataca como si fuera una proteína extraña. En la AP, las moléculas antigénicas de origen natural pueden ser los constituyentes normales de la membrana de la célula parietal o el FI. Las enfermedades autoinmunitarias cursan con una fase central, en la que varios procesos conducen al desarrollo de linfocitos sensibilizados, y una fase efectora, en la que el antígeno se inactiva, y se presentan daño o muerte celulares.

Análisis del caso de la Sección IV: El Sr. Lundquist no tiene energía

Perspectiva clínica

Revisión de la enfermedad de la paciente. Erik Lundquist padece anemia perniciosa (AP), una enfermedad que se debe a la carencia de vitamina B₁₂. Aunque esto podría deberse a una deficiencia en la dieta, lo más común es que se desencadene ante la carencia del factor intrínseco (FI), necesario para la absorción de esa vitamina en el tubo digestivo.

Etiología. La AP es con más frecuencia una enfermedad autoinmunitaria en la que existen anticuerpos contra las células parietales del estómago. Las células parietales secretan el FI, y cuando el número de células disminuye o presentan problemas funcionales, se reduce la absorción de la vitamina B₁₂.

Prevalencia. La AP es más común en ciertos grupos étnicos (celtas, escandinavos), en los que pueden presentarse hasta 20 casos por 100,000 habitantes. Aunque en alguna época se pensaba que era rara en otros grupos étnicos, en la actualidad se considera que su incidencia se subestima.

Diagnóstico. La presencia de anemia intensa en un paciente con sintomatología relativamente discreta y sin pérdida ponderal debe sugerir la posibilidad de que exista AP. La disminución de las concentraciones del FI por la presencia de anticuerpos contra el mismo confirmaría el diagnóstico.

Tratamiento. La administración de vitamina B₁₂ mediante inyección permitirá revertir la anemia. Debe tenerse cuidado para determinar la dosis mínima que permita la producción normal de eritrocitos. La vitamina B₁₂ por vía oral puede ser útil si se administra en una dosis alta suficiente. Incluso en ausencia del FI, la absorción de 1% de una dosis oral alta de vitamina B₁₂ permite cubrir los requerimientos diarios mínimos de esta vitamina.

Comprensión de la fisiología

Las células hematopoyéticas se dividen y multiplican con rapidez, para mantener el número necesario de eritrocitos y leucocitos. Esta división celular rápida hace necesaria la síntesis del DNA. El folato es un factor esencial en este proceso, puesto que se utiliza como portador para la transformación de uridina en desoxitimidina, una de las cuatro bases a partir de las cuales se construye el DNA.

En el proceso, el folato queda "atrapado" en forma de metiltetrahidrofolato (metil-THF). La vitamina B₁₂ toma el grupo metilo, y libera al THF para que participe en la vía de la síntesis del DNA. Al hacerlo, la vitamina B₁₂ se metila, pero la conversión de homocisteína en metionina permite que se "recicle".

La AP es sólo un ejemplo de entre las patologías que cursan con anemia megaloblástica. La anemia megaloblástica se debe a la deficiencia de vitamina B₁₂ con causas diversas. En el caso del Sr. Lundquist, el problema es una respuesta autoinmunitaria que genera anticuerpos contra el FI. Estos

anticuerpos se unen a las moléculas de FI, lo que impide que desempeñen su función para la absorción de esa vitamina. Al disminuir en forma intensa las concentraciones del FI, el intestino no puede absorber la vitamina B₁₂ de la dieta, y fallan todos los procesos que ya se detallaron. La célula hematopoyética no puede multiplicarse con normalidad, y se produce anemia. El mecanismo por el que ocurre la AP se ilustra en el diagrama de flujo que se incluye.

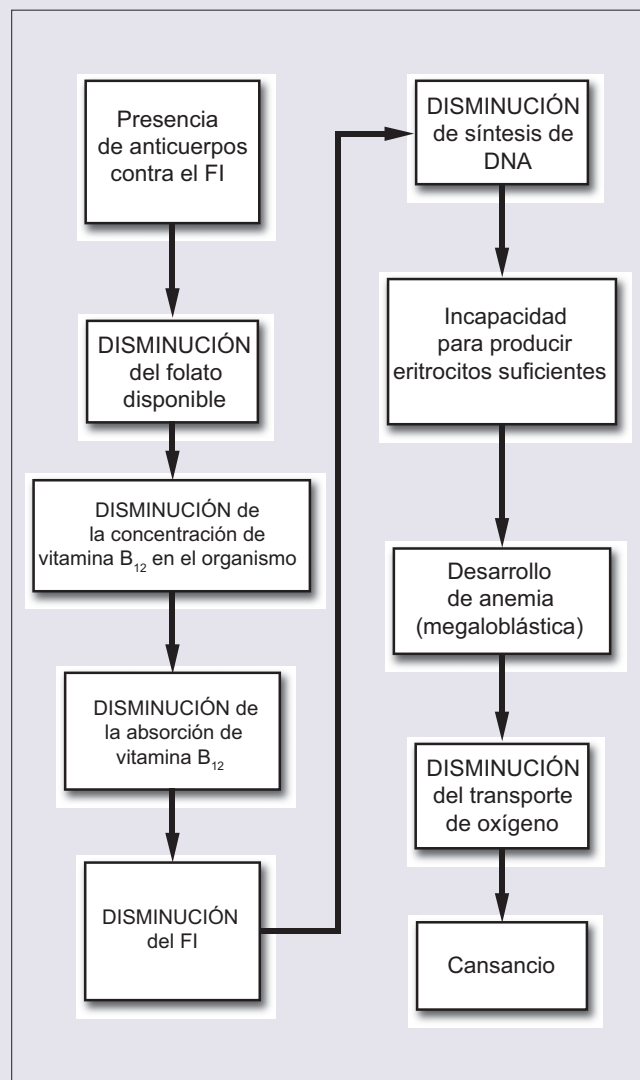


Figura IV-1. El Sr. Lundquist presenta una respuesta autoinmunitaria y produce anticuerpos contra el factor intrínseco (FI). La carencia de FI limita la absorción de la vitamina B₁₂, y así disminuye el folato disponible. El resultado es una eritropoyesis limitada (anemia). Al transportarse una cantidad menor de oxígeno hacia sus tejidos, el Sr. Lundquist se cansa con facilidad.

Sección V | Sistema cardiovascular

Generalidades

Presentación de caso

Capítulos

32. Excitación cardíaca y electrocardiograma
33. Ciclo cardíaco
34. Gasto cardíaco
35. Sistema circulatorio y hemodinámica
36. Intercambio capilar y circulación linfática
37. Control químico y nervioso del sistema cardiovascular
38. Regulación de la presión sanguínea
39. Circulación coronaria
40. Circulación cerebral
41. Circulación pulmonar y pleural
42. Circulación cutánea, muscular y esplácnica
43. Regulación de la temperatura corporal

Respuestas para aplicar su conocimiento

Análisis del caso

Generalidades

Cada célula del organismo debe obtener oxígeno y todos los nutrimentos que requiere para mantener su metabolismo. Al mismo tiempo, cada una debe disponer de los productos de desecho que genera ese metabolismo: dióxido de carbono, desechos nitrogenados y calor.

Estas dos funciones básicas sólo pueden ocurrir si existe un sistema de transporte que perfunda cada tejido del organismo, que lleve el oxígeno y los nutrimentos en cercanía suficiente a cada célula, de tal manera que la difusión simple permita proveer todo lo que esa estructura requiere, y al mismo tiempo retire, de nuevo mediante difusión simple, los productos de desecho que genera.

El sistema cardiovascular lleva a cabo estas funciones. Está constituido por una bomba muscular (el corazón), una serie de vasos sanguíneos que se distribuyen por todo el organismo (la circulación), un líquido que transporta las sustancias requeridas (la sangre), y controles nerviosos y humorales que permiten regular y coordinar todas esas funciones.

Para asegurar que cada tejido y célula reciba lo que requiere, el sistema cardiovascular regula la presión que existe en las arterias y a continuación equilibra el flujo entre los distintos tejidos al modificar la resistencia al mismo. De esa manera, la regulación de la presión sanguínea constante ante las perturbaciones externas y las alteraciones funcionales constituye una característica esencial del sistema. De manera similar, puesto que la presión arterial depende en parte del volumen sanguíneo que contiene el sistema, este último también es un parámetro regulado.

Sección V Presentación de caso:

Doris Daniels presenta disnea

Malestar principal

Doris Daniels, una secretaria afroamericana de 45 años, acude a la clínica refiriendo falta de aire progresiva.

Padecimiento actual

Hace alrededor de tres semanas, la paciente observó por vez primera que el ejercicio moderado, subir las escaleras rápido o correr para alcanzar el autobús, le causaba disnea inusual. Durante la semana previa, notó la presencia de edema leve en sus pies. Durante los últimos cinco días, observó que se quedaba sin aire al subir menos de la mitad de un piso de escaleras. Las últimas tres noches presentó dificultad para respirar mientras se mantenía acostada sobre su espalda; comenzó a mantener levantada la cabeza con tres almohadas mientras dormía durante la noche. El día de hoy presentó tos productiva con expectoración blanquecina.

Antecedentes médicos

En retrospectiva, la Sra. Daniels piensa que se había estado cansando con facilidad al realizar ejercicio durante los últimos dos años, pero no había presentado dificultad para dormir hasta este momento. Siempre había evitado acudir al médico y sólo había sido hospitalizada una vez, a los seis años de edad. Lo único que puede recordar acerca de esa hospitalización es que presentaba un exantema y algunos movimientos involuntarios en las piernas y los brazos. Está casada y no tiene hijos. No fuma, no bebe alcohol ni utiliza drogas o medicamentos.

Exploración física

- **Hábito externo.** Mujer de raza negra bien desarrollada y nutrida, con cierto grado de esfuerzo respiratorio.
- **Signos vitales:**
 - Temperatura: 37.3 °C (oral).
 - Pulso: 90/min.
 - Respiración: 26/min.
 - Presión arterial: 120/80 mm Hg.
- **Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta.** Todo normal.
- **Cuello.** Sin evidencia de ingurgitación yugular.
- **Pulmones.** Sibilancias bilaterales difusas durante la espiración, con estertores (ruidos respiratorios anormales) en ambas bases (en la base de los dos pulmones).

- **Cardiovascular.**

Corazón: Matidez cardiaca izquierda (región de la pared torácica en que los pulmones no se interponen entre el corazón y la pared del tórax) en la línea clavicolar media izquierda; no se palpan elevaciones o frémito (signos palpables de soplos).

Pulsos: La auscultación (exploración con estetoscopio) revela S1 intenso, S2 con reforzamiento del componente pulmonar, soplo diastólico de frecuencia baja en el ápice cardiaco, y soplo holosistólico (presente durante toda la sístole) de tono bajo en el ápex, que se irradia hacia la axila.

- **Abdomen:** Ruidos intestinales normales, abdomen blando, sin dolor a la palpación o distensión; sin organomegalias (aumento anómalo del tamaño de los órganos) o masas.
- **Extremidades:** Trazas de edema bilateral en pies.
- **Exploración neurológica:** Normal.

Estudios de laboratorio

- **Biometría hemática completa:** normal.
- **Química sanguínea:** normal.
- **Examen general de orina:** normal.
- **Radiografía de tórax:** Silueta cardiaca anormal, que sugiere crecimiento de la aurícula izquierda; las venas pulmonares se observan con aumento de volumen y tortuosas; marcas pulmonares que coinciden con edema pulmonar intersticial.
- **Electrocardiograma:** ritmo sinusal; evidencia de crecimiento de la aurícula izquierda; posible hipertrofia del ventrículo derecho.

Se ingresa a la Sra. Daniels al hospital para realizar estudios adicionales.

Cateterismo cardiaco

Para valorar con más detalle el soplo cardiaco de la Sra. Daniels, se solicita un cateterismo cardiaco (tanto del lado derecho como del izquierdo del corazón; en este procedimiento se insertan catéteres delgados en la vena femoral [en el lado derecho] y la arteria femoral [lado izquierdo], y se introducen hasta llegar a las cavidades cardiacas y a los vasos de salida. Con estos catéteres es posible cuantificar las presiones y tomar pequeñas muestras de sangre).

Parámetro	Resultados	Intervalo normal
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	68	
Ventilación (L/min)	7.28	6 a 7
Consumo de O ₂ (mL/min)	262	250
Hemoglobina (g/100 mL)	14	13 a 14
Diferencia pulmonar a-v de la concentración de O ₂ (mL/100 mL)	7.2	3.0 a 4.8
Diferencia sistémica a-v de la concentración de O ₂ (mL/100 mL)	7.2	3.0 a 4.8
Gasto cardíaco (L/min)	3.6	3.0 a 4.8
Área de superficie corporal (m ²)	2.1	
Índice cardíaco (L/min/m ²)	1.7	2.6 a 4.0; promedio, 3.2
Presión (mm Hg)	Resultado	Intervalo normal
Presión en aurícula derecha (M)	8	0 a 8
Presión en ventrículo derecho (S/DF)	55/10	17 a 32/0 a 6
Presión en arteria pulmonar (S/D/M)	50/20/34	15 a 29/5 a 13/10 a 18
Presión pulmonar en cuña (M)	30	2 a 12
Presión en ventrículo izquierdo (S/DF)	130/10	90 a 130/5 a 12
Presión aórtica (S/D/M)	120/80/93	90 a 130/60 a 90/70 a 105
Presión venosa central (M)	7	0 a 8

Abreviaturas: a-v, arterial-venosa; D, diastólica; DF, diastólica final; M, media; S, sistólica.

Durante el procedimiento de cateterismo cardíaco se cuantifican los gases en sangre arterial (con la paciente respirando aire ambiental).

Parámetro	Valor	Intervalo normal
pH	7.36	7.35 a 7.45
P _a O ₂	74.9 mm Hg	83 a 108
P _a CO ₂	39.6 mm Hg	35 a 48 (m)
Saturación	92 %	95 a 98

Diagnóstico

La Sra. Daniels presenta tanto estenosis como insuficiencia (regurgitación) de la válvula mitral.

Puntos de reflexión

1. ¿Cuáles son los mecanismos que producen la disnea en la Sra. Daniels, al igual que la presión arterial de oxígeno baja?
2. ¿Por qué muestra taquicardia la Sra. Daniels?
3. ¿Qué produjo el crecimiento de la aurícula izquierda y la hipertrofia del ventrículo izquierdo?

4. Las presiones desde la aurícula izquierda hasta el ventrículo derecho de la Sra. Daniels se encuentran elevadas. ¿Qué mecanismo genera estos hallazgos?
5. ¿Por qué presenta la Sra. Daniels hallazgos que sugieren formación de edema?

32 Excitación cardíaca y electrocardiograma

Excitación cardíaca

El corazón como órgano obedece a la ley de todo o nada: se contrae por completo o no lo hace, lo que depende de si el estímulo que se aplica alcanza el nivel umbral o es menos intenso. Cuando cualquier porción del corazón se despolariza, el fenómeno eléctrico se disemina por todo el corazón por conducción efáptica (por medio de las uniones en brecha), y el corazón se contrae con tanta fuerza como su estado lo permita.

Modelos generales: comunicaciones

La diseminación de la excitación eléctrica a través del corazón constituye un ejemplo de comunicaciones entre células por medio de señales eléctricas. En el corazón esto implica tanto la diseminación directa de célula a célula de la actividad eléctrica por mediación de las uniones en brecha (véase figura 7-1) como la diseminación de la actividad eléctrica a través de un sistema de conducción especializado (figura 32-1).

Inicio de la excitación cardíaca

Si bien las fibras del músculo esquelético se excitan en condiciones fisiológicas por efecto de una señal externa, un potencial de acción (PA) de la neurona motora que inerva al músculo, ciertas células del músculo cardíaco tienen la propiedad de despolarizarse en forma espontánea y disparar un PA. Esta propiedad se denomina **automatismo**. Aunque muchas células del músculo cardíaco presentan automatismo (véase más adelante), las células del nodo sinoauricular (SA) presentan la frecuencia más alta de disparo espontáneo, y por tanto funcionan en condiciones ordinarias como marcapaso cardíaco. El mecanismo que media el automatismo se analizó en el capítulo 19.

Sistema de conducción del corazón

La despolarización de las distintas partes del corazón procede de forma ordenada y oportuna. Esto se hace posible por la presencia del sistema de conducción cardíaco (figura 32-1), que está conformado por el nodo SA, los fascículos auriculares internodales, el nodo auriculoventricular (AV), el haz de His y sus ramas, así como el sistema de Purkinje. La mayor parte de las células del sistema de conducción se encuentran especializadas para la conducción rápida, aunque algunas, como las células del nodo AV, muestran especialización para reducir la velocidad de conducción (cuadro 32-1). Las células del sistema de conducción también poseen automatismo –capacidad de excitarse en forma espontánea. El automatismo del nodo SA establece la velocidad a la que late el corazón, en tanto el automatismo de otras estructuras del sistema de conducción de ordinario permanece suprimida. Las células del sistema de conducción también son contráctiles, no obstante su fuerza es escasa.

El automatismo intrínseco caracteriza a todas las células que constituyen el sistema de conducción: el nodo SA, el nodo AV, el haz de His y sus ramas, y el sistema periférico de Purkinje. El nodo SA tiene el automatismo de frecuencia más alta (72 disparos/min), le sigue el nodo AV (40 disparos/min). Otras fibras cardíacas tienen una velocidad de

descarga intrínseca más baja. El automatismo del nodo SA, al ser el más alto, determina la frecuencia del impulso de excitación hacia todas las fibras cardíacas, y suprime su automatismo intrínseco. Sin embargo, si el nodo SA deja de disparar, el nodo AV, que ocupa el segundo lugar en frecuencia de disparo automático, toma a su cargo el papel de marcapaso cardíaco.

El **nodo SA** es una pequeña tira de tejido conectivo que se ubica en la región superolateral de la pared de la aurícula derecha, justo por debajo y a un lado del sitio de drenaje de la vena cava. La tasa de disparo del nodo SA muchas veces muestra cambios rítmicos que coinciden con la fase de la respiración, con incremento durante la inspiración y decremento durante la espiración. Estas variaciones rítmicas del corazón se llaman **variaciones sinusales**.

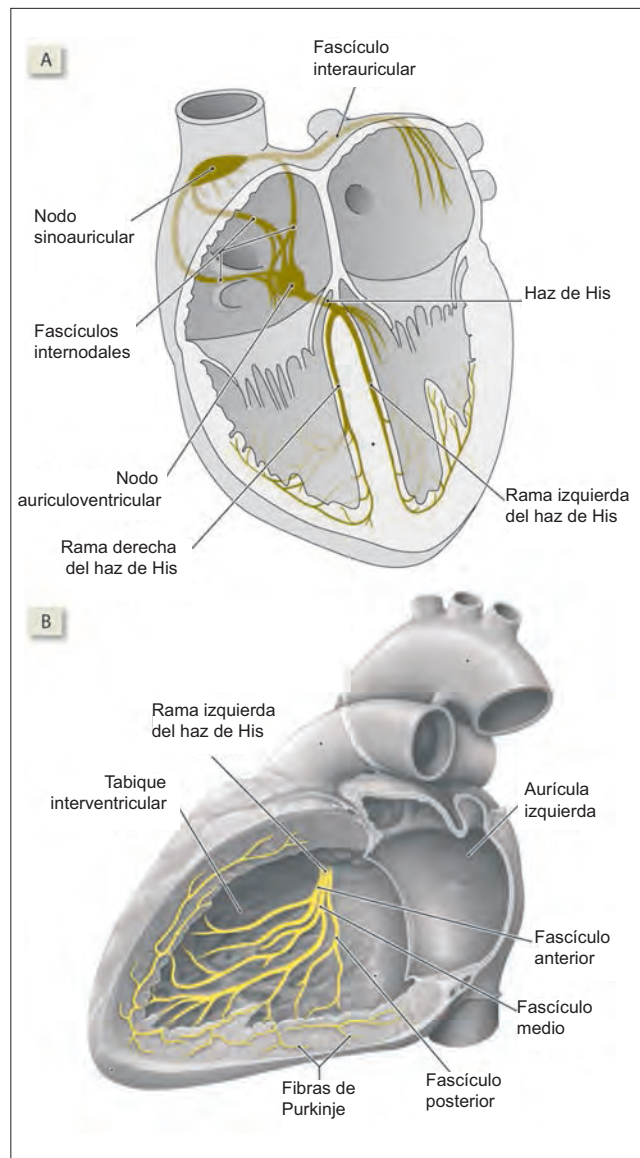


Figura 32-1. A) Sistema de conducción cardíaco. B) Fascículos de la rama izquierda del haz de His.

Cuadro 32-1. Velocidad de conducción de distintos tejidos especializados

Tejido cardíaco	Velocidad de conducción (m/seg)
Nodo SA	0.05
Fascículos interauriculares	1.00
Músculo auricular	0.30
Nodo AV	0.05
Haz de His	1.00
Sistema de Purkinje	4.00
Músculo ventricular	1.00

Abreviaturas: AV, auriculoventricular; SA, sinoauricular.

Los **fascículos auriculares internodales** son tres tiras de tejido de conducción, anterior, media y posterior, que conectan al nodo SA con el nodo AV. Los impulsos que derivan del nodo SA viajan hacia el nodo AV siguiendo estas vías interauriculares. La musculatura de la aurícula se excita por efecto de los impulsos que se diseminan por los fascículos internodales e interauriculares. Los fascículos interauriculares conducen impulsos a una velocidad de 1 m/seg, que es tres veces mayor que la velocidad de conducción de las fibras contráctiles del músculo auricular. La despolarización de la aurícula se completa en ~ 0.1 seg.

El **nodo AV** se ubica en la porción posterior e inferior del tabique interauricular. El nodo AV constituye el portal de todos los PA que viajan desde las aurículas hacia los ventrículos. Esto se debe a que la aurícula se encuentra en aislamiento eléctrico de los ventrículos, por la existencia de una partición fibrosa. Esta partición sólo es atravesada por el haz de His, que se origina en el nodo AV; en ningún otro sitio puede ingresar al ventrículo la despolarización auricular.

La velocidad de conducción del tejido del nodo AV es de sólo 0.05 m/seg, de tal manera que toma a los impulsos 0.1 seg pasar a través del mismo. Este retraso de 0.1 seg se denomina **retraso fisiológico del nodo AV**, y tiene importancia crítica para permitir que la sístole auricular se complete antes de que inicie la sístole ventricular. El retraso del nodo AV se reduce por la estimulación de la inervación simpática del corazón, y se prolonga mediante la estimulación del nervio vago. El incremento del retraso del nodo AV que causa la estimulación vagal se aprovecha para el diagnóstico diferencial de ciertos tipos de arritmias. Algunas maniobras clínicas de uso común para incrementar la actividad del nervio vago son el masaje carotídeo, que desencadena el reflejo barorreceptor (capítulo 38), y la compresión del globo ocular, que desencadena el reflejo oculocardíaco.

El **haz de His** se origina a partir del nodo AV. Penetra la barrera fibrosa que separa las aurículas y ventrículos, y transcurre cerca de 1 cm dentro del tabique interventricular, con dirección al ápice. A partir de ese punto, se divide en las ramas izquierda y derecha, que se alojan bajo el endocardio en el lado respectivo del tabique. La rama izquierda se divide en fascículos anterior y posterior. Una vez que alcanzan el ápice, las ramas del haz giran para dirigirse hacia la base del corazón a través del endocardio, punto a partir del cual la excitación se distribuye a través del sistema de Purkinje.

El **sistema de Purkinje** es una red de fibras de conducción rápida que se ubica en la superficie endocárdica de los ventrículos. Las fibras de Purkinje conducen a una velocidad de 4 m/seg y distribuyen la excitación con rapidez a través de los ventrículos, lo que es importante

para permitir una contracción casi simultánea de las dos cavidades. Sin embargo, el sistema de Purkinje sólo excita a las células del músculo cardíaco que se encuentran cerca de la superficie endocárdica. A partir de ese punto, los impulsos se conducen a través de las fibras musculares del ventrículo y la despolarización se disemina en sentido radial hacia el exterior, hasta alcanzar el epicardio. La despolarización ventricular se completa en ~ 0.1 seg. La secuencia espacial de la diseminación de la despolarización ventricular se describe más adelante, véase electrocardiograma (ECG).

Electrocardiografía**Vectores cardíacos**

Desde una perspectiva eléctrica, los fluidos corporales se comportan como un volumen conductor. El ECG registra las diferencias de potencial que existen en la superficie del organismo y se generan a partir de las corrientes que se establecen en los fluidos corporales por la actividad eléctrica del corazón. Las corrientes se definen a partir de la disposición de dipolos, que se forman en el lími-

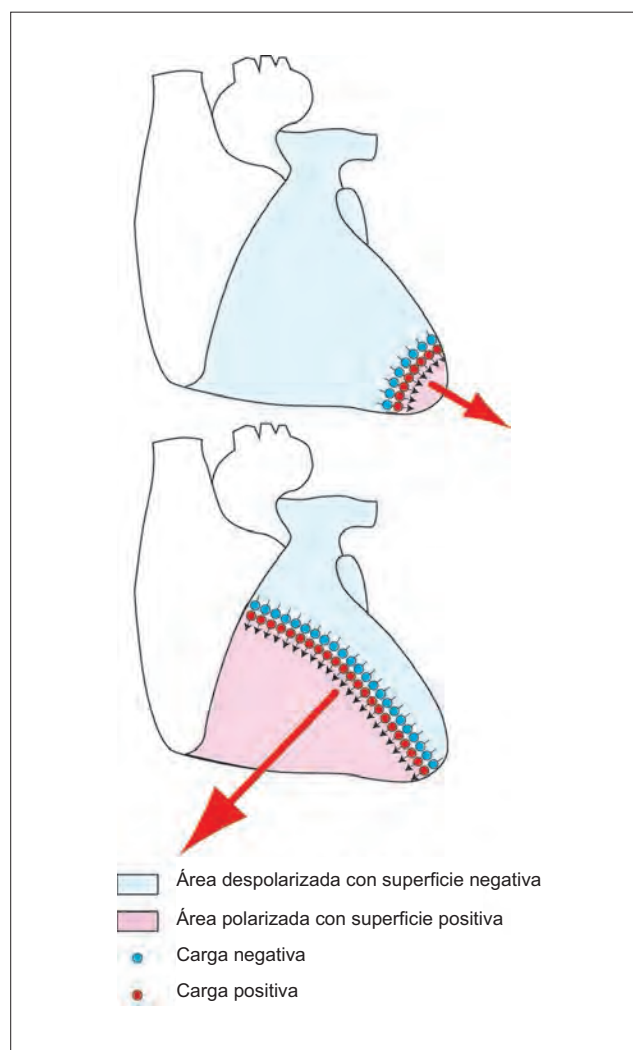


Figura 32-2. La dirección del vector cardíaco es perpendicular al límite que existe entre las áreas despolarizadas y repolarizadas. Mientras más largo sea el límite, mayor el número de dipolos; por tanto, mayor la magnitud del vector cardíaco.

te que existe entre el tejido cardíaco despolarizado y el repolarizado. La corriente viaja en dirección del tejido despolarizado (superficie negativa) hacia las áreas repolarizadas (superficie positiva) del corazón (figura 32-2). Los dipolos se forman cuando sólo una parte del corazón se encuentra despolarizada. Desaparecen cuando el corazón se encuentra despolarizado o polarizado en su totalidad. Los principios físicos de los dipolos se analizan en el Apéndice A. El ECG provee una estimación de la magnitud y dirección de las corrientes corporales que determinan los dipolos cardíacos. Sin embargo, lo que en realidad cuantifica es la caída del potencial a lo largo del recorrido de la corriente. La caída de potencial que se registra se considera una medida de la corriente, si se asume que los fluidos corporales tienen una resistencia uniforme.

Eje eléctrico instantáneo del corazón

En cualquier momento a lo largo del ciclo cardíaco, los dipolos en la superficie del corazón establecen corrientes en todas direcciones. La resultante de estas corrientes se nombra **vector cardíaco** (o eje eléctrico). La magnitud y dirección del vector se modifican a lo largo del ciclo cardíaco. Ambas dependen del contorno del límite que existe entre los músculos despolarizados y polarizados del corazón. La dirección del vector resultante es perpendicular a ese límite. La magnitud del vector resultante depende de la longitud del límite: mientras mayor sea, más será la magnitud del vector resultante. Por ejemplo, si el lado izquierdo del corazón se despolarizara, pero el lado derecho se mantuviera polarizado, el límite entre el área despolarizada y polarizada sería largo, y existiría un vector largo dirigido hacia la derecha. Sin embargo, si todo el corazón se despolarizara, pero no su ápice, el límite sería corto, y se definiría un vector pequeño dirigido hacia el ápice (figura 32-2). De esa manera, al tiempo que la onda de despolarización viaja por el tejido cardíaco, el eje eléctrico instantáneo se mantiene oscilando en todas direcciones, y su magnitud cambia en forma constante.

El registro gráfico de las ondulaciones del eje eléctrico instantáneo durante el ciclo cardíaco se denomina **vectorcardiografía**. No ha sido común entre los médicos, quienes se sienten más cómodos con el registro convencional del ECG. Sin embargo, conserva su utilidad en situaciones específicas.

Triángulo de Einthoven

El triángulo de Einthoven es un trazo imaginario formado entre los dos hombros y el pubis. Los electrodos que se conectan a los tres ángulos del triángulo de Einthoven se designan LA (brazo izquierdo), RA (brazo derecho) y LL (pierna izquierda).

Un electrodo que se conecta a las tres esquinas del triángulo de Einthoven siempre tendrá un potencial nulo, de manera independiente a la dirección del vector cardíaco. Un electrodo de este tipo se llama **electrodo indiferente** (o **terminal central de Wilson**), y funge como referencia conveniente para varias mediciones electrocardiográficas. Los tres electrodos de las extremidades necesitan interconectarse por medio de resistencias de valor alto (5 000 ohm) (figuras 32-3 y 32-4).

Registros unipolar y bipolar. Un par de electrodos que registra la diferencia de potencial entre dos puntos distintos se llama derivación. Las derivaciones se clasifican como unipolares y bipolares, nomenclatura que causa confusión ya que los dos tipos de derivaciones registran una diferencia de potencial entre dos electrodos. En el

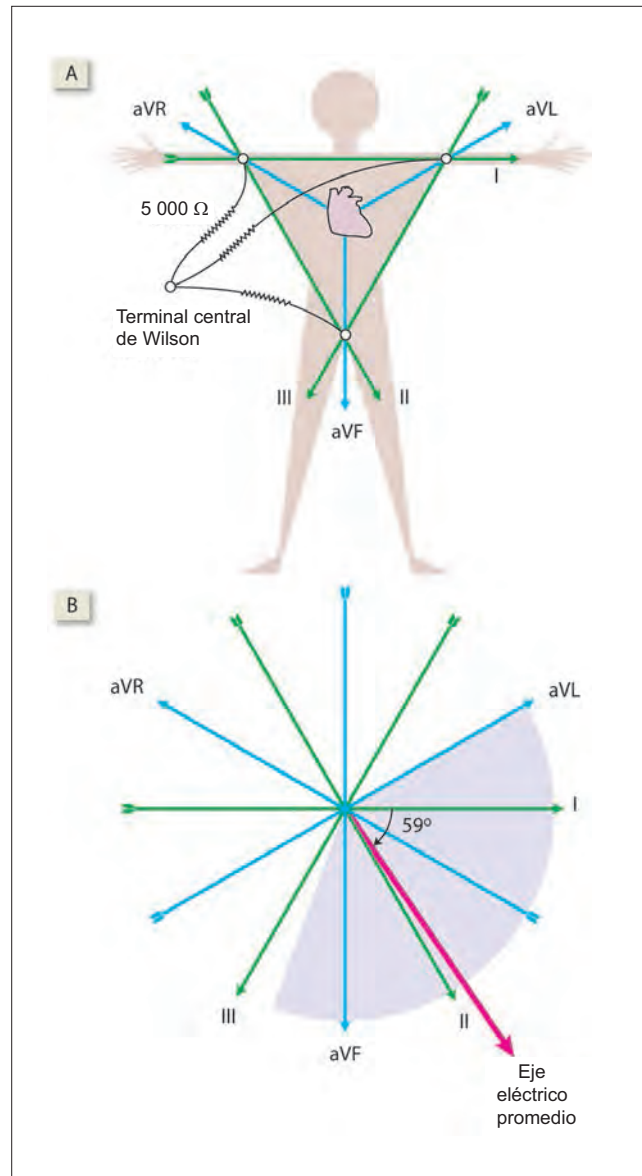


Figura 32-3. A) Formación del triángulo de Einthoven y justificación de la orientación de las derivaciones. B) La orientación de las líneas de las derivaciones en el plano frontal es tal que existe una línea de derivación por cada intervalo de 30°. El eje eléctrico promedio se muestra a 59° en la figura. aVF, vector del pie aumentado; aVL, vector izquierdo aumentado; aVR, vector derecho aumentado.

sentido estricto, todos los registros son bipolares. Sin embargo, con base en las convenciones de uso de la terminología, el registro bipolar hace referencia a aquél que mide la diferencia de potencial entre dos sitios distintos del cuerpo utilizando dos electrodos, uno como referencia y otro que se denomina electrodo de exploración o activo. En el registro unipolar, el electrodo indiferente funge como referencia.

Derivaciones del ECG en el plano frontal

El registro del ECG en el plano frontal implica la colocación de seis derivaciones, de tal manera que existe una por cada intervalo de 30° (figura 32-3B). Todas estas derivaciones se colocan de manera independiente al ángulo en que se dirija el vector cardíaco, podrá registrarse su intensidad máxima en por lo menos una de las derivaciones. La amplitud máxima se registra en la derivación que se encuentra

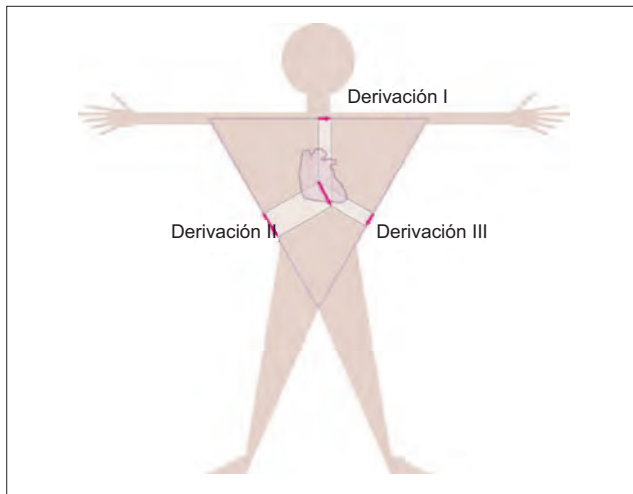


Figura 32-4. Triángulo de Einthoven: la diferencia de potencial que puede registrarse en las derivaciones estándares de las extremidades (I, II y III) es proporcional a los componentes del vector del eje eléctrico cardíaco.

dispuesta siguiendo la dirección del vector cardíaco. La derivación que se orienta justo en sentido perpendicular al vector cardíaco no registra nada. Por convención, el electrocardiógrafo (máquina que registra el ECG) está diseñado para mostrar una deflexión positiva cuando un vector cardíaco se dirige hacia el electrodo activo.

Las **derivaciones estándares (bipolares)** de las extremidades registran la diferencia de potencial entre dos ángulos cualesquiera del triángulo de Einthoven. La derivación I registra la diferencia de potencial entre el LA (electrodo activo) y el RA (electrodo de referencia). Su eje se encuentra a 0° . La derivación II registra la diferencia de potencial que existe entre el LL (electrodo activo) y el RA (electrodo de referencia). Su eje se encuentra a 60° . La derivación III registra la diferencia de potencial que existe entre el LL (electrodo activo) y el LA (electrodo de referencia). Su eje se encuentra a 120° (figura 32-5).

Derivaciones del ECG en el plano horizontal

Las **derivaciones precordiales (torácicas)** se colocan en el pecho, siguiendo un plano transverso que pasa casi al nivel del corazón. Se colocan a intervalos angulares regulares, con por lo menos una derivación en cada intervalo de 30° (figura 32-6). Las derivaciones unipolares también pueden colocarse en las puntas de ciertos catéteres e insertarse al esófago o corazón.

Calibración del electrocardiógrafo

Un ECG (figura 32-7) muestra de manera típica cinco ondas que se denominan P, Q, R, S y T. La amplitud y duración de estas ondas y el intervalo que existe entre ellas (cuadro 32-2) tienen relevancia diagnóstica enorme, en especial en los trastornos cardíacos. La estandarización de la amplificación de la señal (ganancia) es necesaria para permitir una lectura correcta de las amplitudes. La ganancia de un electrocardiógrafo (amplificación de las señales) se calibra de manera que una señal de 0.1 mV genera una deflexión vertical de 1 mm. De manera similar, es necesaria la estandarización de la velocidad de registro para permitir una interpretación correcta de la duración de cada fenómeno. La velocidad de avance del papel del ECG se establece la mayor parte de las veces a 25 mm/seg, de manera que una distancia de 1 mm en sentido horizontal equivale a 0.04 seg.

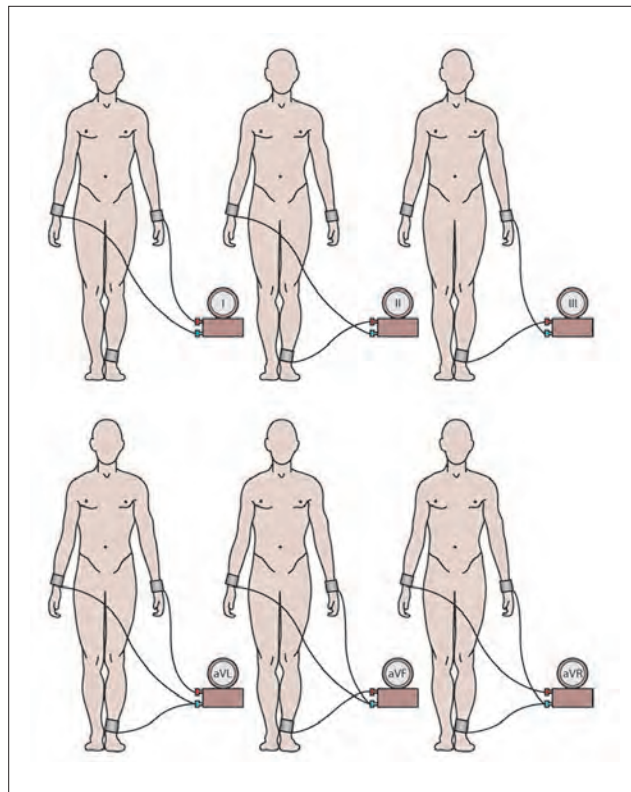


Figura 32-5. Registro electrocardiográfico con las derivaciones estándares en las extremidades. Las derivaciones I, II y III corresponden a las de Einthoven. Las derivaciones aVL, aVF y aVR son las derivaciones "aumentadas".

Electrocardiograma

Ondas del ECG

La **onda P** se produce por la despolarización auricular. Cuando su anchura excede 3 mm o su altura (amplitud) supera los 2.5 mm, se sugiere la presencia de hipertrofia o dilatación de las aurículas o un retraso de la conducción intraauricular.

Las **ondas Q, R y S** se producen en distintas fases de la despolarización ventricular, y en conjunto constituyen el complejo QRS. Si la deflexión inicial del complejo QRS es negativa, se nombra onda Q. Si la deflexión inicial es positiva se nombra onda R. Si existe una deflexión negativa después de la onda R, se nombra onda S. Si existe una segunda deflexión positiva se le llama onda R'. Si existe otra deflexión negativa se le llama onda S', y así sucesivamente. Si existe una sola deflexión negativa grande y no exista onda R, se denomina complejo QS (figura 32-7).

La duración del complejo QRS se mide a partir del inicio de la onda Q (o la onda R cuando no existe onda Q) hasta la terminación de la onda S (o la onda R' cuando no existe onda S, o S'). Representa el tiempo que se requiere para la despolarización ventricular, y su límite máximo es de 0.1 seg. El intervalo entre el inicio de la onda Q y la amplitud máxima de la onda R se denomina **tiempo de activación ventricular**, que de ordinario es menor de 0.05 seg. Ambos parámetros se incrementan en la hipertrofia ventricular y el bloqueo de rama.

La amplitud de las ondas Q, R y S difiere en forma considerable de una derivación a otra. En las derivaciones precordiales, el complejo QRS muestra un incremento gradual

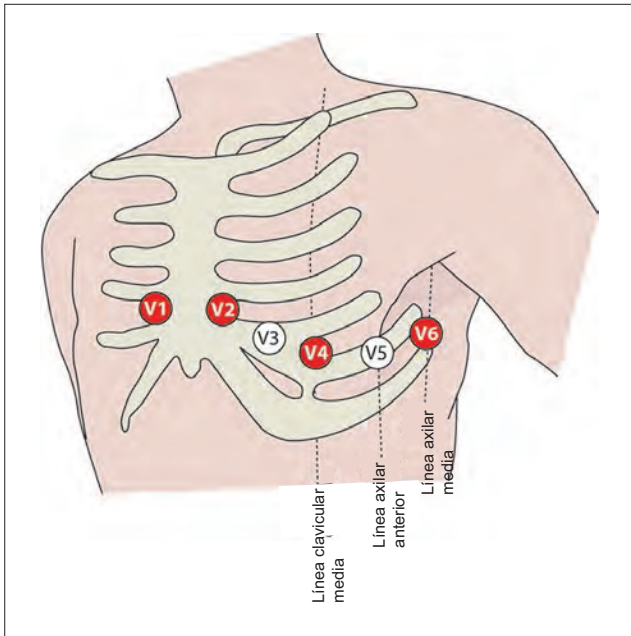


Figura 32-6. Posición de las derivaciones precordiales.

de amplitud desde V1 hasta V6, que se llama **progresión de la onda R**. La amplitud de la onda R en las derivaciones V5 o V6 de ordinario no excede 27 mm. De igual forma, la suma de la onda S en V1 y la onda R en V6 en condiciones normales no excede 35 mm. Cuando exceden estos límites, sugieren la existencia de hipertrofia ventricular.

La **onda T** se genera a partir de la repolarización ventricular. Puesto que la repolarización ventricular es más

lenta y menos sincrónica que la despolarización de esas cavidades, la onda T tiene un voltaje más bajo y duración mayor que el complejo QRS. La amplitud de la onda T suele ser menor de 10 mm en las derivaciones precordiales. Cuando existe hiperactividad vagal se observan ondas T muy altas, hasta de 16 o 18 mm entre V2 y V4. Por el contrario, la hiperactividad simpática y taquicardia tienden a generar ondas T aplanadas. Incluso, cuando el ECG muestra ondas T en extremo altas, deben descartarse condiciones como la hiperpotasemia (véase figura 59-4) y la isquemia del miocardio.

La **onda U** sólo se observa en ocasiones y se debe a la repolarización de los músculos papilares. No existe una onda en el ECG que corresponda a la repolarización de las aurículas debido a que el fenómeno queda oculto por el complejo QRS grande.

El **segmento {VoBo: intervalo} PR** es el trazo del ECG que se encuentra entre el inicio de la onda P y el del complejo QRS. De ordinario contiene una isoelectrica (es decir, región con amplitud de 0 mV) ya que durante ese periodo los ventrículos se encuentran en un estado de polarización completa, a menos que exista una corriente diastólica por lesión (véase más adelante). El intervalo PR normal mide entre 0.12 y 0.2 seg. Representa el tiempo total que se requiere para la conducción del impulso entre el nodo SA y el AV (10 a 50 msec), la conducción a través del nodo AV (90 a 150 msec) y la conducción a lo largo del haz de His (25 a 55 msec). Se prolonga en el bloqueo AV y se acorta en el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW).

El **segmento ST** es la porción del trazo del ECG que existe entre el punto J y el inicio de la onda T. Este segmento suele ser isoelectrico, pero su amplitud puede variar entre -0.5 y 2 mm en las derivaciones precordiales. La duración del intervalo ST no tiene gran relevancia clínica. En contraste, la duración del intervalo QT, que se mide a partir del inicio de la onda Q y hasta el final de la onda T, se utiliza como cálculo de la duración de la sístole eléctrica. Puesto que la duración del ciclo cardíaco varía a la par de la frecuencia (véase cuadro 33-2), el intervalo QT presenta una variación inversa a la frecuencia cardíaca. Cuando se corrige con base en la frecuencia cardíaca, se llama QT corregido y de ordinario no excede de 0.43 seg.

Cuadro 32-2. Duración y amplitud de las ondas, intervalos y segmentos del electrocardiograma, según se registran en un trazo estandarizado*

	Duración (mm)	Intervalo de duración (mm)	Amplitud (mm)	Intervalo de la amplitud (mm)
Onda P	2.5	1 a 3	2.5	-
Intervalo PR	5	3 a 5	-	-
Complejo QRS	2.5	2 a 2.5	-	-
Onda Q	-	-	1	0 a 4
Onda R	-	-	7	2 a 17
Onda S	-	-	1	0 a 5
Segmento ST	8	-	-	-
Onda T	5	-	4	1 a 6
Intervalo QT	10	10 a 11	-	-

*Tiempo (mseg) = tiempo (mm) × 0.04. Amplitud (mV) = amplitud (mm) × 0.1.

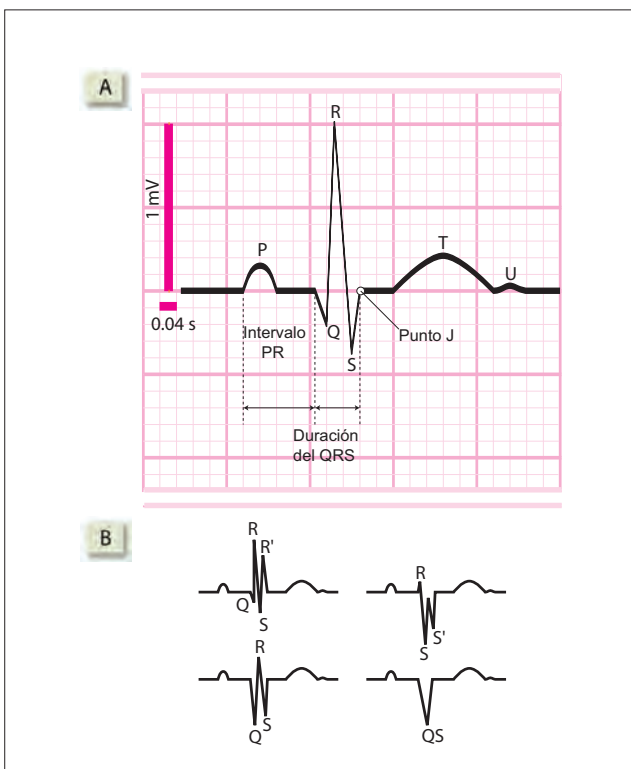


Figura 32-7. A) Complejo PQRST típico de un electrocardiograma. B) Complejos QRS anormales.

El **intervalo R-R** representa el tiempo que transcurre entre dos latidos cardiacos consecutivos. Si el intervalo R-R es de 0.83 seg, entonces la frecuencia cardiaca puede calcularse en forma instantánea como:

$$60 \text{ seg/min} \times 0.833 \text{ seg} = 72 \text{ latidos/min}$$

El intervalo P-P, cuando se despeja utilizando la fórmula anterior, permite obtener la frecuencia de contracción de las aurículas, que de ordinario es igual a la frecuencia cardiaca. Sin embargo, en las arritmias las dos frecuencias pueden diferir.

Cambios electrocardiográficos en el infarto del miocardio

En el infarto del miocardio existe daño isquémico irreversible a los miocitos cardiacos. Las células dañadas pierden iones de potasio (K^+) hacia el líquido extracelular. El incremento de la concentración intersticial local de K^+ despolariza a las células miocárdicas lesionadas. La disminución del potencial en reposo de la membrana (PRM) se presenta después de algunos minutos del infarto y genera una corriente de flujo que se denomina **corriente de lesión**, a partir de los tejidos circundantes y hacia el área infartada (figura 32-8A). Puesto que esta corriente de lesión aparece cuando el músculo cardiaco se encuentra en estado de polarización, se nombra **corriente diastólica de lesión**. Su resultado es la depresión del segmento TP en el ECG que se registra en las derivaciones precordiales que se encuentran sobre el área

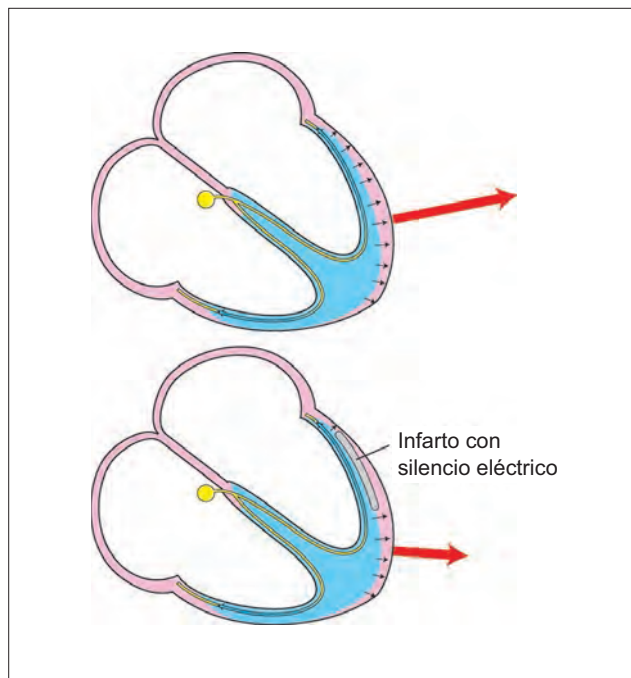


Figura 32-9. Cambio del vector cardiaco ante la existencia de un área infartada con silencio eléctrico. Obsérvese el cambio tanto de la dirección como de la magnitud del vector.

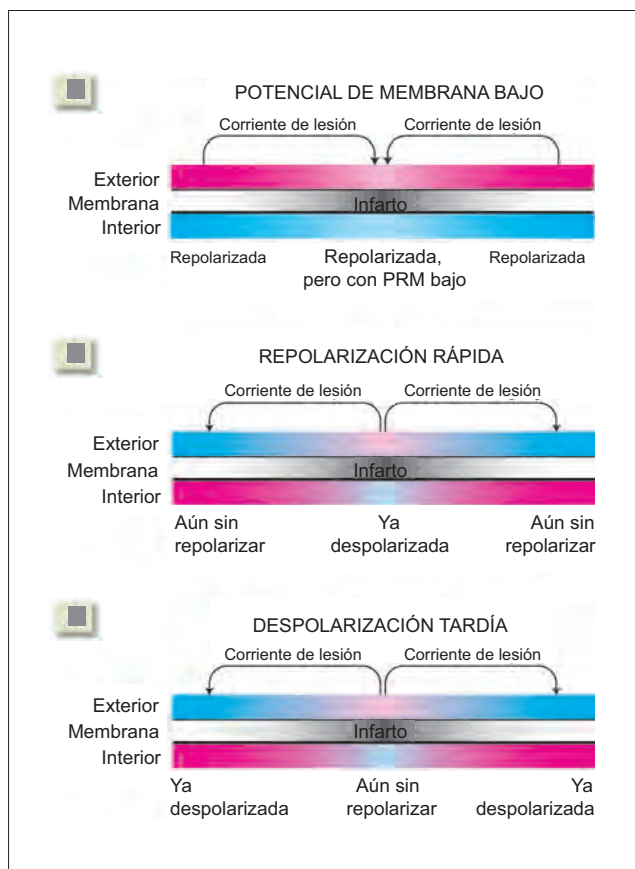


Figura 32-8. Origen de la corriente de lesión en el infarto del miocardio. Rojo: potencial positivo; azul: potencial negativo. Las sombras más ligeras de rojo y azul indican potenciales positivos menores y negativos, respectivamente. PRM, potencial en reposo de la membrana.

infartada. La depresión del segmento TP genera una elevación aparente del segmento ST. La mayor parte de los casos de elevación del segmento ST son fenómenos relativos que pueden atribuirse a la depresión del TP, por efecto de la corriente diastólica de lesiones. Esta corriente desaparece cuando el miocardio se despolariza en su totalidad.

Las células miocárdicas lesionadas también muestran otras anomalías electrofisiológicas, como repolarización rápida (pocos segundos después del infarto, figura 32-8B) y despolarización tardía (alrededor de media hora después del infarto, figura 32-8C). La despolarización tardía y repolarización rápida hacen que la superficie del área infartada adquiera una carga positiva en comparación con los tejidos circundantes normales. El resultado es que la corriente de lesión fluye hacia fuera del área infartada y hacia las regiones circundantes. Esta corriente de lesión aparece cuando el músculo cardiaco se está despolarizando o repolarizando (es decir, durante la sistole eléctrica), por lo que se llama **corriente sistólica de lesión**. Genera una elevación del segmento ST en el ECG que se registra en las derivaciones torácicas que se ubican sobre el área infartada. La corriente sistólica de lesión desaparece cuando el miocardio se encuentra por completo repolarizado.

Silencio eléctrico. Después de algunos días o semanas, el área infartada se convierte en una zona no conductora (presenta silencio eléctrico). La corriente de lesión se detiene, y las anomalías del segmento ST ceden. Sin embargo, la presencia de un área de silencio eléctrico modifica tanto la dirección como la magnitud de los vectores eléctricos instantáneos durante el ciclo cardiaco (figura 32-9), lo que genera modificaciones de las ondas Q, R y T. Existe un incremento de la amplitud y duración de las ondas Q preexistentes, que en ocasiones generan un complejo QS grande. Pueden aparecer ondas Q en las derivaciones en las que de ordinario están ausentes. La amplitud de la onda R disminuye. Las ondas T se vuelven muy altas en las primeras

horas del evento, quizá como consecuencia del incremento local de la concentración extracelular de K^+ . Más tarde, sufren inversión gradual.

Anomalías de la conducción. El bloqueo AV o de rama se presenta si el infarto afecta al tabique, y se daña el sistema de conducción. Las arritmias se deben al desarrollo de microcircuitos de reentrada, así como al aumento del automatismo. El incremento del automatismo quizá se deba a que el infarto daña las fibras autonómicas que se distribuyen en el corazón. Los infartos epicárdicos lesionan en especial a las fibras simpáticas, lo que genera hipersensibilidad por deservación a las catecolaminas circulantes. Los infartos en el endocardio dañan sobretodo a las fibras parasimpáticas, y permiten que la actividad simpática carezca de oposición.

Potencial isoelectrico del ECG

Punto J. En condiciones normales, tanto el segmento ST (cuando todo el miocardio se encuentra despolarizado) como el TP (cuando todo el miocardio se repolariza) deben ser isoelectricos –tener un potencial nulo. Sin embargo, el segmento ST deja de ser isoelectrico cuando existe una corriente sistólica de lesión, en tanto el segmento TP no se muestra isoelectrico cuando existe una corriente diastólica de lesión. Puesto que la corriente sistólica de lesión se presenta cuando existe una despolarización tardía, se manifiesta sólo después del punto J, es decir, después de la fase rápida de repolarización. De esta manera, el punto J, que es el punto en el que termina en forma aguda la onda S, constituye un punto de referencia del potencial isoelectrico en el trazo del ECG (figura 32-10).

Anomalías de la excitación cardíaca

Las anomalías de la excitación cardíaca afectan el ritmo cardíaco y generan arritmias (alteración del ritmo cardíaco normal). Las arritmias que se relacionan con bradicardia (disminución de la frecuencia cardíaca) se llaman bradiarrit-

mias (**bradi**, enlentecer). Las arritmias que se asocian a taquicardia (incremento de la frecuencia cardíaca) se conocen como taquiarritmias (**taqui**, acelerar). El ECG es un instrumento esencial para el diagnóstico preciso de las arritmias.

Bradiarritmias

Síndrome del seno enfermo. El síndrome del seno enfermo es una disfunción del nodo SA que tiene como consecuencia la bradicardia intensa, con síntomas como mareo y cuadros repetidos de síncope. Puede deberse a una reducción de la frecuencia de descarga del nodo SA hasta 60 disparos/min o menos (bradicardia sinusal) que no responde a la estimulación simpática o a la inhibición vagal. También puede generarse por un bloqueo de la conducción del impulso a partir del nodo SA hacia las aurículas (bloqueo SA) o a una detención completa del disparo sinusal (paro sinusal).

Bloqueo auriculoventricular. La interrupción o la reducción de la velocidad de conducción de los impulsos cardíacos a través del nodo AV se nombra bloqueo AV o, sólo bloqueo cardíaco (figura 32-11). Existen tres grados de bloqueo AV.

En el bloqueo AV de primer grado existe una reducción de la velocidad de la conducción del impulso a partir de las aurículas y hacia los ventrículos. Esto provoca la prolongación del intervalo PR, que pudiera deberse a la conducción lenta del impulso en cualquier punto entre el nodo SA y el AV, dentro del nodo AV o en el haz de His.

En el bloqueo AV de segundo grado existe una falla para la conducción AV a intervalos regulares: algunos de los impulsos no llegan del ventrículo, lo que genera disminución de los latidos ventriculares. Los latidos que no se transmiten a intervalos regulares generan un pulso con “irregularidad regular”.

En el bloqueo AV de tercer grado, la falla para la conducción AV es completa; es decir, ninguno de los impulsos que se originan en el nodo SA llegan del ventrículo: la despolarización ventricular se inicia en el nodo AV, y los ventrículos laten a una velocidad que determina la frecuencia intrínseca del nodo AV, de 40 latidos/min. Esto se llama **ritmo idioventricular**. Las aurículas, sin embargo, siguen latiendo con un ritmo sinusal normal de 72 latidos/min.

Los ritmos auricular y ventricular se vuelven del todo independientes, y cada cavidad se contrae a su propia velocidad. Esto se nombra **disociación AV**. El ECG muestra la independencia completa entre la frecuencia y el ritmo de las ondas P y de los complejos QRS.

Bloqueo de rama. Pueden existir bloqueos para la conducción en una o más ramas del haz de His. En concordancia, pueden existir tipos diferentes de bloqueo, cuya denominación explica sus características, y entre los que se encuentran el bloqueo de rama derecha (BRD), bloqueo de rama izquierda (BRI), hemibloqueo anterior izquierdo (HBAI), hemibloqueo posterior izquierdo (HBPI), bloqueo bifascicular (BRD con HBAI o HBPI) y bloqueo trifascicular. El bloqueo de conducción de cualquier rama genera despolarización tardía en la región del ventrículo al que se distribuye. De manera independiente al tipo de bloqueo, la duración total del QRS se prolonga más allá del límite normal de 0.1 seg.

Taquiarritmias

Los tipos comunes de taquiarritmias son las contracciones supraventriculares prematuras, la taquicardia supraventricular, aleteo auricular, fibrilación auricular, contracciones ven-

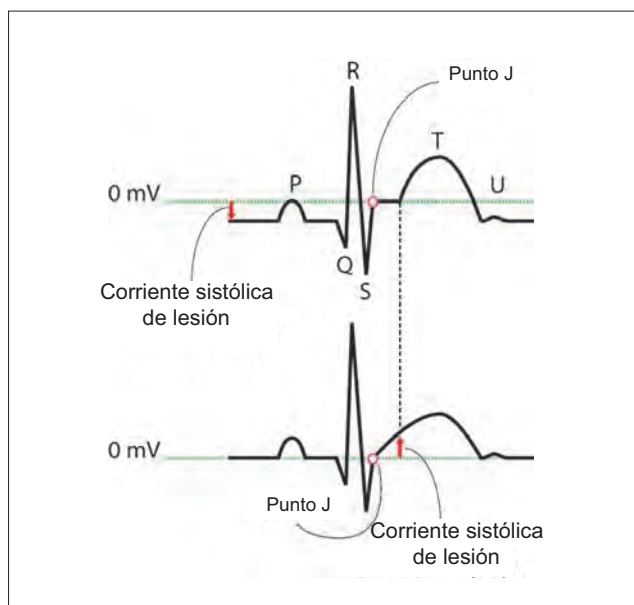


Figura 32-10. La línea basal del ECG se indica con el punto J. Una corriente diastólica de lesión afecta el potencial del segmento TP; una corriente sistólica de lesión afecta el potencial del segmento ST.

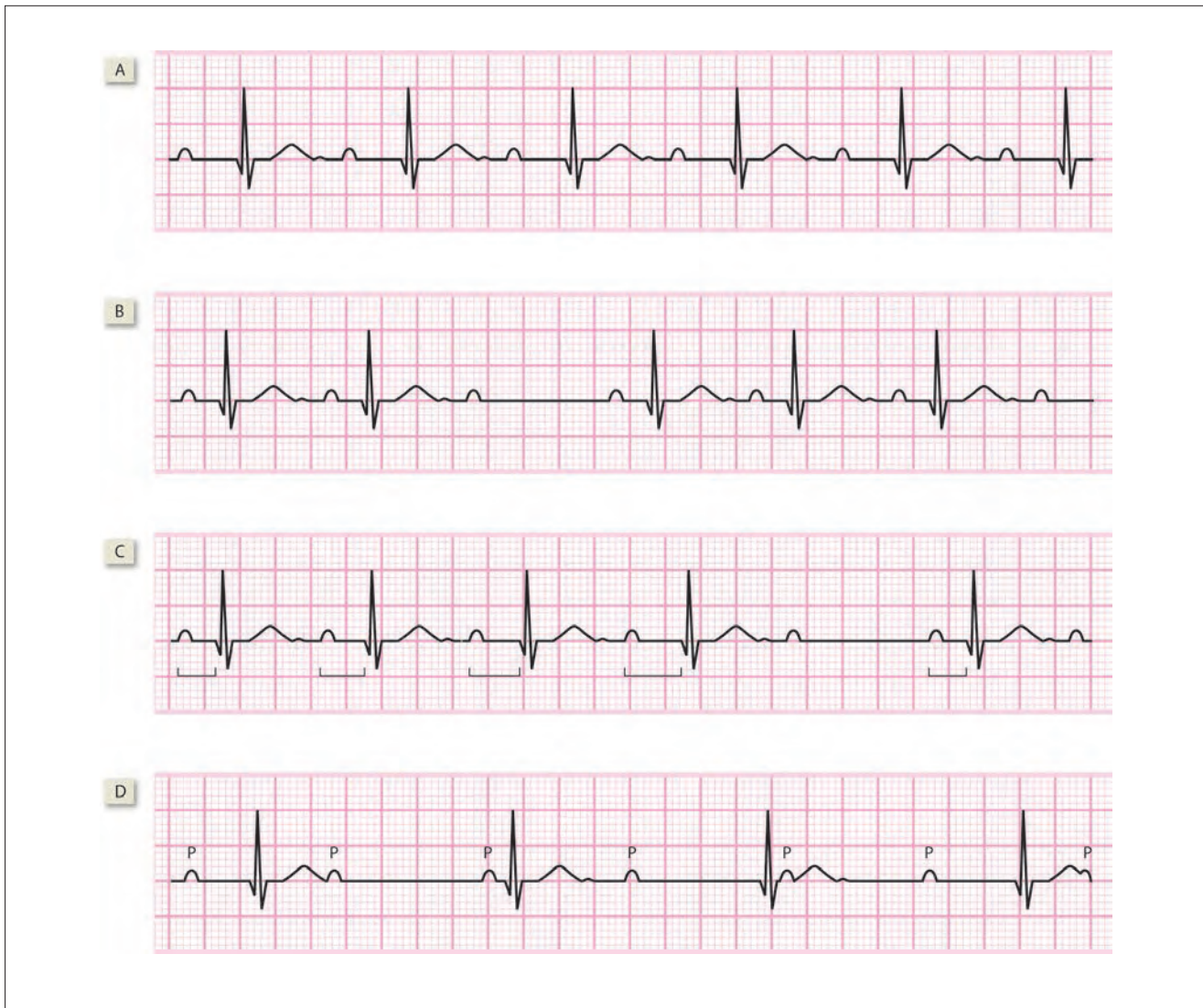


Figura 32-11. Bloqueo cardiaco. A) Bloqueo cardiaco de primer grado. B) Bloqueo cardiaco de segundo grado (tipo I). C) Bloqueo cardiaco de segundo grado (tipo II). D) Bloqueo AV de tercer grado.

triculares prematuras, taquicardia ventricular, aleteo ventricular y fibrilación ventricular. El término **supraventricular** se utiliza cuando el sitio de origen de la arritmia pudiera corresponder tanto a las aurículas como a la unión AV. Una taquiarritmia puede originarse en el nodo SA, como en el caso de la llamada **taquicardia sinusal**. A pesar de esto, la mayor parte de las arritmias se origina en focos ectópicos, sitios distintos al nodo SA. Se desencadenan ya sea por un incremento del automatismo o por la reentrada de los impulsos a través de circuitos cerrados dentro del corazón. El incremento del automatismo suele generar contracciones auriculares y ventriculares prematuras, pero también puede desencadenar aleteo y fibrilación cuando los impulsos ectópicos se presentan de manera simultánea en sitios diversos. En forma similar, los circuitos de reentrada suelen inducir taquicardia paroxística, aleteo y fibrilación, pero los microcircuitos de reentrada también pueden generar contracciones prematuras aisladas.

El **incremento del automatismo** es una característica de todas las fibras cardíacas automáticas, pero suele encontrarse suprimido por efecto de la actividad continua del nodo SA. En ocasiones, el automatismo intrínseco se intensifica en grado anormal y da origen a focos ectópicos de descarga.

Si el foco ectópico dispara en un momento crítico en el que el tejido cardíaco no se encuentra en periodo refractario, se conduce hacia regiones mayores del corazón y genera la despolarización y contracción de aurículas o ventrículos.

Los **circuitos de reentrada** son vías en circuito cerrado dentro del corazón, a través de los cuales los impulsos se conducen de manera repetida sin detenerse. Los circuitos de reentrada son, de manera general, de dos tipos: los microcircuitos de reentrada y macrocircuitos de reentrada. Los **microcircuitos de reentrada** se encuentran confinados a un área muy pequeña en las aurículas o ventrículos, y son el resultado de una falta de homogeneidad localizada de la excitabilidad y la conductividad cardíacas. Los **macrocircuitos de reentrada** transcurren a través de gran parte del corazón e implican la existencia de tractos anatómicos anormales.

Por ejemplo, un microcircuito de reentrada puede presentarse en torno a una cicatriz por infarto en las aurículas o ventrículos. Su mecanismo se explica la figura 32-12A. El bloqueo temporal al que se hace referencia en el diagrama podría corresponder a un foco ectópico que aún se encuentra en estado refractario, por haber disparado poco antes. Es más frecuente que el microcircuito de reentrada resida den-

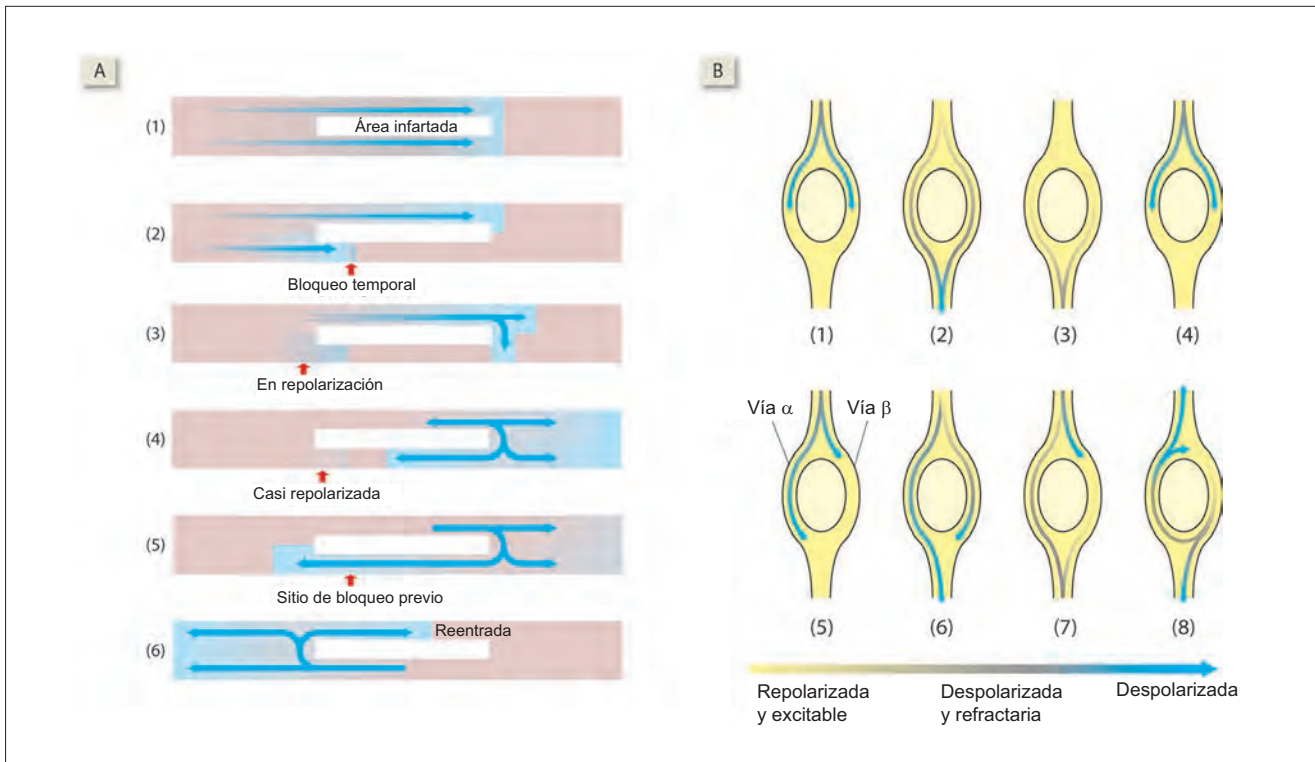


Figura 32-12. **A)** Microcircuito de reentrada en torno a un infarto. (1) El impulso viaja de izquierda a derecha. El extremo conductor se encuentra despolarizado. El extremo terminal se encuentra en repolarización. No ocurre reentrada. (2) En el tracto inferior, el impulso encuentra un bloqueo temporal. (3) El impulso en el tracto superior se distribuye hacia el tracto inferior, que ha permanecido polarizado por efecto del bloqueo. (4) El impulso en el tracto inferior se distribuye tanto hacia adelante como en sentido retrógrado. De igual manera, el punto del bloqueo se encuentra ahora casi repolarizado. (5) El impulso recurrente viaja en dirección retrógrada a través del tracto inferior para ingresar al sitio del bloqueo, que para este momento ya se repolarizó por completo. (6) El impulso recurrente en el tracto inferior reingresa al tracto superior, que ahora muestra repolarización completa. **B)** (1 a 4) Propagación normal de la excitación en el nodo AV. (5 a 8) Un circuito de reentrada en el nodo AV. La excitación viaja a lo largo de dos vías de conducción dentro del nodo, la vía α , que presenta una velocidad de conducción mayor, pero un periodo refractario más largo; y la vía β , cuya velocidad de conducción es menor, pero tiene un periodo refractario más corto. La vía β se recupera con más rapidez de su periodo refractario. Un impulso ectópico que ingresa al nodo en ese momento se transmite por la vía β . La vía α se recupera de su periodo refractario y permite una entrada recurrente al impulso que se transmite por la vía β .

tro del nodo AV. El circuito de reentrada intranodal comprende dos vías de conducción dentro del nodo, la vía α , que tiene una velocidad de conducción mayor, pero un periodo refractario más largo; y la vía β , que presenta una velocidad de conducción más baja, pero un periodo refractario más corto. Esto permite la reentrada, como lo muestra la figura 32-12B.

Taquiarritmias supraventriculares

Una **contracción supraventricular prematura** es la que ocurre fuera del ritmo del latido normal que existe. Se debe a un disparo a partir de un foco ectópico en la aurícula (latido auricular prematuro) o en el nodo AV (latido de unión prematuro). El impulso ectópico no sólo se distribuye hacia el ventrículo sino viaja de vuelta para despolarizar al nodo SA, y en el proceso reestablece la función de esa estructura. Después de un latido auricular prematuro, el nodo SA sólo descarga una vez que transcurre un intervalo R-R normal. De ahí que no exista una pausa compensadora (figura 32-13A) como en el caso de la extrasístole ventricular (véase más adelante). Puesto que la activación auricular se presenta de abajo hacia arriba, la onda de se observa invertida en las derivaciones en las que de ordinario es positiva (p. ej., derivación II), en tanto es positiva en las que de ordinario aparece invertida (derivación aVR).

La **taquicardia supraventricular** se presenta sobretodo en paroxismos (paroxismo, brote súbito) y por ello se denomina **taquicardia supraventricular paroxística**. Es frecuente que

ocurra en sujetos sanos y tenga inicio y terminación abruptos, y se manifieste por episodios que duran minutos u horas, están separados por periodos de días, semanas, meses o años, durante los cuales no se presenta. Cuando la taquicardia se origina en el nodo AV, tanto las aurículas como ventrículos laten a la misma frecuencia, entre 120 y 200 latidos/min (figura 32-13B). Sin embargo, cuando la taquicardia se origina en las aurículas, la frecuencia de los ventrículos es menor, toda vez que muchos de los impulsos auriculares no llegan a los ventrículos por efecto del retraso AV.

El **aleteo auricular** es similar a la taquicardia auricular paroxística, pero la velocidad de las contracciones auriculares es mucho mayor, de entre 220 y 350 latidos/min. Se presenta en especial por la existencia de un macrocircuito de reentrada en torno a la válvula tricúspide o el punto de desembocadura de la vena cava. La velocidad alta de contracción auricular se relaciona en forma inevitable con un bloqueo AV, y sólo una parte de todos los impulsos auriculares llegan a los ventrículos, lo que tiene como consecuencia una frecuencia ventricular más baja, que suele ser regular (figura 32-13C). El aleteo auricular induce reducción del gasto cardíaco puesto que a esas frecuencias tan altas la fuerza de contracción auricular se reduce y hace ineficaz el bombeo de esas cavidades, que de ordinario contribuye a casi 30% del gasto cardíaco.

La **fibrilación auricular** se debe a la excitación aleatoria de distintas regiones de las aurículas. En ausencia de una secuencia coordinada de excitación no existe contracción efectiva de las cavidades cardíacas, y las aurículas "tiemblan"

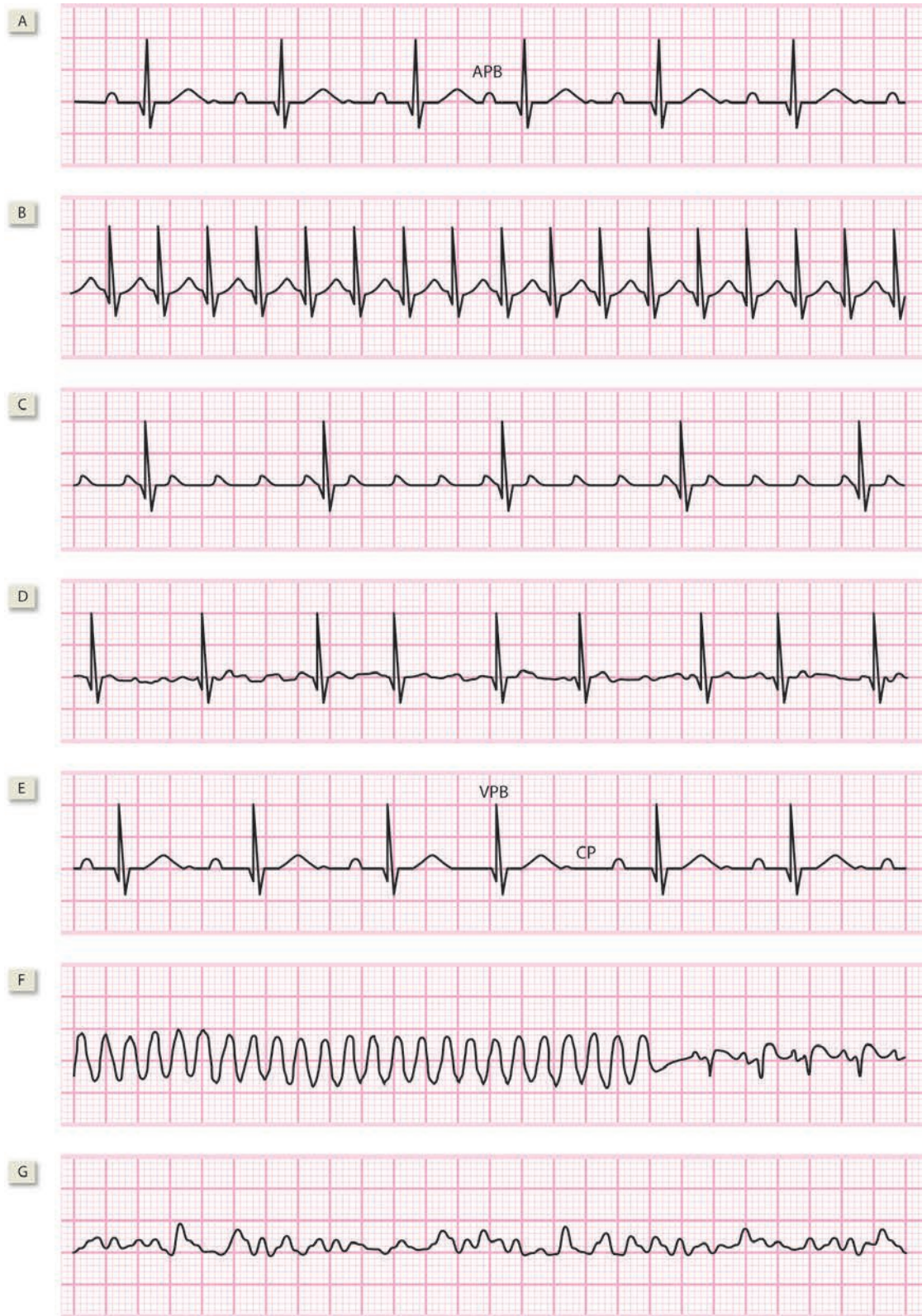


Figura 32-13. A) Contracciones auriculares prematuras (CAP). B) Taquicardia supraventricular paroxística. C) Aleteo auricular. D) Fibrilación auricular. Obsérvese la ausencia de ondas P bien definidas y el pulso regularmente irregular. E) Contracción ventricular prematura (CVP) y pausa compensadora (PC). F) Aleteo ventricular, que evoluciona en fibrilación. G) Fibrilación ventricular.

en lugar de contraerse. La fibrilación se debe a la existencia de microcircuitos de reentrada numerosos. Existen varios parches despolarizados en todo el corazón y el impulso vaga por las zonas repolarizadas y entre los parches despolarizados. Cuando el impulso vagabundo alcanza el nodo AV, se conduce hacia el ventrículo. De esta manera, la frecuencia ventricular es en extremo errática y se dice que es “irregularmente irregular” (figura 32-13D). La frecuencia ventricular no suele exceder 150 latidos/min.

Taquiarritmias ventriculares

Una **contracción ventricular prematura** (extrasístole ventricular) es aquella a la que no precede una contracción auricular regular. La activación ventricular no produce activación antidrómica de las aurículas ni despolariza al nodo SA; de esta manera, el ritmo regular del nodo SA no se modifica. El impulso sinusal regular tras un latido prematuro no activa al ventrículo, que aún se encuentran en estado refractario por la contracción prematura. Más bien, el ventrículo responde al siguiente disparo sinusal. De esta manera, existe una pausa discreta, la pausa compensadora, tras una extrasístole ventricular. El intervalo que se verifica entre los complejos QRS que preceden y siguen de manera inmediata a la extrasístole es justo del doble que el intervalo R-R normal (figura 32-13E).

La **taquicardia ventricular** se presenta cuando se desarrollan contracciones ventriculares prematuras de manera repetida durante más de 30 seg. La frecuencia cardíaca en la taquicardia ventricular varía entre 130 y 200 latidos/min.

En el **aleteo ventricular** la frecuencia cardíaca varía entre 200 y 250 latidos/min. Se caracteriza por complejos QRS ondulados sin una línea isoeletrica entre ellos, así como por ausencia de la onda T. La deflexión positiva y negativa del complejo QRS se observan iguales, de manera que el ECG tiene aspecto idéntico si se observa tras girarlo 180° (figura 32-13F). El aleteo ventricular suele desencadenar fibrilación ventricular, y es autolimitado sólo en casos excepcionales. Constituye una emergencia médica que debe atenderse de inmediato. Su tratamiento incluye la cardioversión eléctrica seguida por la administración de fármacos antiarrítmicos apropiados.

La **fibrilación ventricular** es similar a la fibrilación auricular, y hace que la contracción ventricular sea ineficaz y desencadene insuficiencia cardíaca. El ECG es casi plano, y presenta **ondas pequeñas** en forma de sierra (figura 32-13G). Al igual que el aleteo ventricular, constituye una emergencia médica que requiere cardioversión inmediata.

La **cardioversión eléctrica** implica la transmisión de electricidad a través del corazón mediante la colocación de electrodos sobre el tórax (desfibrilación externa) o justo sobre el corazón (desfibrilación a tórax abierto). La desfibrilación desencadena una despolarización simultánea de todo el corazón. Después de la repolarización tiende a restaurarse el ritmo sinusal normal.

Resumen

- La excitación del corazón comienza en el nodo SA, se distribuye hacia el nodo AV, baja por el haz de His y hacia las fibras de Purkinje, para excitar a las células musculares de los ventrículos.
- El ECG es un potencial eléctrico que se registra en la superficie corporal, y se origina a partir del dipolo cardíaco cambiante.

- Las ondas que se observan en el ECG son la onda P (despolarización auricular), el complejo QRS (despolarización ventricular) y la onda T (repolarización ventricular).
- Las alteraciones del ECG normal se deben a anomalías en cualquier punto a lo largo del sistema de conducción cardíaco, y a la muerte de células cardíacas.

Aplicación del conocimiento

32-1. La Sra. Daniels tiene un ECG con ritmo sinusal normal. Esto implica que su nodo SA funciona como el marcapasos. Describa las propiedades de la membrana de las células del nodo SA que dan origen a su función de marcapasos.

32-2. Se observan signos de dilatación auricular e hipertrofia ventricular en el ECG de la Sra. Daniels. Explique la forma en que estos cambios de su corazón dan origen a las alteraciones de su ECG.

32-3. La Sra. Daniels presenta taquicardia sinusal; su frecuencia cardíaca es de 90 latidos/min. No existe evidencia de que esta taquicardia se deba a alguna patología o a algún mecanismo fisiopatológico cardíaco. Por tanto, es más probable que se deba a cambios de las señales simpáticas y parasimpáticas que llegan a su nodo SA. ¿Qué cambios esperarías usted que existieran en esas señales?

33 Ciclo cardiaco

El corazón cuenta con dos grandes cavidades que se llaman ventrículos, y otras dos de menor tamaño denominadas aurículas. Los ventrículos bombean la sangre hacia la aorta y arteria pulmonar; las aurículas alimentan a los ventrículos. Los ventrículos izquierdo y derecho se encuentran separados por el tabique interventricular. Las aurículas izquierda y derecha están separadas por el tabique interauricular. El camino que sigue la sangre al pasar por el corazón se describe en el capítulo 35.

Las aurículas y ventrículos se separan por efecto de las válvulas auriculoventriculares (AV), que impiden el flujo retrógrado de sangre de los ventrículos a las aurículas. La válvula AV izquierda se nombra mitral o bicúspide, y la válvula AV derecha se conoce como válvula tricúspide. Los bordes libres de las cúspides valvulares se encuentran unidos a los músculos papilares mediante cordones fibrosos que se denominan cuerdas tendinosas (figura 33-1A). Durante la contracción ventricular (sístole), la elevación de la presión dentro de esa cavidad tiende a abrir las válvulas AV, impulsándolas hacia las aurículas. Esto se impide mediante la contracción de los músculos papilares al inicio de la sístole, que restringe el movimiento de las cúspides de las válvulas AV.

El paso de la sangre del ventrículo izquierdo hacia la aorta se verifica a través de la válvula aórtica (figura 33-1B). El paso de la sangre del ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar tiene lugar a través de la válvula pulmonar. Las válvulas aórtica y pulmonar se llaman válvulas semilunares. Durante la relajación de los ventrículos (diástole), momento en que la sangre trata de fluir de nuevo hacia esas cavidades, las cúspides de las válvulas semilunares se distienden por efecto de la sangre y de esa manera ocluyen esa vía.

Fases del ciclo cardiaco

Un ciclo cardiaco hace referencia al intervalo que existe entre el inicio de un latido cardiaco y el inicio del siguiente. Tiene dos fases principales: sístole ventricular (contracción) y diástole ventricular (relajación), que en muchas ocasiones sólo se nombran sístole y diástole (figura 33-2A). Aunque la sístole eléctrica comienza con la onda Q, el inicio de la sístole mecánica inicia con el primer ruido cardiaco y coincide de manera general con la amplitud máxima de la onda R. De manera similar, no obstante la sístole eléctrica termina con la onda T, la diástole mecánica comienza un poco después, con el segundo ruido cardiaco. Si no se especifica algo distinto, los términos sístole y diástole hacen referencia a los eventos mecánicos.

La sístole y diástole se subdividen en fases y se nombran a partir del evento más prominente de cada una. La **fase sistólica** se divide en 1) contracción ventricular isovolumétrica, 2) expulsión ventricular rápida y 3) protodiástole. La **fase diastólica** se divide en 1) relajación ventricular isovolumétrica, 2) llenado ventricular rápido, 3) diástasis y 4) sístole auricular (cuadro 33-1).

Eventos ventriculares y auriculares

Sístole

Contracción ventricular isovolumétrica. Antes del inicio de la sístole, la presión intraventricular permanece muy baja, con unos cuantos mm Hg (figura 33-2A). Al tiem-

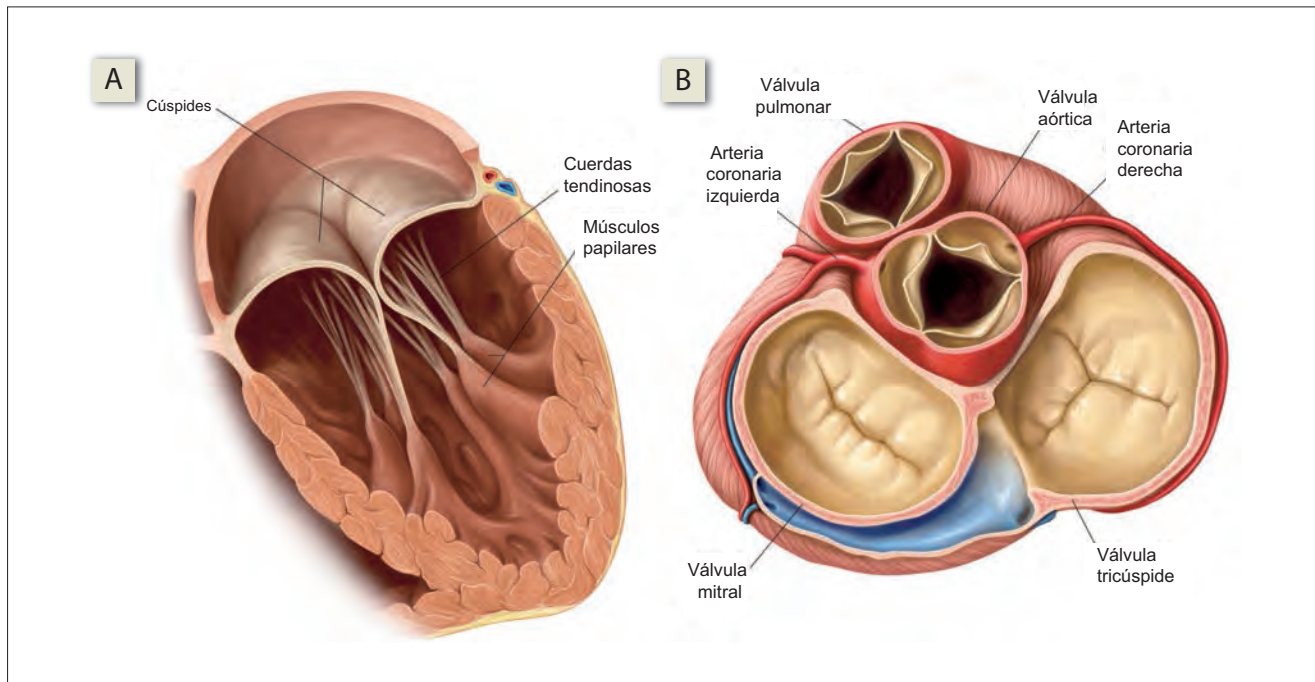


Figura 33-1. Válvulas cardiacas. **A)** Los músculos papilares con sus cuerdas tendinosas se anclan a las cúspides de las válvulas AV. **B)** Válvulas semilunares abiertas y válvulas AV cerradas.

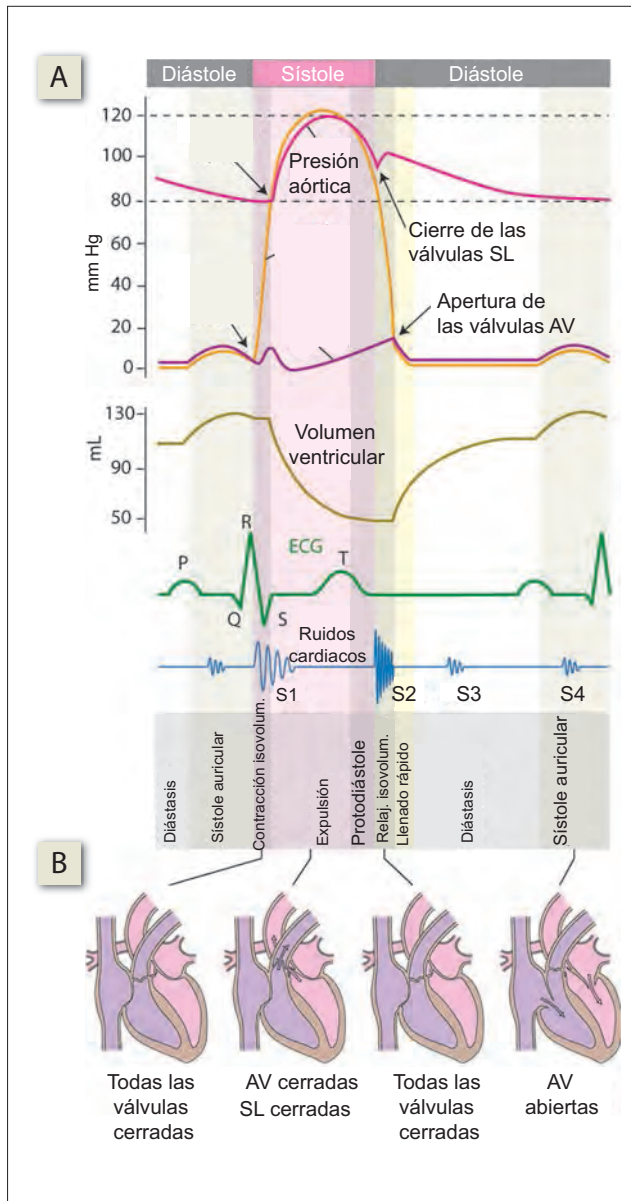


Figura 33-2. A) Eventos que ocurren durante el ciclo cardiaco, junto con los cambios de la presión dentro del ventrículo izquierdo, la aurícula izquierda y aorta, los cambios de volumen de los ventrículos, el trazo ECG y ruidos cardiacos. B) Posiciones de las válvulas en las distintas fases. AV, auriculoventricular; SL, semilunar.

po que el ventrículo comienza a contraerse, la presión intraventricular se eleva. El incremento de la presión ventricular cierra de inmediato las válvulas mitral y tricúspide (figura 33-2B), lo que genera el primer ruido cardiaco, que marca el inicio de la sístole. La presión no es suficiente para abrir las válvulas semilunares, pero hace que la válvula AV cerrada protruya hacia la aurícula, lo que genera un incremento discreto pero agudo de la presión auricular, que se llama **onda c** (cuya denominación hace referencia a la contracción del ventrículo). Al encontrarse cerradas las dos válvulas (auriculoventriculares y semilunares) en forma momentánea, la presión dentro del ventrículo se eleva de manera pronunciada al tiempo que se contrae. Ya que no existe modificación del volumen ventricular en esa fase, el fenómeno se nombra **contracción isovolumétrica**.

Cuadro 33-1 Duración de las fases del ciclo cardiaco

Sístole (0.3 seg)	
Contracción isovolumétrica	0.05 seg
Expulsión ventricular rápida	0.20 seg
Protodiástole	0.05 seg
Díastole (0.5 seg)	
Relajación isovolumétrica	0.05 seg
Llenado ventricular rápido	0.05 seg
Díastasis	0.30 seg
Sístole auricular	0.10 seg

Expulsión ventricular. Cuando la presión del ventrículo izquierdo se incrementa de manera pronunciada y rebasa la presión en la arteria aorta (80 mm Hg), logra abrir la válvula aórtica y hace pasar la sangre hacia la arteria, con lo que se inicia la expulsión ventricular. De manera similar, la presión del ventrículo derecho excede la presión en la arteria pulmonar (8 mm Hg) y expulsa la sangre hacia la misma tras abrir la válvula pulmonar. Durante la expulsión ventricular, el volumen de cada ventrículo se reduce de 130 mL (volumen al final de la díastole) hasta 50 mL (volumen al final de la sístole), con lo que bombea 80 mL de sangre (volumen latido).

La expulsión ventricular es rápida al inicio, y pierde velocidad al tiempo que la sístole avanza. De manera concomitante, la presión intraventricular se eleva hasta el máximo y luego declina al aproximarse el final de la sístole del ventrículo. Durante la expulsión ventricular rápida la presión del ventrículo se incrementa, puesto que la velocidad a la cual la estructura se contrae es mayor que con la que se expulsa la sangre. A pesar de esto, hacia el final de la expulsión ventricular el ventrículo deja de contraerse, pero la sangre sigue expulsándose con gran rapidez por efecto del momento que se genera durante la expulsión rápida. De esta manera, la presión ventricular cae. La fase que se verifica hacia el final de la sístole y en la cual cae la presión ventricular se llama **protodiástole**. Si bien recibe este nombre, es de hecho la última fase de la sístole. Durante la mayor parte de ella, las aurículas se llenan con lentitud con sangre que fluye a partir de las venas sistémicas y pulmonares, y la presión auricular se incrementa poco a poco.

Cuando los ventrículos se contraen no sólo se impulsa hacia arriba el ápice del corazón, sino que la partición fibrosa que separa a los ventrículos de las aurículas (anillo AV) se tracciona hacia abajo. El resultado es que los músculos de las aurículas se estiran y esas cavidades se dilatan. La dilatación de las aurículas induce una caída aguda de su presión interna, que se conoce como **descenso x** de la presión auricular. La caída de la presión auricular quizá también ejerza una fuerza de succión para el retorno venoso. Al tiempo que la sangre venosa sigue fluyendo hacia las aurículas a partir de las grandes venas, la presión auricular se eleva y continúa haciéndolo en tanto las válvulas AV permanecen cerradas, es decir, hasta el final de la relajación isovolumétrica. Esto produce una onda de presión auricular que se denomina **onda v**, que alcanza su máximo al final de la sístole (y cuya denominación hace referencia al llenado venoso).

Otro evento importante que ocurre durante esta fase es el **choque del ápice**. Por efecto de la disposición en espiral de las fibras del músculo ventricular el corazón rota hacia la derecha durante la contracción ventricular, y su ápice golpea la pared anterior del tórax. El sitio del impacto puede detectarse mediante la palpación de la pared torácica, y a esto se le conoce como **choque del ápice**. El choque del

ápice se localiza a la altura de la línea clavicular media izquierda, en el 4to o 5to espacio intercostal. El desplazamiento de choque apical con frecuencia tiene relevancia diagnóstica.

Diástole

Relajación ventricular isovolumétrica. Cuando los ventrículos comienzan a relajarse, la presión intraventricular cae y las válvulas semilunares se cierran de inmediato. Al incrementarse la relajación, las válvulas AV se abren. Sin embargo, persiste un periodo intermedio corto durante el cual las válvulas semilunares se encuentran cerradas y las válvulas AV no se abren. Al estar todas las válvulas cerradas no es posible alguna modificación del volumen intraventricular durante esta fase, y la relajación es isovolumétrica. En ausencia de algún cambio de volumen, la relajación se relaciona con una reducción aguda de la presión ventricular.

Llenado ventricular rápido. Al tiempo que la presión ventricular sigue cayendo con rapidez durante la relajación ventricular isovolumétrica, alcanza un punto en el que es menor a la presión auricular. En ese momento, las válvulas AV se abren y la sangre acumulada en las aurículas ingresa a los ventrículos. El llenado es rápido al inicio; de ahí el nombre de la fase. Durante el llenado ventricular rápido existe una disminución aguda de la presión auricular, que se conoce como **descenso y**.

Diástasis. Después del llenado ventricular rápido la sangre fluye con lentitud y suavidad desde las venas cavas superior e inferior a través de la aurícula derecha y hacia el ventrículo derecho, sin generar turbulencia. De manera similar, la sangre de las venas pulmonares fluye hacia el ventrículo izquierdo sin turbulencia. Esta fase de llenado ventricular sin turbulencia se conoce como diástasis. La presión auricular sigue siendo un poco mayor que la presión dentro del ventrículo, puesto que la presión proximal siempre debe ser mayor. El volumen de cada ventrículo se incrementa hasta casi 105 mL. La presión en los dos ventrículos aumenta con lentitud y la velocidad con que aumenta se determina a partir de la distensibilidad (compliance) del ventrículo (propiedades elásticas de las paredes de la cavidad).

Durante la **sístole auricular**, esas cavidades se contraen y bombean la sangre hacia los ventrículos. El inicio de la sístole auricular coincide con el punto máximo de la onda P en el ECG. La sístole auricular se relaciona con un incremento agudo de la presión en esas cavidades, que se llama **onda a**. El volumen del ventrículo se incrementa con rapidez hasta alcanzar el volumen diastólico final de 130 mL. El aumento del volumen de cada ventrículo durante la sístole auricular es de ~25 mL, casi 30% del volumen latido (80 mL). Cuando la sístole auricular no es efectiva, como en el caso de la fibrilación auricular, el volumen latido disminuye 30% en consecuencia.

Eventos arteriales y venosos

Presión aórtica

Durante la **fase de expulsión**, la sangre fluye del ventrículo izquierdo hacia la aorta. De esta manera, la presión aórtica (presión distal) es un poco menor la presión en el ventrículo izquierdo (presión proximal) durante la mayor parte de la fase de expulsión rápida. Sin embargo, hacia el final de la fase de expulsión (protodiástole), la presión en el ventrículo izquierdo cae por debajo de la presión aórtica, ya que la sangre fluye hacia fuera del ventrículo izquierdo a una velocidad mayor que aquella

a la cual se contrae. Por otra parte, el flujo sanguíneo hacia la aorta supera la velocidad con que la sangre puede pasar hacia las arterias periféricas, lo que causa una acumulación temporal de sangre en la aorta. En otras palabras, la aorta se expande y sus paredes se estiran, con lo que almacena energía.

Modelos generales: reservorio y elasticidad

La aorta es un reservorio cuyo volumen se determina a partir de la velocidad con la cual la sangre ingresa a partir del ventrículo izquierdo, y la rapidez con la cual fluye hacia la periferia. Durante la sístole cardiaca el flujo de ingreso es mayor que el flujo de salida, y el volumen de sangre en la aorta se incrementa. Este aumento del volumen estira los elementos elásticos de las paredes de la aorta. Durante la diástole, el volumen del vaso cae al tiempo que el flujo de salida excede al de entrada, y la retracción de sus elementos elásticos mantiene una presión alta.

Durante la **relajación ventricular isovolumétrica** existe una caída aguda de la presión del ventrículo. De ahí que la sangre en la aorta trate de reingresar al ventrículo, no obstante choca contra la válvula aórtica cerrada. Esta colisión produce un incremento agudo discreto de la presión aórtica. Puede registrarse incluso en las arterias periféricas y su trazo se denomina **incisura dicota**.

Durante la **diástasis y sístole auricular** (es decir, el resto de la fase diastólica), la presión aórtica declina con lentitud y se mantiene gracias a la energía que determinan los elementos elásticos de las paredes del vaso, que se van relajando. Si no se presentara otra sístole, la presión declinaría hasta ~10 mm Hg (presión promedio de llenado sistémico), que es la que existe en la circulación cuando el corazón se detiene. Se trata de la presión que tiene el sistema al contener un volumen de sangre que supera el volumen circulatorio sin tensión. Sin embargo, una vez que la presión aórtica se reduce hasta ~80 mm Hg, otra sístole ventricular la incrementa de nuevo.

Presión venosa yugular

Las variaciones de la presión en la aurícula derecha se transmiten hacia las venas yugulares, y generan las ondas a, c y v del pulso venoso (figura 33-3). Estas ondas son de presión baja: pueden visualizarse en un registro electrónico, pero no pueden palparse en la superficie corporal. La forma de onda del pulso venoso yugular, cuando se registra, constituye un signo diagnóstico. En la disociación AV, la presión venosa yugular se caracteriza por la presencia de ondas en cañón –ondas c gigantes– que se producen por la contracción simultánea ocasional de la aurícula y el ventrículo derechos.

Ruidos cardiacos

Los ruidos cardiacos son producidos por las válvulas cardiacas en el momento de cerrarse (figura 33-2A). De ordinario, no se generan sonidos cuando las válvulas se abren. Sin embargo, la apertura de una válvula AV con estenosis en ocasiones se relaciona con un “chasquido” de apertura.

El **primer ruido (S₁) cardiaco** es un sonido grave y un tanto prolongado, que se relaciona con el cierre de las vál-

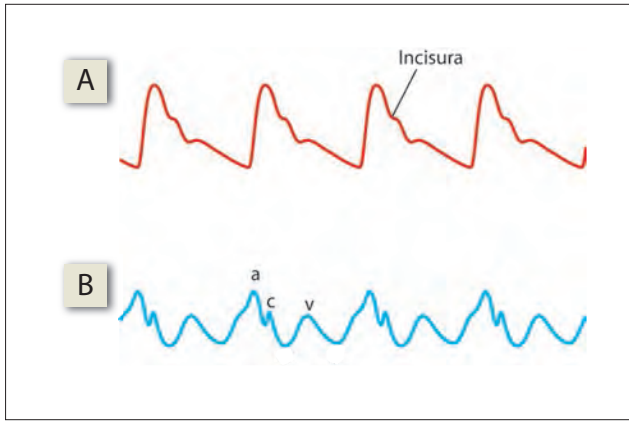


Figura 33-3. A) Pulso en la arteria braquial. B) Pulso en la vena yugular.

vulas AV. El sonido se produce por las vibraciones que genera el incremento súbito de la tensión en las válvulas y las paredes de la cavidad en el momento en que inicia la sístole ventricular. Tiene una duración de ~0.15 seg y una frecuencia de 25 a 45 Hz.

El **segundo ruido (S₂) cardíaco** es más corto, intenso y con timbre más alto, que se relaciona con el cierre de las válvulas semilunares. El sonido se debe a las oscilaciones de la columna del fluido dentro de los vasos, y el estado de tensión de sus paredes. Dura ~0.12 seg y tiene una frecuencia de 50 Hz.

El **tercer ruido (S₃) cardíaco** es un sonido suave de timbre bajo, que se escucha durante el primer tercio de la diástole. Se debe a la turbulencia del flujo sanguíneo durante el llenado ventricular rápido. En los adultos suele revelar una sobrecarga de volumen (incremento de la precarga) en las aurículas. Sin embargo, muchas veces se detecta en individuos jóvenes normales.

En ocasiones puede escucharse un **cuarto ruido (S₄) cardíaco** antes del primer ruido, cuando la presión auricular es alta o la distensibilidad ventricular es baja, como en los casos de hipertrofia ventricular. Ocurre en forma tardía durante la fase de llenado ventricular. Por lo general, la presencia de S₄ revela sobrecarga de presión (incremento de la poscarga) en las aurículas.

Reforzamiento de los ruidos cardíacos. Los ruidos cardíacos se vuelven más intensos cuando la frecuencia cardíaca es alta, y la razón se explica a continuación. No obstante las válvulas semilunares se abren por completo al inicio de la sístole, de ordinario comienzan a flotar hacia su posición de cierre al acercarse el final de la sístole, cuando la expulsión de la sangre de los ventrículos se hace más lenta. De esta manera, el sonido que genera su cierre al inicio de la diástole no es muy intenso. Cuando existe taquicardia, la sístole se acorta (cuadro 33-2), y la expulsión de la sangre no pierde tanta velocidad hacia el final de la sístole. Las válvulas permanecen muy abiertas hasta el final de la sístole y al inicio de la diástole se cierran desde su posición de apertura completa, para generar un S₂ reforzado. Por la misma

Cuadro 33-2. Duración del ciclo cardíaco con la frecuencia cardíaca en reposo (FC) y durante la taquicardia

Duración	FC, 75 latidos/min	FC, 200 latidos/min
Ciclo cardíaco	0.8 seg	0.30 seg
Sístole	0.3 seg	0.15 seg
Diástole	0.5 seg	0.15 seg

razón, las válvulas mitral y tricúspide generan un ruido S₁ reforzado durante el ejercicio. Los ruidos cardíacos también se refuerzan cuando la presión diastólica en la aorta o la arteria pulmonar es alta (como en caso de hipertensión sistémica o pulmonar), lo que hace que las válvulas respectivas se cierren con fuerza.

Desdoblamiento del ruido cardíaco. Los eventos que ocurren en los dos lados del corazón son un tanto asincrónicos, y el ventrículo izquierdo se contrae un poco antes que el derecho. De esa manera, la válvula mitral (M) se cierra antes que la tricúspide (T), lo que genera el “desdoblamiento” del primer ruido cardíaco, S₁, en sus componentes M₁ y T₁, en ese orden. Aunque el ventrículo izquierdo comienza a contraerse antes, la válvula pulmonar se abre antes que la aórtica debido a que la presión en la arteria pulmonar es mucho más baja que la que existe en la aorta. Por esta misma razón, la válvula aórtica (A) se cierra antes que la pulmonar (P) durante la diástole, lo que genera el desdoblamiento del segundo ruido cardíaco, S₂, en A₂ y P₂, en ese orden. El desdoblamiento del S₂ se intensifica durante la inspiración profunda, porque durante la inspiración el gasto del ventrículo derecho aumenta un poco y mantiene la válvula pulmonar abierta durante más tiempo. El resultado es que el componente P₂ se retrasa más y el desdoblamiento es más evidente.

Los **soplos** (figura 33-4) son ruidos cardíacos anormales que se deben a la presencia de flujo turbulento en cualquier

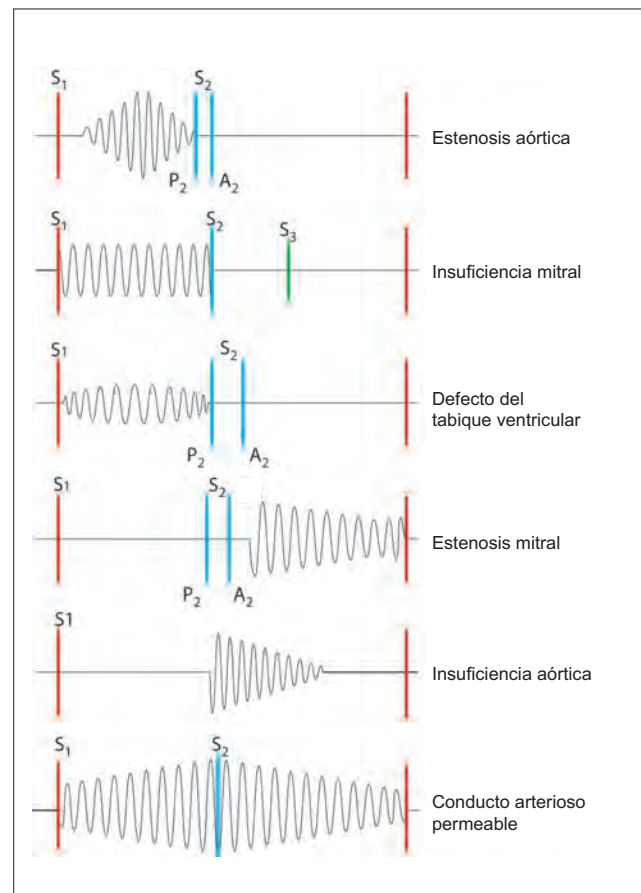


Figura 33-4. Soplos cardíacos en distintas patologías. S₁ y S₂ son los ruidos cardíacos normales que derivan del cierre de las válvulas AV y las válvulas semilunares. En presencia de ciertas patologías, el ruido S₂ puede presentar “desdoblamiento”, cuando el cierre de la válvula pulmonar (P₂) se escucha antes que el de la válvula aórtica (A₂). Los soplos se presentan cuando la velocidad de flujo es suficiente y existe flujo turbulento.

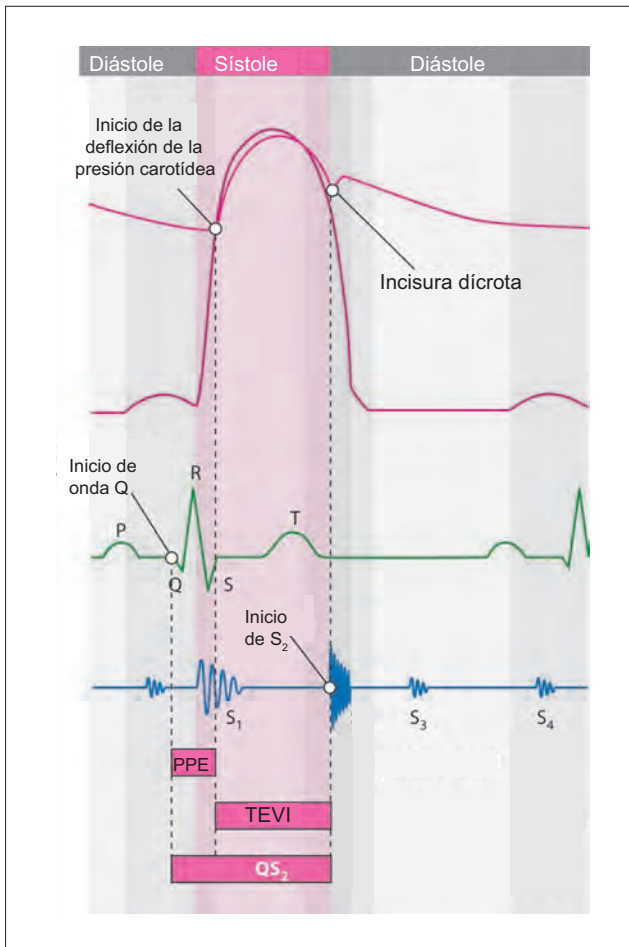


Figura 33-5. Índices clínicos de la contracción ventricular isovolumétrica. Pueden ocurrir cambios de los valores del periodo preexpulsivo (PPE), el tiempo de expulsión del ventrículo izquierdo (TEVI) y la sístole electromecánica (QS_2) en presencia de disfunción ventricular izquierda.

punto del sistema. El flujo a través de una válvula defectuosa puede generar un soplo detectable. Las válvulas con estenosis presentan un área de salida menor que la normal mientras se encuentran abiertas, por lo que la velocidad de flujo a través de ellas es alta. Las válvulas en que existe regurgitación (insuficientes) no se cierran de manera adecuada y permiten el flujo retrógrado de la sangre, muchas veces a velocidad alta. Cuando la velocidad de flujo es suficiente, se genera turbulencia y aparece un soplo.

Los soplos se producen durante la sístole (soplos sistólicos) en las válvulas semilunares estenóticas o en las válvulas AV insuficientes. Los soplos se generan durante la diástole (soplos diastólicos) en las válvulas AV estenóticas o en las válvulas semilunares insuficientes. Los soplos también pueden producirse ante la existencia de un defecto del tabique ventricular o por la persistencia del conducto arterioso (véase figura 35-5).

Duración de los eventos cardiacos

La duración de las distintas fases del ciclo cardiaco depende de la frecuencia cardiaca. En el cuadro 33-2 se muestra la duración de los componentes del ciclo con frecuencias cardiacas de 75 y 200 latidos/min.

Efecto de la frecuencia cardiaca. Cuando la frecuencia cardiaca aumenta, la duración de todas las fases disminuye. Sin embargo, la duración de la diástole disminuye en mayor grado que la sístole. La diástole se acorta por efecto del incremento del automatismo del nodo sinusal. La sístole se acorta por la repolarización más rápida, que reduce la duración del potencial de acción cardiaco.

La reducción intensa de la duración de la diástole en la taquicardia tiene implicaciones clínicas importantes. Es durante la diástole que ocurre la mayor parte del llenado ventricular. De igual manera, durante la diástole la mayor parte del músculo cardiaco, en especial las regiones subendocárdicas del ventrículo izquierdo, logra una perfusión adecuada a partir del flujo sanguíneo coronario (véase capítulo 39). De esta manera, con frecuencias cardiacas mayores de 150 latidos/min se reducen tanto el llenado ventricular (lo que tiende a limitar el gasto cardiaco) como la perfusión cardiaca (lo que induce isquemia e infarto del miocardio).

Índices clínicos

La duración de la contracción ventricular isovolumétrica tiene importancia clínica considerable. Sin embargo, no es fácil de cuantificar. De ahí que se implementaran algunos otros índices como aproximaciones de la duración de la contracción isovolumétrica. Estos índices pueden calcularse mediante el registro simultáneo del ECG, fonocardiograma, registro de los sonidos cardiacos, y pulso carotídeo, que es un indicador de los cambios de presión aórtica (figura 33-5).

La sístole electromecánica (QS_2) es el intervalo que existe entre el inicio de la activación ventricular (complejo QRS) y el cierre de las válvulas semilunares (S_2). El tiempo de expulsión del ventrículo izquierdo (TEVI) es el intervalo que transcurre entre el inicio de la elevación de la presión carotídea y la aparición de la incisura. El periodo preexpulsivo (PPE) corresponde a la diferencia entre la QS_2 y el TEVI, y revela la duración de los eventos electromecánicos que preceden a la expulsión sistólica. El índice PPE/TEVI normal es de 0.35. Cuando la función ventricular izquierda se altera, el índice PPE/TEVI aumenta sin que exista modificación de la QS_2 .

Asa presión-volumen ventricular

El asa presión-volumen ventricular (figura 33-6) es un método alternativo de representar al ciclo cardiaco. En esta representación visual, se elimina la dimensión tiempo; por tanto, no es posible decir qué tan rápido ocurren los eventos a partir del asa. Sin embargo, la ventaja es que el trabajo que realiza el corazón se hace aparente en forma instantánea a partir del área interior del asa. De esa manera, el clínico puede diagnosticar con facilidad la insuficiencia cardiaca (véase figura 34-10).

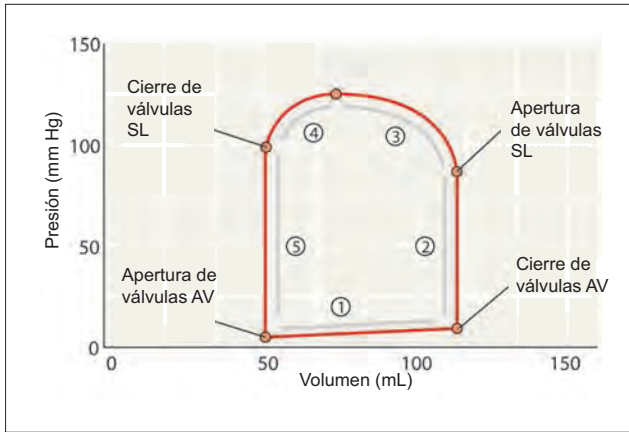


Figura 33-6. Asa presión-volumen ventricular, que muestra (1) el llenado ventricular, (2) la contracción isovolumétrica, (3) la expulsión rápida, (4) la expulsión lenta y (5) la relajación isovolumétrica. El área que circunda el asa es proporcional al trabajo que realiza el corazón durante ese ciclo cardíaco. AV, auriculoventricular; SL, semilunar.

Modelos generales: energía

El trabajo sólo puede realizarse al incurrir en un gasto de energía; en el caso del corazón, esto implica el consumo de trifosfato de adenosina (ATP) en la maquinaria contráctil de las células del músculo ventricular. El área del asa presión-volumen representa el trabajo que se realiza y, de esa manera, el consumo de oxígeno que se verifica para generar el ATP que usa el músculo cardíaco contráctil.

Resumen

- El corazón está constituido por dos bombas con dos cavidades, distribuidas en serie.
- El flujo por el corazón y hacia la circulación pulmonar y sistémica ocurre a través de válvulas que de ordinario aseguran el flujo en un solo sentido. El cierre de estas válvulas genera los ruidos cardíacos.
- El ciclo cardíaco está constituido por todos los eventos que se presentan durante un solo latido.
- El ciclo cardíaco tiene una fase sistólica, durante la cual los ventrículos se contraen, y una fase diastólica, en que los ventrículos se relajan.
- El corazón derecho expulsa la sangre hacia la arteria pulmonar, y el corazón izquierdo la inyecta a la aorta.

Aplicación del conocimiento

33-1. Durante la auscultación, el segundo ruido (S_2) cardíaco de la Sra. Daniels muestra un componente pulmonar reforzado. Explique el mecanismo que genera el aumento de intensidad de ese componente del S_2 respecto de lo normal.

33-2. La Sra. Daniels presenta un soplo diastólico. ¿Cómo es que la estenosis modifica las propiedades de la válvula, y cómo afecta esto al flujo a través de la misma? Describa el mecanismo por el cual su válvula mitral estenótica genera un soplo.

34 Gasto cardiaco

El gasto cardiaco y su cuantificación

¿Qué es el gasto cardiaco?

El gasto cardiaco (GC) es la cantidad de sangre que el ventrículo izquierdo bombea hacia la aorta o que el ventrículo derecho bombea hacia la arteria pulmonar cada minuto. El GC normal varía entre 5 y 6 L/min. El índice cardiaco corresponde al GC que se expresa en relación con el área de superficie corporal. El índice cardiaco normal es de ~3.2 L/min/m².

El GC es el producto del volumen latido y la frecuencia cardiaca. El **volumen latido** es la cantidad de sangre que se bombea hacia fuera del ventrículo izquierdo con cada latido. Durante una sola contracción, cada ventrículo bombea 80 mL de sangre. El volumen latido se obtiene a partir de la diferencia entre el **volumen ventricular al final de la diástole** (130 mL) y el **volumen ventricular al final de la sístole** (50 mL).

$$\text{Gasto cardiaco} = \text{volumen latido} \times \text{frecuencia cardiaca} \quad (34.1)$$

(6L/min) (80 mL) (75/min)

$$\text{Volumen latido} = \text{volumen ventricular al final de diástole} - \text{volumen ventricular al final de sístole} \quad (34.2)$$

(80 mL) (130 mL) (50 mL)

La fracción de expulsión es el porcentaje del volumen ventricular al final de la diástole que se expulsa con cada latido. La fracción de expulsión es un índice valioso de la función de bomba del ventrículo. De ordinario es de ~60% y disminuye en el corazón insuficiente.

$$\text{Fracción de expulsión} = \frac{\text{volumen latido}}{\text{volumen ventricular al final de diástole}} \times 100 \quad (34.3)$$

Si bien el GC es el producto del volumen latido y la frecuencia cardiaca, no necesariamente aumenta cuando esos parámetros se incrementan. De hecho, no es raro que las respuestas fisiológicas generen un GC más alto al aumentar la frecuencia cardiaca, con un decremento ligero secundario del volumen latido. A pesar de esto, el producto de la frecuencia cardiaca y el volumen latido aumenta.

Cuantificación del gasto cardiaco

El GC corresponde al flujo sanguíneo que lleva a los tejidos corporales los nutrientes que requiere cada célula y retira los productos de desecho derivados del metabolismo celular. El GC es uno de los determinantes de la presión arterial. De esta manera, la cuantificación del GC es importante tanto en el laboratorio como para el manejo de los pacientes con enfermedad cardiovascular.

Método de Fick. El GC puede calcularse por medio de la aplicación del principio de Fick, que indica que el flujo (F) sanguíneo a través de un órgano se determina a partir del cociente de la velocidad a la cual una sustancia se agrega o elimina de la sangre (Q) y la diferencia arteriovenosa (A-V) de concentración que de ella deriva (C_A-C_V). Este

principio no puede aplicarse si el órgano intercambia la sustancia con cualquier elemento distinto a la sangre que atraviesa por él. Si se expresa en términos matemáticos,

$$F = \frac{\dot{Q}}{C_A - C_V} \quad (34.4)$$

Modelos generales: reservorio

El método de Fick para el cálculo del flujo constituye un ejemplo de la aplicación del **modelo de reservorio**; el oxígeno (O₂) en la sangre que abandona los pulmones deriva de sólo dos ingresos posibles, la sangre de la arteria pulmonar y el aire. De manera similar, el oxígeno que se encuentra en las venas que drenan los tejidos corresponde al que resta del que contenía la aorta, una vez que ocurre la captura tisular de ese gas.

Para calcular el GC utilizando el principio de Fick, el oxígeno se utiliza como la sustancia indicadora. De esta manera, Q corresponde la velocidad a la cual el O₂ se difunde a partir de los pulmones y hacia la sangre (mL O₂/min), C_A es la concentración de O₂ en la sangre arterial (mL O₂/L) y C_V es la concentración de O₂ (mL O₂/L) en una mezcla de sangre venosa (figura 34-1). La aplicación del principio de Fick a estos parámetros permite obtener el flujo (F) sanguíneo pulmonar, que es en esencia igual al GC.

Q puede calcularse a partir de la diferencia de volumen que existe entre el aire inspirado y espirado, que se pasa a través de la cal sodada con el objetivo de eliminar el CO₂. La C_A puede calcularse en una muestra de sangre arterial

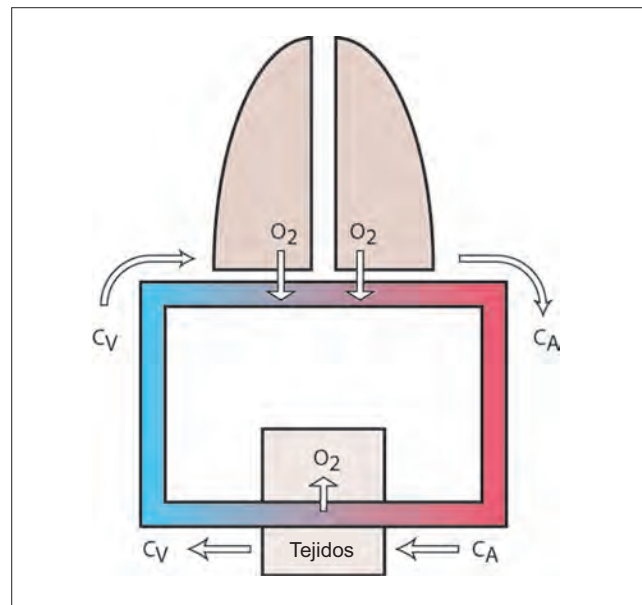


Figura 34-1. Principio de Fick, utilizado para cuantificar el gasto cardiaco.

obtenida de cualquier arteria conveniente, toda vez que todas las arterias sistémicas tienen casi la misma PO_2 que la sangre de la vena pulmonar. La C_V se cuantifica en una muestra de sangre venosa mezclada que se obtiene directamente a partir de la arteria pulmonar mediante cateterismo. Esto es necesario debido a que casi todas las venas que se dirigen al corazón contienen sangre con un grado distinto de desaturación de O_2 .

Ejemplo

Si $\dot{Q} = 250 \text{ mL } O_2/\text{min}$, $C_A = 195 \text{ mL } O_2/\text{L}$ y $C_V = 145 \text{ mL } O_2/\text{L}$, entonces $\dot{F} = 5\,000 \text{ mL}/\text{min} = GC$

Técnica de la dilución del pigmento. Se inyecta una dosis en bolo (Q) del pigmento indicador en cualquier vena superficial, y se extraen muestras sanguíneas de alguna arteria a intervalos de segundos (figura 34-2). El indicador debe ser una sustancia que permanezca en el torrente sanguíneo durante la prueba y no cause efectos lesivos o hemodinámicos. Se cuantifica la concentración del pigmento en la sangre (C) y se identifica el tiempo (T) que necesita la sangre con pigmento para pasar a través del punto de muestreo.

Supóngase que la cantidad total de pigmento que pasa bajo el punto de muestreo en T segundos = q .

Luego, el volumen de sangre que pasa por el punto de muestreo en T segundos = q / C .

Por tanto, el volumen de sangre (f) que pasa por el punto de muestreo en 60 seg se calcula a partir de la fórmula:

$$f = \frac{q}{C} \times \frac{60}{T} \quad (34.5)$$

En este caso necesitan hacerse dos sustituciones. En primer lugar, la velocidad de flujo (f) que se calcula corresponde a una sola arteria (a partir de la cual se toma la muestra de sangre), que sólo constituye una fracción (es decir, $1/n$) del GC (F). En segundo lugar, la cantidad de pigmento que fluye hacia la arteria (q) es una fracción (también $1/n$) de la cantidad total del pigmento que se inyecta (Q). Si se aplican estas sustituciones,

$$F/n = \frac{Q/n}{C} \times \frac{60}{T} \quad (34.6)$$

n se neutraliza y la fórmula se convierte en

$$F = \frac{Q}{C} \times \frac{60}{T} \quad (34.7)$$

Sin embargo, la columna de sangre que pasa por el punto de muestreo no cuenta con una concentración uniforme del pigmento (figura 34-2C). Además, existe recirculación del pigmento hacia el corazón y a la arteria de la cual se toman las muestras (figura 34-2D). De esta manera, es difícil calcular la concentración promedio del pigmento que pasa bajo el punto de muestreo y calcular el tiempo que requiere el mismo para llegar ahí.

El problema se acota al obtener varias muestras sanguíneas al tiempo que la sangre con pigmento pasa por el punto de muestreo. Se desarrolla una gráfica en la que la concentración del pigmento se coloca en el eje Y, y el tiempo en el eje X (figura 34-3B). El tiempo (T) que se requiere se calcula a partir de la gráfica tras la extrapo-

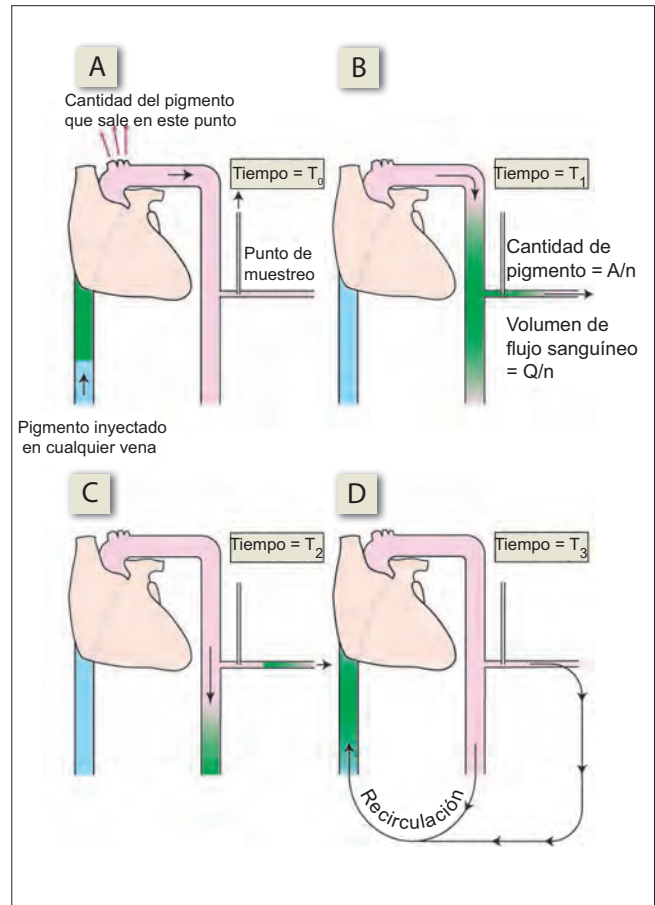


Figura 34-2. Pasos en la circulación que sigue un pigmento indicador, inyectado a través de una vena. **A)** Inyección del pigmento a través de una vena. **B)** El pigmento se aproxima al punto de muestreo en una arteria. **C)** El pigmento pasa a través del punto de muestreo. **D)** El pigmento recircula y reingresa a la vena.

lación exponencial de la concentración del pigmento hasta un valor muy bajo. El valor integrado de $C \times T$ puede calcularse a partir del área bajo la curva.

Una modificación de la técnica de dilución del pigmento es la técnica de dilución, en la cual se utiliza solución salina fría en vez de un pigmento, y se cuantifica la dilución de su temperatura en la sangre. Esta técnica cuenta con las ventajas de que la solución salina es del todo inocua y que el frío se disipa en los tejidos, de tal manera que la recirculación no es un problema.

La **técnica Doppler** cuantifica el GC mediante la colocación de un flujómetro electromagnético en la aorta ascendente en animales experimentales. El efecto Doppler corresponde al cambio de la velocidad del sonido cuando el medio a través del cual se propaga se encuentra en movimiento. De esta manera, la sangre que fluye modifica la velocidad del sonido que pasa por ella. La magnitud del cambio indica la velocidad del flujo sanguíneo. En el humano, el GC se cuantifica al combinar las técnicas Doppler con la ecocardiografía.

La **técnica cineradiográfica** calcula la fracción de expulsión mediante la obtención de imágenes de la reserva de sangre cardiaca al final de la diástole y al final de la sístole, tras inyectar eritrocitos radiomarcados.

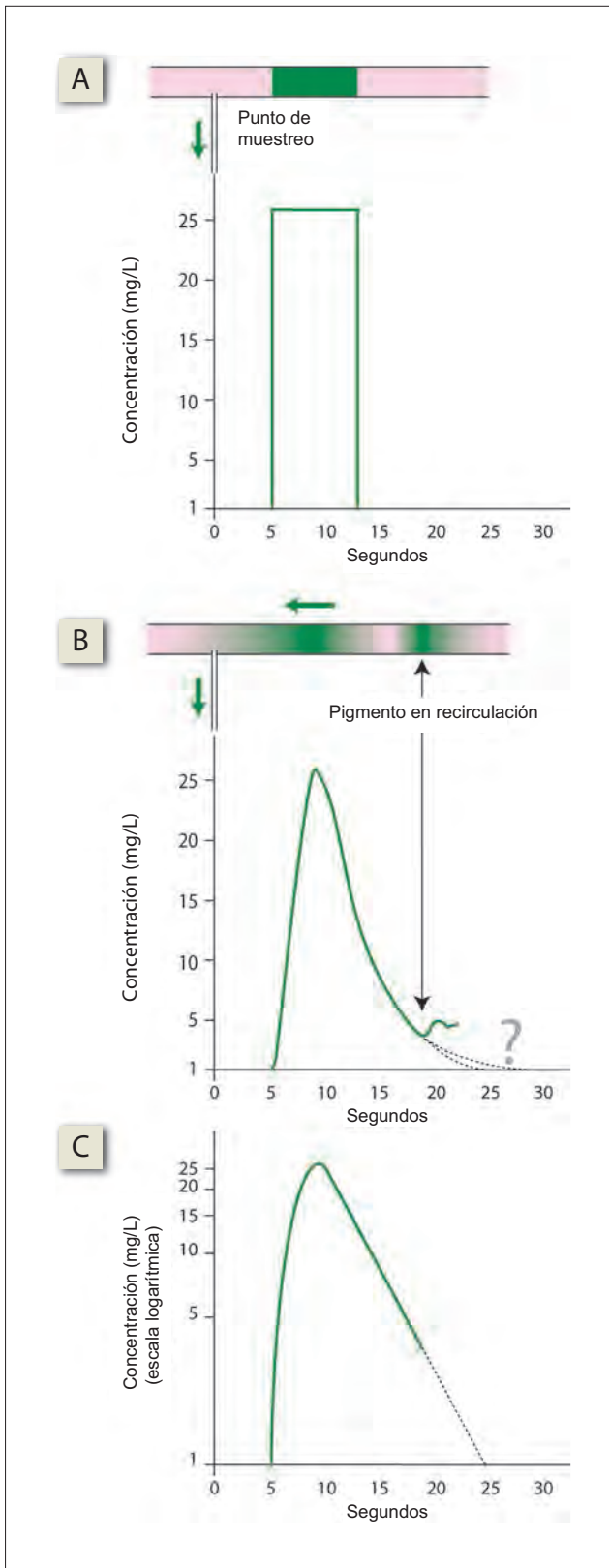


Figura 34-3. Técnica de la dilución del indicador para el cálculo del gasto cardiaco. **A)** Si el pigmento se desplazara como un bloque sólido, la gráfica sería rectangular. **B)** La concentración del pigmento disminuye en forma exponencial en ambos extremos. Debido a su recirculación, la concentración del pigmento se incrementa antes de que termine su declinación. La gráfica debe extrapolarse a cifras exponenciales para obtener el valor de T. **C)** La extrapolación se facilita si el trazo que se muestra en B se grafica en una escala semilogarítmica.

La **balistocardiografía** cuantifica la fuerza de retracción elástica que produce la expulsión rápida de gran cantidad de sangre a través de la aorta. La magnitud de la fuerza de retracción elástica provee una medida del volumen latido.

Determinantes del gasto cardiaco

El GC depende de factores cardiacos y vasculares. La interacción entre estos factores determina la **presión auricular derecha** o, de manera equivalente, la **presión venosa central** (PVC, la presión que existe en las venas cava superior e inferior, que también se conoce como grandes venas, justo por fuera del corazón, y que tiene un valor un poco mayor que la presión dentro de la aurícula derecha). La PVC de ordinario es de entre 1 y 5 mm Hg. Un bombeo vigoroso del corazón reduce la PVC al translocar un volumen mayor de sangre del compartimento venoso al arterial. Sin embargo, el corazón requiere una PVC óptima para su acción de bombeo. Si la PVC cae, el GC se reduce con ella. Si la PVC baja hasta niveles subatmosféricos (inferiores a 0 mm Hg), las grandes venas se colapsan y no ingresa sangre al corazón. Así, un papel del sistema vascular es asegurar que la PVC no caiga demasiado, para lograr un bombeo cardiaco efectivo. Los factores vasculares incluyen el bombeo venoso, que impulsa la sangre hacia el corazón.

El papel de los factores cardiacos y vasculares puede resumirse como sigue. Los factores cardiacos tratan de impedir que la PVC se eleve, en tanto los factores vasculares intentan impedir que la PVC caiga. Si la PVC supera los 5 mm Hg, indica que el corazón no está bombeando de manera adecuada y quizá falle. Si la PVC se reduce menos de 1 mm Hg, esto indica que los factores vasculares no están cumpliendo su papel. La PVC puede cuantificarse de manera directa mediante la inserción de un catéter en la aurícula derecha. La PVC se determina por medios clínicos a partir de la exploración del pulso venoso yugular (véase figura 35-13).

Carga circulatoria del corazón. Al hablar sobre la función de cualquier bomba es importante tomar en consideración la carga que maneja. Existen dos tipos de carga en el corazón: la precarga y poscarga. La precarga corresponde al estiramiento (longitud) de las fibras cardiacas antes de que inicie la contracción. La precarga cardiaca se encuentra representada por el volumen de sangre venosa que distiende al ventrículo. El llenado ventricular se incrementa junto con la PVC. La PVC determina por tanto la precarga cardiaca.

Una poscarga es la carga que enfrenta el músculo cardiaco una vez que comienza a contraerse. La presión aórtica, aquella contra la cual el ventrículo debe bombear la sangre, corresponde a una poscarga. El ventrículo izquierdo no “siente” la carga de la presión aórtica, puesto que la válvula aórtica está cerrada. Sin embargo, tan pronto como el corazón se contrae, la válvula aórtica se abre y el ventrículo izquierdo enfrenta la presión aórtica elevada. Así, la hipertensión arterial impone una poscarga intensa sobre el corazón.

Cuando la precarga se incrementa, el volumen diastólico final del ventrículo aumenta. Hasta cierto punto, un incremento de la precarga aumenta la contracción cardiaca en función de la relación longitud-tensión de los músculos estriados (véase capítulo 15). El resultado es que el GC tiende a incrementarse de manera proporcional a la precarga que se le impone. Esto se conoce como **ley de Frank-Starling** del corazón, que indica que el gasto del ventrículo es proporcional al volumen ventricular al final de la diástole.

Por otra parte, cuando la poscarga que enfrenta el corazón se incrementa, el volumen ventricular al final de la diástole no se afecta y el GC cae. La caída del GC se presenta no obstante el aumento de la contracción cardiaca, que se conoce como *efecto Anrep*. La precarga sobre el corazón se incrementa con el ejercicio dinámico, algún cambio postural y la regurgitación aórtica. La poscarga aumenta con el ejercicio estático, hipertensión y estenosis aórtica. A pesar de esto, la reducción del volumen latido que se presenta tiene poca importancia hasta que la presión aórtica alcanza niveles muy altos (~160 mm Hg).

Contracción del miocardio

La contracción de las fibras del músculo cardiaco puede incrementarse por medio de mecanismos heterométricos y homométricos. En el mecanismo heterométrico las fibras del músculo cardiaco se estiran para incrementar su longitud inicial (es decir, existe un aumento de la precarga). En el mecanismo homométrico la tensión activa que se genera en las fibras del músculo cardiaco acrecenta sin que lo haga la longitud inicial de la fibra.

El **mecanismo heterométrico** entra en juego sólo cuando cambia la precarga del corazón. Un incremento de la precarga genera un volumen diastólico final más alto. En correspondencia a la ley de Frank-Starling, el incremento del volumen diastólico final incrementa la fuerza de contracción cardiaca, y el volumen latido se eleva.

Ocurre un cambio heterométrico del GC, por ejemplo, de inmediato tras una modificación de la postura, como de estar sentado a recostarse, lo que incrementa la PVC. La respuesta heterométrica también se genera de manera continua para hacer ajustes discretos momentáneos, necesarios para mantener iguales los gastos de los dos ventrículos. Por ejemplo, si el gasto del ventrículo derecho se incrementa en forma momentánea, la presión de la aurícula izquierda se eleva, lo que a su vez aumenta el gasto del ventrículo izquierdo.

El **mecanismo homométrico** aumenta el desempeño cardiaco sin modificar la longitud inicial de las fibras cardiacas. Los factores que intensifican la contractilidad cardiaca por mecanismos homométricos incluyen la estimulación simpática del músculo ventricular, las catecolaminas circulantes y taquicardia. Lo que estos tres elementos tienen en común es el aumento del Ca^{2+} intracelular y, por tanto, una generación mayor de fuerza en los puentes cruzados. La relación que existe entre la frecuencia y contractilidad cardiacas se conoce como **efecto de escalera** (véase figura 19-4).

Durante el ejercicio, la regulación del GC es en gran medida (aunque no por completo) homométrica y ocurre por medio de la activación del sistema nervioso simpático. Las catecolaminas circulantes y taquicardia también contribuyen al aumento de la contractilidad. La estimulación simpática aumenta el volumen latido sin elevar el volumen diastólico final cardiaco. En otras palabras, aumenta la fracción de expulsión. Esto se hace posible a partir de una intensificación de la contractilidad del miocardio y un aumento simultáneo de la frecuencia cardiaca. La intensificación de la contractilidad del miocardio disminuye el volumen sistólico final (aumenta el volumen latido) y reduce la duración de la sístole. Esto asegura que con cada latido los ventrículos bombeen sangre con rapidez y en grandes cantidades. El aumento de la frecuencia cardiaca disminuye el volumen diastólico final (el corazón tiene menos tiempo para relajarse y para el llenado venoso). Al aumentar tanto el volumen latido

como la frecuencia cardiaca, la estimulación simpática eleva el GC en forma masiva sin aumentar el tamaño cardiaco –sin incrementar el volumen diastólico final.

La interacción entre la vasodilatación periférica y acentuación de la estimulación simpática del corazón, que eleva el GC durante el ejercicio, se ilustra en la figura 34-4.

Función de la bomba cardiaca

La contractilidad del miocardio no debe confundirse con la eficacia de bombeo del corazón. Un corazón con un defecto valvular, por ejemplo, tiene una eficacia de bombeo deficiente incluso si su contractilidad es normal o alta.

Los factores que inducen **deficiencias de la efectividad cardiaca** son: 1) disminución de la potencia de bomba, como ocurre cuando existe descarga simpática menor o daño del miocardio; 2) bombeo ineficaz, como en el caso de los defectos valvulares o del tabique cardiaco; 3) reducción del llenado de la bomba, en el caso de existir una presión intratorácica positiva (p. ej., durante la espiración o la maniobra de Valsalva, en caso de derrame pericárdico o taponamiento cardiaco –llenado del espacio pericárdico con sangre). Estas condiciones reducen el llenado diastólico del corazón. La cuarta condición es el incremento de la poscarga sobre la bomba, como en la hipertensión.

Los factores que determinan una **efectividad cardiaca excesiva** son: 1) estimulación simpática del corazón; 2) fármacos inotrópicos, como la digital, que incrementan la contractilidad cardiaca; y 3) aumento de la presión negativa intratorácica (p. ej., durante la inspiración), que permite un llenado diastólico mayor del corazón.

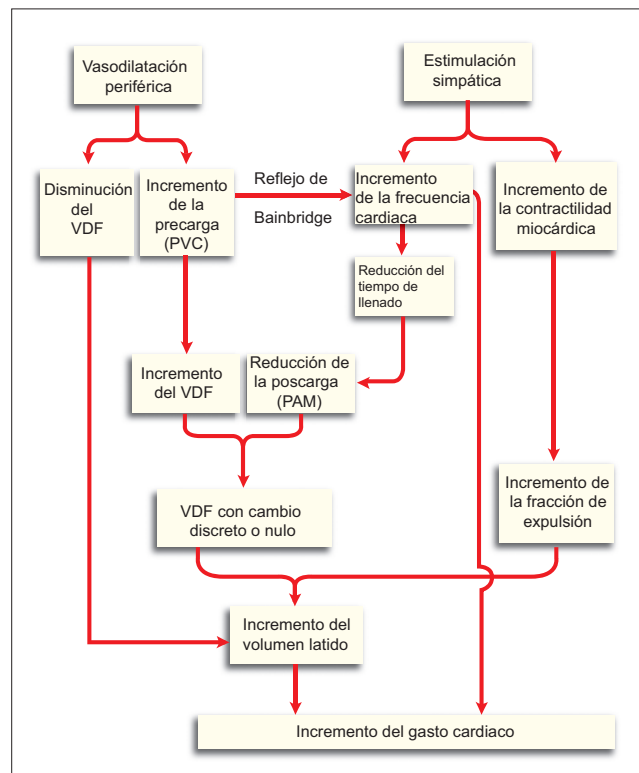


Figura 34-4. Papel de la vasodilatación periférica y estimulación simpática del corazón en el incremento del gasto cardiaco. PVC, presión venosa central; VDF, volumen diastólico final (ventricular); PAM, presión arterial media.

Modelos generales: equilibrio de fuerzas

Resulta esencial tener en mente que los dos determinantes del volumen latido (y por tanto del GC), precarga o llenado y contractilidad, no siempre cambian en el mismo sentido o en el mismo grado. En consecuencia, es necesario poder juzgar que el efecto tiene el equilibrio de esos factores en cualquier situación.

Efectos del bombeo cardiaco sobre la PVC. El volumen de sangre que bombea el corazón cada minuto equivale a la cantidad de sangre que retorna a la aurícula derecha en ese mismo tiempo. Entonces, ¿por qué cae la PVC al tiempo que el GC se incrementa? O, ¿por qué se eleva la PVC en la insuficiencia cardiaca o cuando se reduce el GC?

Para responder estas preguntas, debe comenzarse a partir de la fase en que la circulación se detiene y la presión sanguínea en las arterias y las venas es de 10 mm Hg, la presión promedio de llenado sistémico. Así, después de cada segundo el corazón bombea con rapidez 100 mL de sangre desde el lado venoso hasta el arterial (el experimento replica un GC de 6 L/min, con un volumen latido de 100 mL y una frecuencia cardiaca de 60 latidos/seg).

Considérese lo que ocurre cuando por vez primera el corazón desplaza 100 mL de sangre desde el lado venoso hasta el lado arterial. La presión arterial aumenta, y la presión venosa cae. Puesto que la distensibilidad arterial es menor que la venosa (véase capítulo 35), el aumento de la presión arterial es mayor que la caída de la presión venosa. Por efecto de la diferencia de la presión sanguínea en las arterias y venas, la sangre comienza a fluir a partir de las arterias a las venas, a través de los capilares. La diferencia de la presión A-V comienza a estrecharse. Sin embargo, los 100 mL de sangre que se bombean hacia las arterias no pueden fluir de nuevo hacia las venas en 1 seg, y de nuevo el corazón desplaza otros 100 mL de sangre a partir del lado venoso hacia el arterial. En ese momento, la presión arterial se incrementa aún más y la presión venosa cae hasta un valor más bajo que antes. La diferencia de la presión A-V es mayor, y la sangre fluye de nuevo hacia las venas, con más rapidez.

Esta secuencia persiste y la presión arterial sigue elevándose. Cuando la sangre fluye de nuevo hacia las venas con tanta rapidez como se bombea fuera del corazón (100 mL de sangre con cada latido), y el volumen de sangre en los compartimentos arterial y venoso se estabiliza, la presión en las arterias alcanza 120 mm Hg.

Si los pasos previos se repiten, la simple translocación de 50 mL de sangre venosa cada segundo hacia la aorta trae consigo un resultado similar, pero en estado estable la presión arterial es más baja y la presión venosa es más alta que antes (figura 34-5).

Funciones vasculares

La bomba cardiaca no es la única reguladora del GC: incluso una bomba cardiaca potente no es capaz de incrementar el GC si la sobrecarga que se le impone es muy intensa, o si la precarga es demasiado baja. La carga circulatoria está bajo el control de factores vasculares. Los factores vasculares principales que controlan el GC son la resistencia periférica y presión promedio de llenado sistémico. Otros factores vasculares son el bombeo venoso y gravedad.

La **resistencia periférica** cae cuando las arteriolas se dilatan y permiten que la sangre arterial fluya hacia las venas con mayor facilidad. Este flujo A-V facilitado reduce la presión arterial e incrementa la venosa. La caída de la presión arterial reduce la carga cardiaca y por tanto aumenta el GC. La elevación de la presión venosa y la PVC ayuda al corazón a mantener el GC elevado. La vasodilatación es por mucho el mecanismo más importante para el incremento de la presión venosa durante el ejercicio. Es a través de la vasodilatación que la hipoxia tisular puede acrecentar el GC. La secuencia de eventos que se muestra en la figura 34-6 asegura que en cualquier momento en que los tejidos consuman más O_2 , el GC se incremente para cubrir la demanda.

La resistencia periférica también disminuye cuando existen cortocircuitos A-V y fistulas, anemia grave (disminución de la viscosidad de la sangre) y tirotoxicosis (por efecto de la vasodilatación que genera el aumento del consumo tisular de O_2). Todas estas condiciones se relacionan con GC elevado.

La **presión promedio de llenado sistémico** es la que existe en la circulación cuando el corazón se detiene. Dicho de manera distinta, se trata de la presión que hay en el sistema circulatorio cuando éste contiene un volumen de sangre mayor que su volumen sin tensión. De ordinario, la presión de llenado es de ~10 mm Hg. La presión de llenado aumenta si lo hace el volumen sanguíneo. También se incrementa si disminuye la distensibilidad venosa, como al ocurrir una respuesta a la descarga

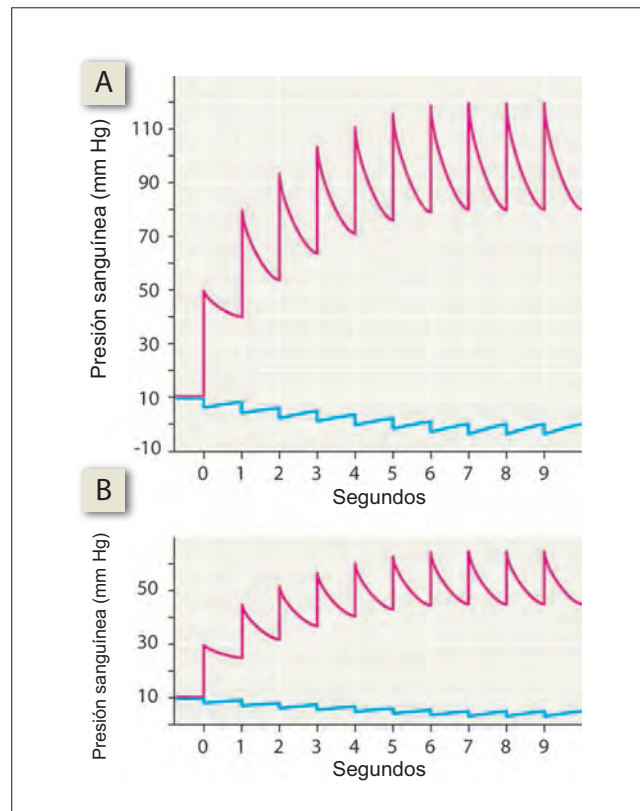


Figura 34-5. Presión arterial (rojo) y presión venosa central (azul) que se alcanzan con dos valores distintos del gasto cardiaco. **A)** 6 L/min y **B)** 3 L/min, a partir de un gasto cardiaco nulo (con el corazón en paro). Ante un gasto cardiaco menor, la presión arterial se estabiliza a una presión más baja.

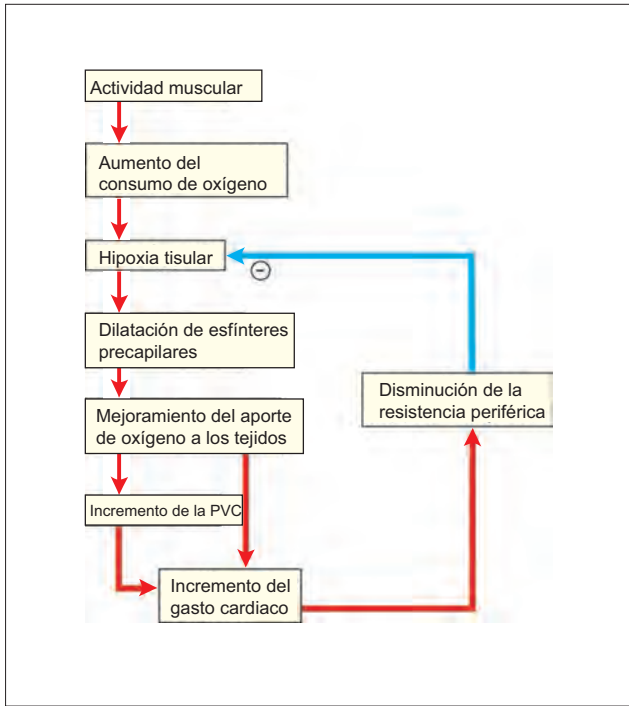


Figura 34-6. Cambios del gasto cardiaco con base en el requerimiento de oxígeno de los tejidos, que constituye el elemento de control principal del mismo. PVC, presión venosa central.

simpática. Cuando la distensibilidad es baja, un volumen determinado de sangre genera una presión de llenado más alta.

El **retorno venoso** suele definirse como la cantidad de sangre que ingresa a la aurícula derecha por minuto. Es evidente que en el estado estable iguala al GC, ~5 L/min. El término tiene uso amplio y se considera un factor importante para el control de GC cuando existen cambios del llenado diastólico del corazón. De esta manera, una caída del retorno venoso, como ocurre cuando hay cambios posturales por pasar de la posición supina a la pedestación, reduce el GC. De manera similar, en presencia de una fistula A-V el retorno venoso aumenta y por ello también lo hace el GC.

En ciertas circunstancias debe considerarse que el concepto **retorno venoso** equivale al de **presión venosa central**. Los “factores que afectan el retorno venoso” son en esencia los “factores vasculares que afectan la PVC”. No existe inconsistencia al afirmar que la gravedad reduce la PVC y por tanto el GC. De manera similar, una fistula A-V incrementa el GC al reducir la resistencia periférica. También aumenta la PVC, lo que permite que el corazón mantenga un gasto elevado.

¿Es entonces el término **retorno venoso** una denominación errónea? No en realidad. La PVC sólo puede aumentar si existe más sangre en la aurícula derecha. Es posible que exista más sangre en esa cavidad sólo si hay menos sangre en las extremidades inferiores, en tanto se asume que la cantidad de sangre en el circuito arterial no se modifica en gran medida. De esa manera, el concepto **retorno venoso** describe la **translocación de la sangre** a partir de las extremidades y hacia la aurícula derecha. Hasta ese punto el término retorno puede justificarse en tanto no se confunda con velocidad de flujo. Sin embargo, el uso del concepto retorno venoso se evita de manera cuidadosa en este libro, para prevenir cualquier confusión.

“**Bombeo**” venoso. Antes de analizar el bombeo venoso es importante entender el efecto de la compresión venosa constante. La aplicación de una presión constante sobre una vena grande, por ejemplo, la vena cava inferior, genera una respuesta bifásica en el GC. Existe un **incremento inicial** del GC durante algunos segundos. El aumento ocurre puesto que la sangre que se encuentra en la vena cava inferior se desplaza en su mayor parte hacia el corazón y eleva la PVC (una cantidad menor de sangre fluye de nuevo hacia la periferia, puesto que las venas periféricas son menores y ofrecen más resistencia al flujo, en tanto las venas centrales son más grandes y oponen menos resistencia; además, las venas de las extremidades cuentan con válvulas que impiden el flujo retrógrado). El incremento inicial va seguido de una **disminución sostenida** del GC. La disminución se debe a que la presión en la vena cava inferior aumenta la resistencia al flujo sanguíneo hacia la aurícula, con lo que se reduce la PVC y el llenado cardiaco.

Ahora es posible proceder a analizar el efecto de las “bombas” respiratorias y musculares que se encuentran conectadas en serie con el corazón y contribuyen de manera directa a la velocidad del flujo circulatorio. Al impulsar la sangre hacia el corazón, incrementan la PVC y en consecuencia el GC.

Por **bomba respiratoria** (figura 34-7) hace referencia al efecto de la respiración rítmica sobre la velocidad del flujo circulatorio. Durante la inspiración, el incremento de la presión intraabdominal comprime las venas abdominales grandes. Puesto que la compresión es rítmica y transitoria, con cada inspiración se genera un aumento breve de la PVC. El incremento inspiratorio simultáneo de la presión intratorácica negativa permite un llenado diastólico mayor de los ventrículos y en consecuencia aumenta el GC. Durante la espiración, la compresión de las venas abdominales disminuye y la sangre fluye desde la periferia.

La **bomba muscular** hace referencia el efecto de la contracción intermitente de los músculos de las extremidades sobre la velocidad de flujo circulatorio. Cuando las venas de las extremidades se comprimen por efecto de los músculos que se ejercitan la sangre venosa se inyecta a presión en el corazón, porque las válvulas venosas impiden que fluya en sentido retrógrado.

Gravedad. En la posición vertical, la sangre venosa pierde energía por presión y gana energía potencial al tiempo que fluye hacia el corazón (en correspondencia al principio de Bernoulli). La PVC es por ello baja. En la posición en decúbito supino, la sangre fluye en sentido horizontal hacia el corazón; por tanto, no existe conversión de la energía por presión en energía potencial. De esa manera, la PVC es más alta.

Gasto cardiaco durante el ejercicio

Los efectos cardiovasculares del ejercicio dependen de si éste es estático o dinámico (véase capítulo 38).

El **ejercicio estático** se relaciona con un incremento masivo de la resistencia periférica por efecto de la compresión de los vasos sanguíneos dentro de los músculos contraídos. Esto desencadena una reducción aguda del GC.

El **ejercicio dinámico** se relaciona con un aumento del GC. La hipoxia y metabolitos que se producen durante el ejercicio dilatan al esfínter precapilar y reducen la resistencia periférica. La caída de la resistencia periférica aumenta el GC al reducir la poscarga cardiaca. El GC mayor tendería a reducir la PVC. Sin embargo, esto no ocurre puesto

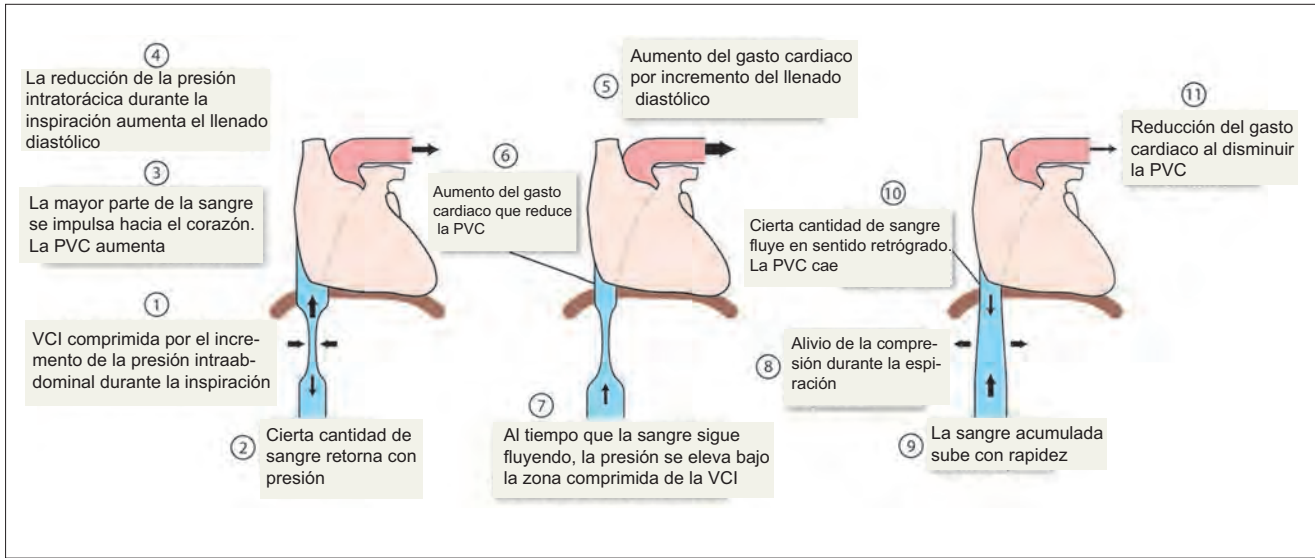


Figura 34-7. Bomba respiratoria. Puede observarse que una cantidad mayor de sangre fluye a partir de la periferia hacia la vena cava inferior (VCI) (en el paso 9) en comparación con la que fluye en sentido retrógrado hacia el mismo vaso (en el paso 2). De ahí que si bien el gasto cardíaco se incrementa y se reduce durante el ciclo cardíaco, la bomba respiratoria tiene un efecto de propulsión general sobre la circulación. La secuencia de eventos puede seguirse a partir del paso 1 hasta el 11. PVC, presión venosa central.

que existe una resistencia periférica baja, que también aumenta la presión venosa. La presión venosa se incrementa aún más ante el bombeo muscular y respiratorio de la sangre venosa, que tiene gran vigor durante el ejercicio. Puesto que la vasodilatación periférica incrementa el GC y la vasodilatación es de origen metabólico, el aumento del GC es paralelo al incremento del consumo tisular de oxígeno. En los atletas, el GC puede acrecentarse hasta 25 L/min durante el ejercicio.

Como se analizó, un incremento del GC implica un aumento tanto del volumen latido como de la frecuencia cardíaca. La taquicardia se relaciona con una diástole

más corta y una perfusión diastólica reducida de las arterias coronarias. De ahí que un corazón saludable dependa más del volumen latido para incrementar su gasto. Por esta razón, un corazón con frecuencia cardíaca baja en reposo (bradicardia) se denomina **corazón de atleta**. Sin embargo, un incremento escaso o moderado de la frecuencia cardíaca tras el ejercicio no sólo revela el acondicionamiento cardíaco, sino el respiratorio. La reducción de la capacidad de difusión pulmonar, por ejemplo, podría inducir hipoxia y generar un incremento compensatorio del GC y, con éste, un aumento de la frecuencia cardíaca.

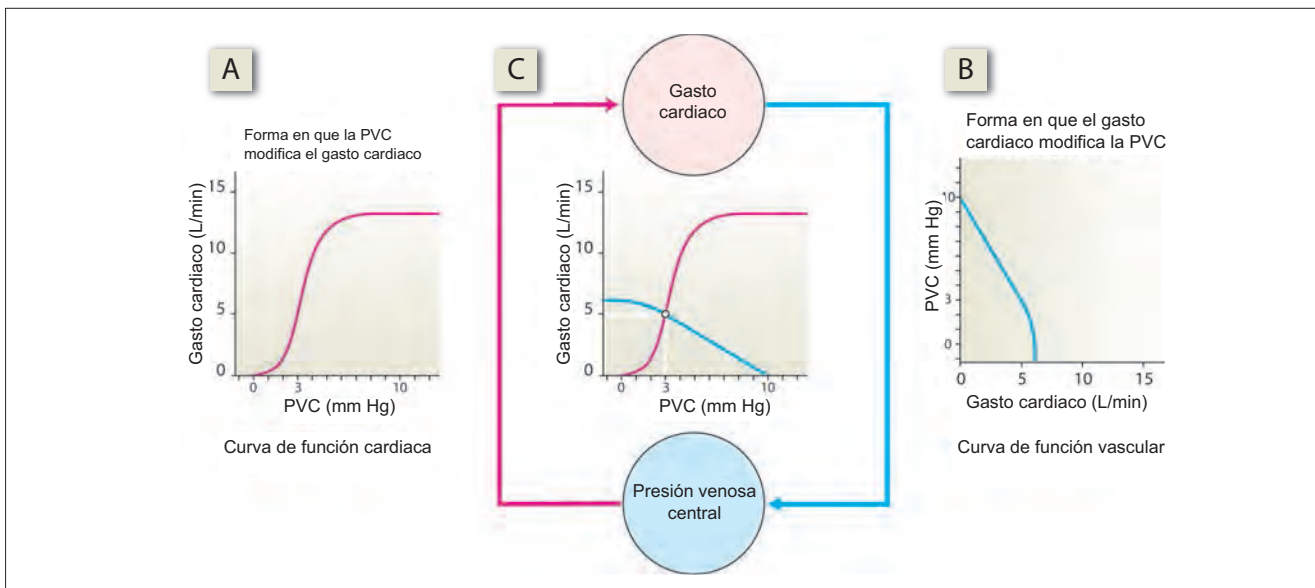


Figura 34-8. Interdependencia del gasto cardíaco y la presión venosa central (PVC). A) Curva de función cardíaca que relaciona la PVC con el gasto cardíaco resultante. B) Curva de función vascular que relaciona el gasto cardíaco con la PVC resultante. C) Gráfica que muestra las dos relaciones sobre un mismo plano X-Y. El sitio de intersección de las dos curvas representa el punto de operación para el sistema cardiovascular (corazón y circulación).

Análisis gráfico del gasto cardiaco

El análisis gráfico del GC se basa en la interdependencia entre éste y la PVC. La curva de la función cardiaca muestra la forma en que la PVC afecta al GC. La curva de función vascular muestra la forma en que el GC actúa sobre la PVC. Al combinar las dos curvas de función es posible determinar el GC y la PVC operantes (figura 34-8).

Curvas de función cardiaca

Las curvas de función cardiaca revelan la regulación heterométrica del GC: cuando la PVC aumenta también lo hace el llenado ventricular, y existe una elevación consecuente del GC. El efecto muestra una meseta cuando la PVC tiene cifras más altas. La curva de función cardiaca puede modificarse como consecuencia de varios factores. De esa manera, existe toda una familia de curvas de función cardiaca, algunas representan grados diversos de contractilidad (figura 34-9A) otras revelan grados variables de presión de llenado ventricular efectivo (figura 34-9B). Ante cualquier valor de la PVC, el GC supera el normal si la contractilidad cardiaca es alta, y es inferior al normal si la contractilidad del corazón es baja.

Curvas de función vascular

La curva de función vascular muestra la forma en que las modificaciones del GC afectan a la PVC. La PVC cae de forma abrupta cuando el GC se eleva. Cuando el GC excede de cierto límite (~6 L/min; figura 34-8B), la PVC cae con rapidez hasta un valor de cero o inferior. En esa fase no es posible algún incremento adicional del GC, ya que las grandes venas se comprimen por efecto de la presión intratorácica, que es mayor que la presión que distiende las venas (la PVC), y detiene de manera efectiva el flujo sanguíneo a través de ellas. Cualquier aumento adicional de la

contractilidad cardiaca sólo hace a la PVC más negativa, sin incrementar el GC.

Los factores vasculares que afectan a la PVC se describieron en los párrafos anteriores. Una elevación de la **presión de llenado sistémico** promedio desplaza la curva de función vascular a la derecha: Para cualquier cifra de GC, mientras mayor sea la presión de llenado más alta será la PVC (figura 34-9C).

Una caída de la **resistencia periférica** rota la curva de función vascular en el sentido de las manecillas del reloj en torno al punto que define la presión de llenado sistémico, como se muestra en la figura 34-9D. De esta manera, para cualquier valor de GC una resistencia periférica más baja se relaciona con una PVC más alta.

Curvas acopladas de función cardiaca y vascular

Las curvas de función cardiaca y vascular se pueden combinar para constituir una sola gráfica en la que se muestran tanto la función vascular como la cardiaca, como factores que dependen de la PVC. La intersección de las dos curvas determina los valores operantes de GC y PVC. Además de sus otras ventajas, esta estrategia gráfica corrobora que la PVC disminuye siempre que aumenta el GC por efecto de un incremento de la eficiencia de bomba, si las funciones vasculares permanecen sin cambios.

La utilidad de esta gráfica puede percibirse en mayor medida si se considera el efecto de la descarga simpática sobre el GC (figura 34-10). La descarga simpática induce tres cambios. 1) Hace que la curva de función cardiaca adquiera alta eficiencia. 2) Desplaza la curva de función vascular a la derecha por el incremento de la presión de llenado. 3) Rota la curva de función vascular en el sentido contrario a las manecillas del reloj, a consecuencia del aumento de la resistencia periférica que causa la vasoconstricción.

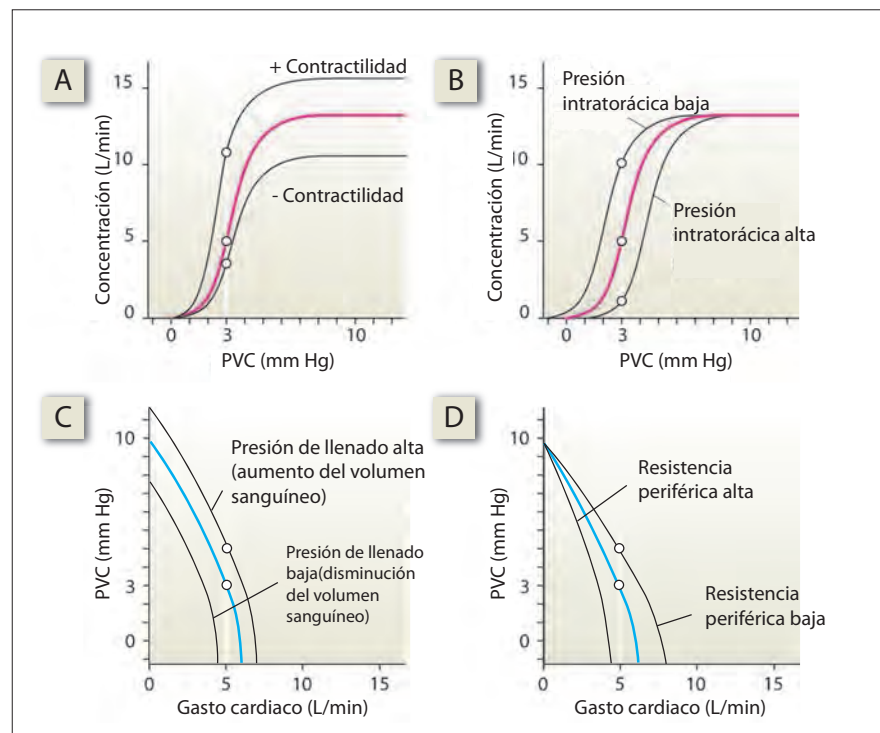


Figura 34-9. A) Curvas de función cardiaca que ilustran los efectos de niveles de contractilidad cardiaca diversos. B) Curvas de función cardiaca que ilustran los efectos de distintos grados de presión intratorácica. Obsérvese que para un valor específico de PVC, el gasto cardiaco se incrementa al tiempo que lo hace la contractilidad cardiaca, o a la par de la reducción de la presión intratorácica. C) Curvas de función vascular que ilustran los efectos de distintas presiones promedio de llenado sistémico (que modifican el volumen sanguíneo). D) Curvas de función vascular que ilustran los efectos de distintos grados de resistencia periférica. Obsérvese que si el gasto cardiaco se mantiene constante la PVC se incrementa, al tiempo que la presión de llenado aumenta o la resistencia periférica disminuye.

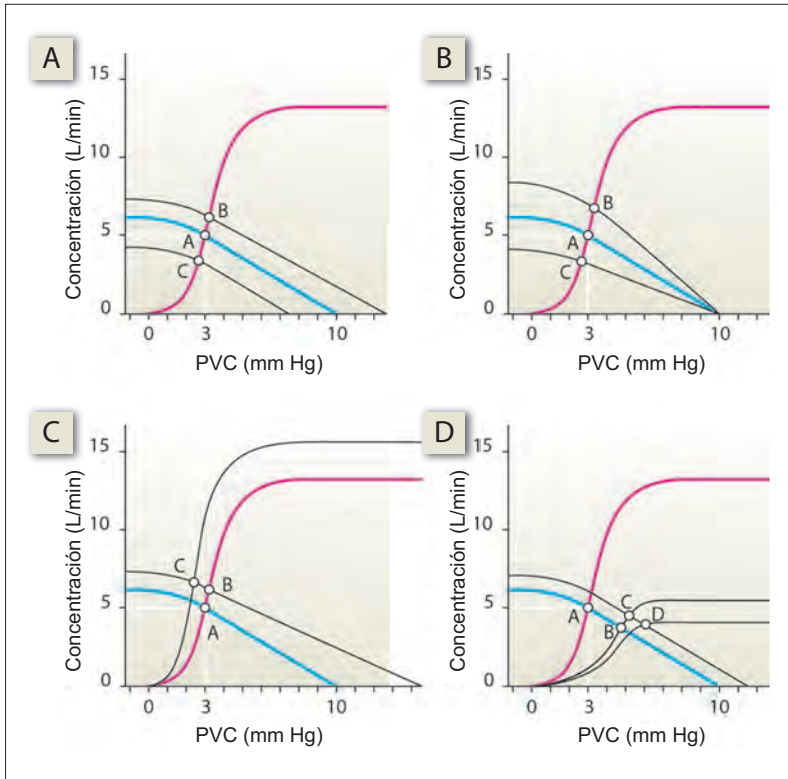


Figura 34-9. La curva de función cardíaca (rojo) y la curva de función vascular (azul) se intersectan en el punto A, que representa el gasto cardíaco normal. **A)** El incremento del volumen sanguíneo desplaza la curva de función vascular hacia la derecha y con ello incrementa el gasto cardíaco desde el punto A hasta el B. Por el contrario, una reducción del volumen sanguíneo desplaza la curva de función vascular hacia la izquierda y reduce el gasto cardíaco hasta el valor C. **B)** Una reducción de la resistencia periférica rota la curva de función vascular en el sentido de las manecillas del reloj y eleva el gasto cardíaco hasta el punto B, en tanto un aumento de la resistencia periférica reduce el gasto cardíaco hasta el valor C. **C)** Durante la estimulación simpática, la curva de función vascular muestra un efecto de incremento simultáneo del volumen sanguíneo y de la resistencia periférica: la curva se desplaza y también rota. Si la función cardíaca no se modifica, el gasto cardíaco aumenta hasta el valor B. Si la función cardíaca se intensifica, el gasto cardíaco se eleva hasta el valor C. **D)** Cuando la función cardíaca se encuentra alterada, el gasto cardíaco cae desde el valor A hasta el B. El incremento compensatorio del volumen sanguíneo aumenta el gasto cardíaco hasta el valor C, no obstante esto aún resulta insuficiente. La retención de líquidos y electrolitos altera la contractilidad del miocardio y reduce su función todavía más, además el gasto cardíaco cae hasta el valor D. El círculo vicioso de descompensación persiste. PVC, presión venosa central.

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (o falla cardíaca) ocurre cuando el GC no alcanza una cifra suficiente para cubrir las demandas de todos los tejidos del organismo.

Si existe insuficiencia cardíaca, la presión en la aurícula es alta. Esta condición se conoce como insuficiencia cardíaca izquierda o derecha, con base en si la presión se eleva en la aurícula izquierda o derecha. A largo plazo, la insuficiencia en uno de los lados del corazón induce la del otro lado. La insuficiencia cardíaca se relaciona con cardiomegalia (aumento del tamaño del corazón) puesto la presión alta en la aurícula genera un llenado diastólico mayor del ventrículo. Esto puede representarse de manera conveniente por medio de curvas cardíacas presión-volumen. La figura 34-11A representa al corazón normal. La figura 34-11B representa un corazón insuficiente; el llenado se incrementa y también el volumen diastólico final.

La **insuficiencia cardíaca izquierda** se relaciona con un exceso de sangre dentro de los vasos pulmonares (congestión pulmonar) y el trasudado de líquido hacia el intersticio alveolar (edema pulmonar). Durante el ejercicio físico ocurre un aumento adicional de la presión venosa pulmonar, que genera disnea.

La **insuficiencia cardíaca derecha**, o **insuficiencia cardíaca congestiva**, se debe a la acumulación de la sangre en las venas sistémicas. La PVC aumenta, lo que se hace evidente a partir del incremento de la presión venosa yugular. Se desarrolla hepatomegalia (aumento del tamaño del hígado) al tiempo que el incremento de la PVC se transmite en sentido retrógrado a la vena porta hepática. El edema generalizado se presenta cuando la PVC elevada se transmite en sentido retrógrado hasta los capilares sistémicos. Es promi-

nente en las porciones del organismo que se encuentran en declive, donde la presión capilar es mayor por efecto de la gravedad. La PVC alta también se transmite hacia las venas coronarias, lo que reduce la perfusión diastólica del miocardio y predispone a su isquemia. El incremento de la demanda de oxígeno en el miocardio por efecto de la cardiomegalia también contribuye al riesgo de infarto.

La insuficiencia cardíaca puede relacionarse con un GC normal, bajo o alto. Cuando el GC es normal, el proceso se denomina **insuficiencia cardíaca compensada**, para enfatizar que la función cardíaca se encuentra alterada y que el GC normal se mantiene gracias a un mecanismo heterométrico.

Cuando el GC es bajo, la condición se conoce como **insuficiencia cardíaca descompensada**. Se relaciona con hipotensión y perfusión renal deficiente, y desencadena la liberación de renina. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona induce hipervolemia, incrementa la PVC y por ello agrava la insuficiencia. Si la caída del GC es muy intensa, puede conducir al choque cardiogénico.

La **insuficiencia cardíaca de gasto alto** se observa en la tirotoxicosis, en las fistulas A-V grandes y en el beriberi húmedo. En estas condiciones, la resistencia periférica se reduce en forma marcada y permite que la presión arterial elevada se transmita hacia el lado venoso y con ello aumente la PVC. La PVC alta incrementa el GC. Sin embargo, el GC no muestra un aumento suficiente para reducir la PVC hasta un nivel normal.

El tratamiento contempla dos objetivos: mejorar la contractilidad del miocardio y reducir la carga cardíaca. La digital se utiliza para aumentar la contractilidad cardíaca. La reducción de la carga sobre el corazón se logra con la administración de diuréticos e inhibidores de la enzima conver-

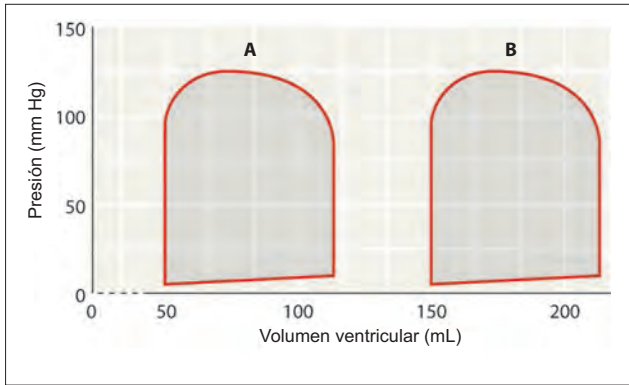


Figura 34-9. Asas presión-volumen (APV) de la función cardíaca. **A)** APV de un corazón normal. **B)** APV de un corazón insuficiente, que muestra que el órgano está realizando la misma cantidad de trabajo (el área del asa es la misma en ambos trazos), pero con un volumen diastólico final más alto. Obsérvese también que el corazón insuficiente presenta un llenado diastólico mayor.

tidora de angiotensina. Ambos reducen el volumen sanguíneo.

Resumen

- El gasto cardiaco, el flujo de sangre que sale del corazón cada minuto, es el producto del volumen latido y la frecuencia cardíaca.
- El gasto cardiaco depende tanto de la función cardíaca como de la vascular.
- El volumen latido (y por tanto, el gasto cardiaco), se determina a partir de la precarga (el llenado del corazón) y poscarga (la presión contra la cual los ventrículos deben expulsar la sangre).
- El volumen latido también se determina a partir de la contractilidad cardíaca, que es una función de la concentración del Ca^{2+} al interior del miocito.
- El gasto cardiaco se incrementa en gran medida durante el ejercicio.

Aplicación del conocimiento

34-1. A partir de los datos disponibles, calcule el valor del volumen latido del ventrículo derecho de la Sra. Daniels.

34-2. La válvula mitral estenótica de la Sra. Daniels causaría reducción de su volumen latido, y por tanto de su gasto cardiaco, si no se presentara compensación. ¿Qué mecanismos ayudan a mantener el volumen latido del ventrículo izquierdo? Explique su respuesta.

34-3. Si bien sus venas yugulares no presentan ingurgitación, la Sra. Daniels muestra algunos signos de elevación de la PVC (edema pulmonar y podálico). ¿Qué podría hacerse para reducir su PVC y con ello mejorar su condición?

35 Sistema circulatorio y hemodinámica

Sistema circulatorio

Vía circulatoria en el adulto

El corazón bombea la sangre a través de un circuito cerrado de vasos sanguíneos (figura 35-1). Los ventrículos izquierdo y derecho del corazón funcionan como dos bombas conectadas en serie; el gasto cardiaco total de uno de los ventrículos ingresa al otro. A partir del ventrículo izquierdo, la sangre fluye a través de arterias, arteriolas y capilares sistémicos, y de nuevo por las vénulas y venas hacia la aurícula derecha. Este circuito constituye la **circulación sistémica**. Desde el ventrículo derecho, la sangre fluye a través de las arterias pulmonares, los capilares pulmonares y venas pulmonares, para llegar a la aurícula izquierda. Este circuito constituye la **circulación pulmonar**.

Existe una pequeña cantidad de sangre que fluye de manera directa de la circulación sistémica (en el circuito bronquial) hacia la circulación pulmonar, y puentea el ventrículo derecho. Esto constituye un **cortocircuito fisiológico**.

Al tiempo que la sangre avanza a través de los capilares, una parte de su plasma se filtra hacia el espacio intersticial, y luego drena por medio de los canales linfáticos a manera de linfa. La linfa fluye por el conducto torácico y conducto linfático derecho, para alcanzar las venas subclavias, por las que reingresa a la circulación sistémica. Este circuito constituye la **circulación linfática**, que se dispone en paralelo a la circulación sistémica. Existe un sistema linfático similar en los pulmones, pero la linfa se forma sólo a partir de los capilares pleurales y bronquiales y no de los capilares alveolares. De ahí que no exista un sistema linfático independiente dispuesto en paralelo a la circulación pulmonar, puesto que los capilares bronquiales y pleurales pertenecen a la circulación sistémica.

Vía circulatoria en el feto

En el caso del feto, es la placenta la que oxigena la sangre, y no los pulmones fetales. La sangre fetal desoxigenada llega a la placenta a través de la arteria umbilical, una rama de la arteria femoral, y la sangre oxigenada retorna al feto desde la placenta por medio de la vena umbilical (figura 35-2A). La vena umbilical pasa a través del hígado, donde se une a las venas porta y hepática, que drenan en la vena cava inferior. La vena umbilical también drena en forma directa a la vena cava inferior a través de un vaso de conexión que se denomina **conducto venoso**.

Dentro de la aurícula derecha, la sangre que proviene de las venas cava superior e inferior fluye en dos corrientes separadas que se mezclan poco. La sangre que proviene de la vena cava superior entra en su mayor parte al ventrículo derecho, que bombea la sangre hacia las arterias pulmonares. Ya que los pulmones del feto se encuentran colapsados, la resistencia capilar pulmonar es muy alta. De esta manera, la mayor parte de la sangre que se bombea hacia la arteria pulmonar pasa a la aorta a través de una arteria de conexión que se llama **conducto arterioso**. Una cantidad menor pasa a través de los capilares pulmonares hacia la aurícula izquierda. La sangre que deriva de la vena cava inferior en su mayor parte ingresa a la aurícula izquierda por el **foramen oval**, un agujero pequeño en el tabique interauricular que está cubierto por un colgajo tisular (*septum secundum*) que sólo permite el flujo de sangre en un solo sentido. En la

aurícula izquierda, esta sangre se mezcla con el volumen escaso que desemboca a través de las venas pulmonares, y luego ingresa al ventrículo izquierdo, que la bombea hacia la aorta.

La aorta conduce la sangre hacia el cerebro y la porción superior del cuerpo, a través de las carótidas comunes, y se extiende como aorta descendente para irrigar la región inferior del organismo. De manera relevante, la sangre desoxigenada que fluye a través de la vena pulmonar y hacia el conducto arterioso ingresa al arco aórtico en un punto distal al origen de las carótidas comunes, de tal manera que el cerebro recibe sangre con oxigenación más adecuada. Es importante señalar que en el feto los ventrículos bombean sangre hacia la aorta. Así, esas dos cavidades operan en paralelo y no en serie, como en el caso del corazón adulto.

Mecanismo de los cambios circulatorios en el momento del nacimiento. El cordón umbilical se constriñe cuando entra en contacto con el aire atmosférico que es más frío (figura 35-3). Su pinzamiento subsecuente suspende de manera completa el flujo de sangre oxigenada que pasa por la vena umbilical hacia el feto. Esto le produce asfixia y le estimula para respirar por vez primera. Al tiempo que el aire distiende los pulmones, la resistencia de los vasos pulmonares se reduce en forma marcada, y la presión aumenta en la aurícula izquierda. Por otra parte, la eliminación de la circulación placentaria aumenta la resistencia de la circulación sistémica. De esta manera, la presión en la arteria pulmonar cae por debajo de la presión aórtica, y ocasiona la reversión del flujo sanguíneo a través del conducto arterioso: durante algunos días, la sangre sigue fluyendo por él desde la aorta, para alcanzar la arteria pulmonar. El aumento de la presión parcial de oxígeno (PO_2) que produce la respiración pulmonar induce de manera gradual del cierre del conducto arterioso, al generar la contracción de los músculos lisos de sus paredes. Al parecer, la prostaglandina $PGE_{2\alpha}$ media su cierre. Al pasar el tiempo, se convierte en una banda fibrosa que se nombra **ligamento arterioso**. De manera semejante, el conducto venoso se reduce para constituir el **ligamento venoso**, de tipo fibroso, y la porción intraabdominal de la vena umbilical se convierte en el **ligamento redondo** (figura 35-2B).

Otra consecuencia de la reducción de la resistencia capilar pulmonar es que la sangre que bombea el ventrículo derecho comienza a fluir con facilidad a través de la vasculatura pulmonar para llegar a la aurícula izquierda. Esto disminuye las presiones dentro de la aurícula derecha y el ventrículo derecho, por efecto de la disminución de la poscarga que enfrentan. La presión en la aurícula izquierda excede en ese momento la presión de la aurícula derecha, y la sangre trata de fluir de izquierda a derecha a través del foramen oval. Sin embargo, el *septum secundum* que resguarda al foramen oval no lo permite, mismo que sufre de manera subsecuente un cierre permanente.

Defectos congénitos del sistema circulatorio. Cualquier comunicación anómala entre las cavidades izquierdas y derechas del corazón suele generar un **cortocircuito izquierda a derecha** de la sangre, por efecto de las presiones más altas que existen en las cámaras izquierdas (figura 35-4). Esto se observa en cardiopatías congénitas como los **defectos del tabique interauricular** e **interventricular**. También ocurre cuando el conducto arterioso no se oblitera después

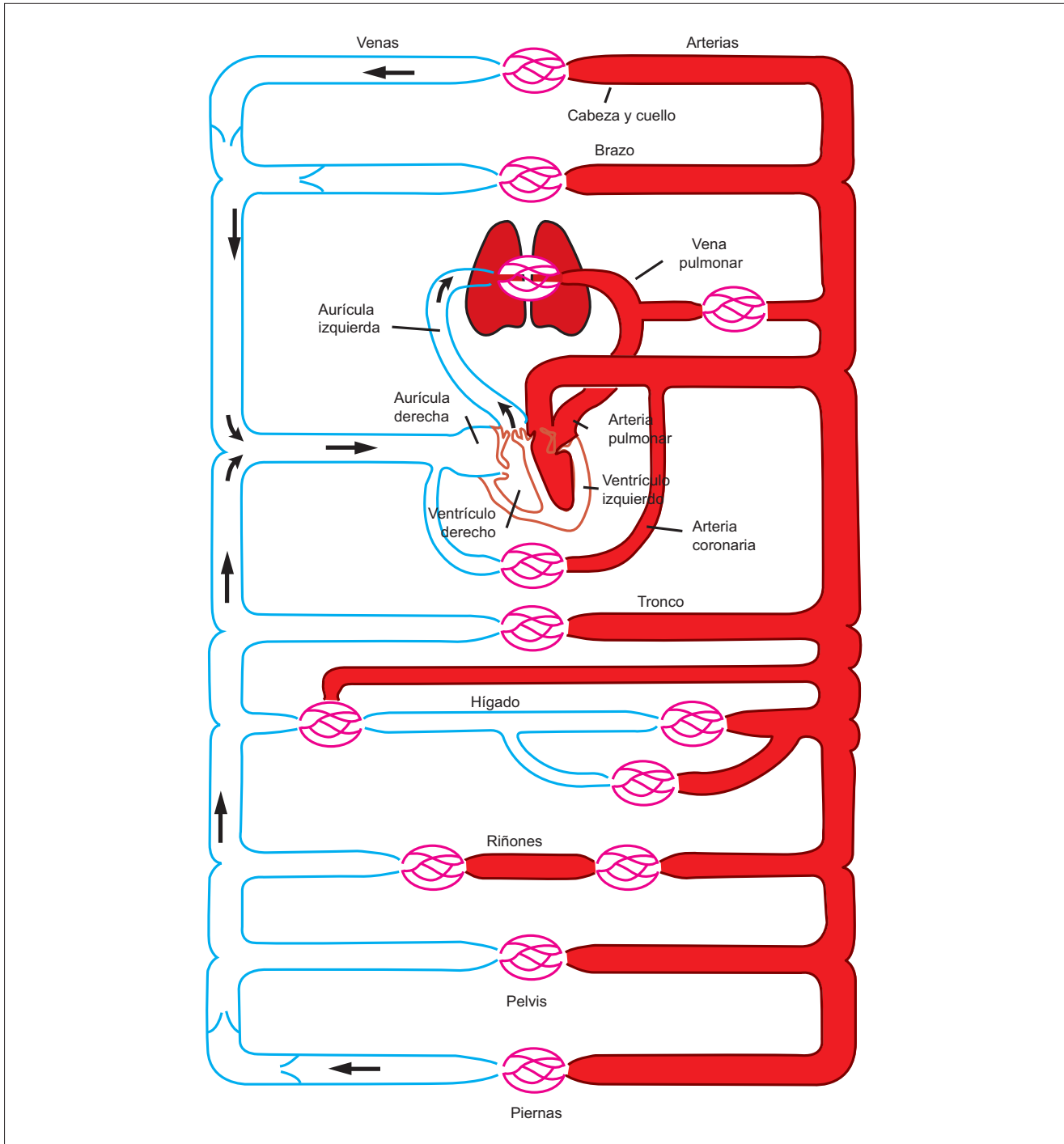


Figura 35-1. El corazón y circulación. Las vías circulatorias hacia los distintos órganos y tejidos se disponen en serie (en algunos casos) y en paralelo (las mayoría de las veces).

del nacimiento, condición que se conoce como **persistencia del conducto arterioso**. El resultado del cortocircuito es que parte del gasto del ventrículo izquierdo recircula a través de los pulmones. De esta manera, genera sobrecarga de volumen en la circulación pulmonar y el ventrículo derecho, pero no induce cianosis (por desaturación de la sangre).

La cianosis se presenta en la **tetralogía de Fallot**. 2 de los 4 defectos que caracterizan a la tetralogía son el defecto del tabique interventricular (una comunicación entre los ventrículos) y la estenosis pulmonar (el estrechamiento de la luz de esa arteria). La estenosis pulmonar aumenta con intensidad la presión dentro del ventrículo derecho y desen-

cadena el tercer defecto, la hipertrofia del ventrículo derecho. La presión elevada en el ventrículo derecho trae consigo la **derivación izquierda-derecha** de la sangre a través del defecto del tabique interventricular, con lo que se mezclan la sangre desoxigenada del ventrículo derecho con la sangre oxigenada del ventrículo izquierdo. Así, la oxigenación de la sangre arterial se diluye y genera la aparición de cianosis central. El cuarto defecto en la tetralogía de Fallot es el "cabalgamiento" de la aorta sobre el tabique interventricular. Esto permite que la sangre del ventrículo derecho pase en forma directa hacia la aorta, lo que también constituye un cortocircuito derecha-izquierda.

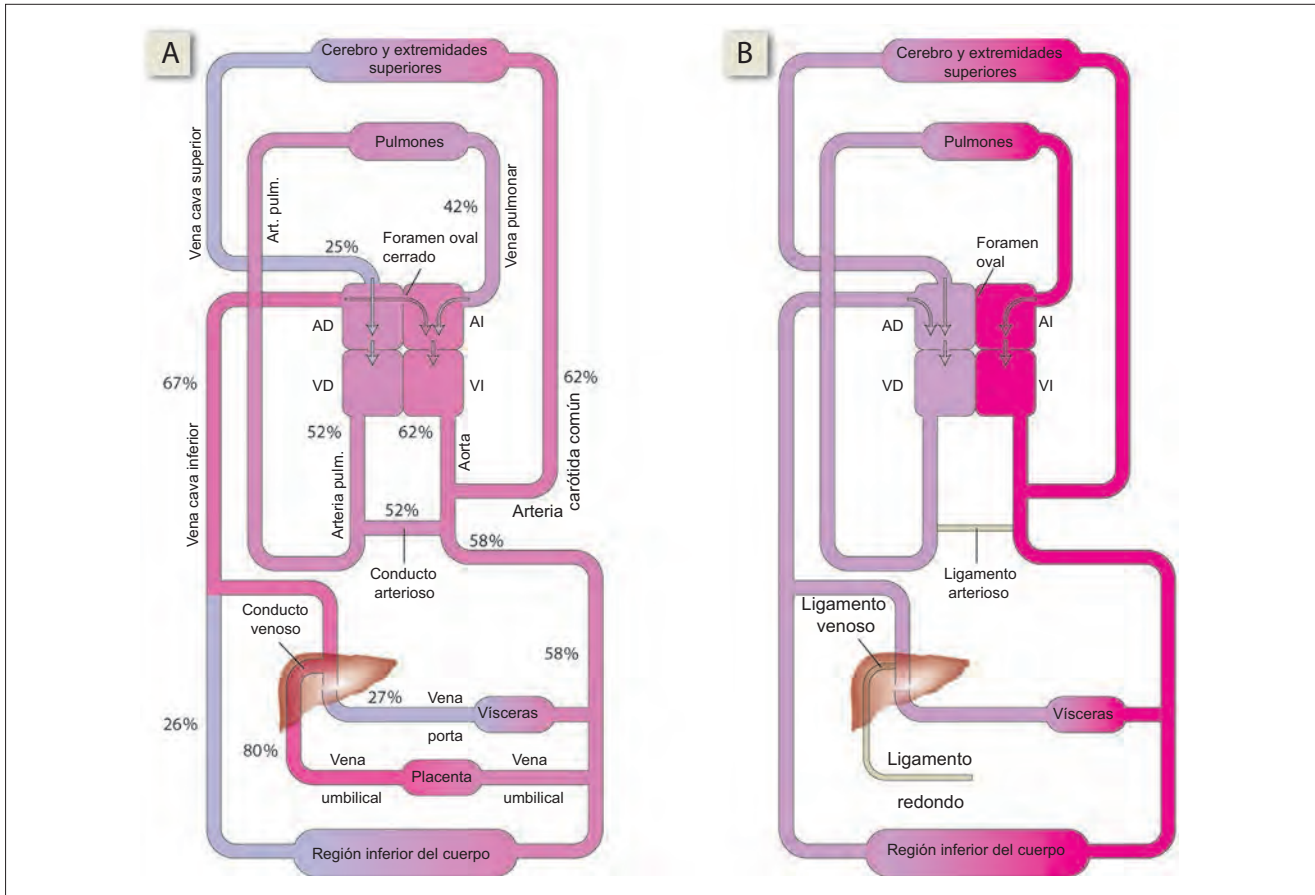


Figura 35-2. A) La circulación fetal y B) cambios circulatorios que se presentan al nacer. La circulación fetal debe incluir a la placenta, que es el sitio en el cual se oxigena la sangre del feto. AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo; AD, aurícula derecha; VD, ventrículo derecho.

Sistema vascular

El sistema vascular comienza en la aorta y arteria pulmonar, que se originan a partir de los ventrículos. Cada vaso se ramifica de manera independiente y sucesiva en arterias cada vez menores, arteriolas y capilares. Los capilares se unen y drenan de manera sucesiva en las vénulas y venas. Las venas más grandes drenan en las aurículas. Los vasos sanguíneos de distintos tipos y calibres tienen características estructurales y funcionales diferentes (figura 35-5).

Modelos generales: reservorio

El compartimiento vascular es un reservorio que permite el transporte de los elementos entre las células, así como entre el ambiente externo y las células. El volumen de cualquier sustancia en el compartimiento vascular, ya sea agua o cualquier soluto que contenga, depende del transporte de elementos hacia **dentro** y **fuera** de la sangre.

Arterias y arteriolas

Arterias. Todas las arterias y arteriolas cuentan con tres capas concéntricas en su pared (figura 35-5C): una capa interna que se llama túnica íntima constituida por células endoteliales planas; otra capa intermedia que se denomina túnica media y se compone de células de músculo liso que

se orientan en sentido circunferencial; y una capa externa que se conoce como túnica adventicia y que la constituyen fibroblastos y fibras colágenas. La túnica íntima y media se encuentran separadas por la lámina elástica interna. La túnica media y adventicia están separadas por la lámina elástica externa.

Las **arterias grandes** tienen gran cantidad de tejido elástico en sus paredes. Las paredes elásticas impiden los cambios abruptos de la presión arterial. Las paredes se estiran durante la sístole, al tiempo que ingresa la sangre, lo que elonga los elementos elásticos de sus paredes. La energía que se almacena de esta forma limita el incremento de la presión arterial. Durante la diástole, cuando el flujo hacia los vasos es menor que el de salida, las paredes se retraen y mantienen la presión arterial.

Modelos generales: elasticidad

Los elementos elásticos de los vasos sanguíneos y corazón se comportan justo como otras estructuras elásticas que pueden encontrarse. Al estirarse almacenan energía, que puede utilizarse para realizar trabajo.

Las **arterias medianas y pequeñas** contienen menos tejido elástico y más fibras musculares en comparación con las arterias elásticas grandes. Las arterias más pequeñas termi-

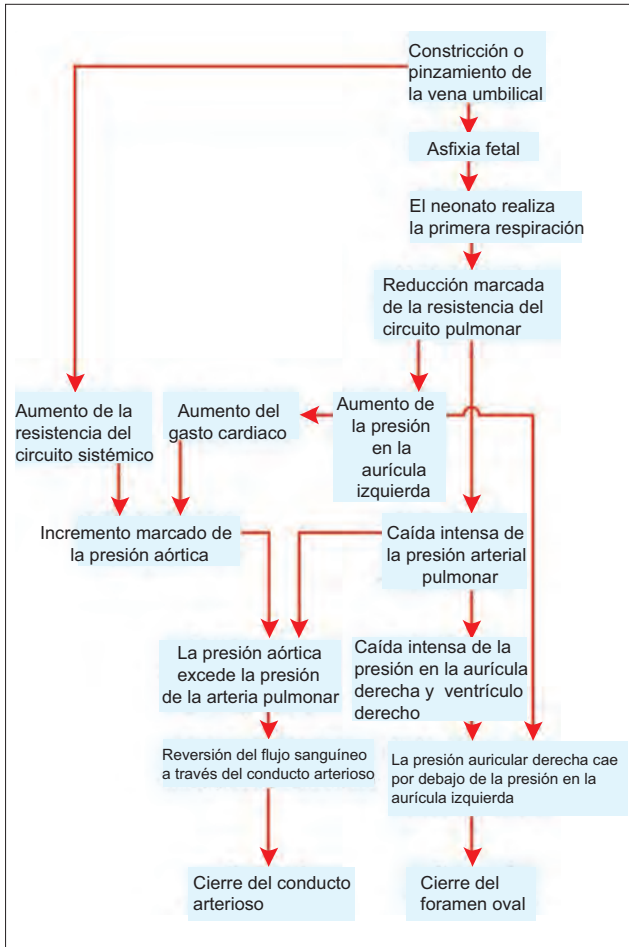


Figura 35-3. Mecanismos que generan los cambios circulatorios que se presentan al nacer.

nan en las arteriolas musculares, con ~100 y 150 μm de diámetro.

Las **arteriolas** actúan como vasos de resistencia. Son el elemento principal de resistencia al flujo sanguíneo. También son el sitio en el que la resistencia a la circulación recibe el control de mensajes químicos y neurales (véase capítulo 37). Las arteriolas terminales son la continuación terminal de las arteriolas musculares, y tienen ~20 μm de diámetro.

Las **metaarteriolas** se ramifican en ángulos casi agudos a partir de las arteriolas terminales (figura 35-6). Su porción proximal está cubierta de manera intermitente por células de músculo liso. El segmento distal, que también se nombra **canal preferencial**, carece de cubierta de músculo liso. Los canales preferenciales desembocan en las vénulas.

Capilares y vénulas poscapilares

Los capilares se ramifican a partir de las metaarteriolas y arteriolas terminales. Los capilares son de dos tipos: capilares verdaderos y canales preferenciales (figura 35-6). Los **capilares verdaderos** constituyen una red anastomótica antes de reunirse y drenar en una vénula. El origen de un capilar verdadero, ya sea que derive en forma directa de una arteriola terminal o una metaarteriola, se encuentra protegido por el **esfínter precapilar**, que está constituido por una

sola capa de músculo liso de unidad única con innervación apropiada por fibras simpáticas. Los capilares verdaderos permiten el intercambio de plasma y solutos, por medio de los poros que se ubican en sus paredes, lo que constituye la función primordial de los capilares y, de hecho, de todo el sistema circulatorio. Los **canales preferenciales** no desempeñan papel nutritivo alguno.

Las **vénulas poscapilares** tienen ~20 μm de diámetro y no difieren en gran medida de los capilares. Participan en el intercambio capilar y son el sitio preferido para la migración de los leucocitos. Las paredes de las vénulas más grandes (~50 μm o más) cuentan con músculo liso.

Venas

Las venas, al igual que las arterias, están constituidas por la túnica íntima, la media y la adventicia. Sin embargo, las capas y límites entre ellas se encuentran menos definidos. Las venas muestran constricción considerable en respuesta a los estímulos de los nervios simpáticos y los vasoconstrictores circulantes, como las endotelinas.

Las venas se distienden con facilidad, en parte porque los músculos lisos son escasos en sus paredes y por su contorno elíptico en el corte transversal, que se vuelve circular cuando se distienden. Su distensibilidad las convierte en vasos de capacitancia o reservorios sanguíneos excelentes (figura 35-7A). Pueden albergar grandes volúmenes de sangre con un incremento mínimo de presión, y por tanto se les nombra **sistema de baja presión**, a diferencia del sistema arterial, que constituye un **sistema de alta presión**. El sistema venoso (vénulas y venas) genera más de 50% de la capacidad de almacenamiento total de sangre en el sistema circulatorio. Si se transfunden 100 mL de sangre, menos de 1 mL ingresa al sistema arterial de alta presión y el resto se distribuye en las venas sistémicas con presión baja, la circulación pulmonar y cavidades cardíacas distintas al ventrículo izquierdo.

La íntima de las venas en las extremidades se pliega a intervalos, para dar lugar a válvulas venosas (figura 35-8), que impiden el flujo retrógrado. En las venas mayores no existen venas, al igual que en las venas muy delgadas.

Anastomosis arteriovenosas

Las anastomosis arteriovenosas son canales cortos que conectan las arteriolas con las venas, con lo que puentean los capilares. El extremo arterial del canal tiene similitud estructural con una arteria, en tanto su extremo venoso se asemeja a una vena. Cuentan con paredes musculares e innervación abundante, tanto derivada de fibras adrenérgicas como colinérgicas. Se ubican en la piel de los dedos, palmas y pabellones auriculares, además desempeñan un papel termorregulador importante. Cuando se encuentran abiertos, permiten que gran cantidad de sangre fluya a través de la piel, con lo que disipan el calor hacia el ambiente.

Hemodinámica

Determinantes del flujo sanguíneo

El flujo de la sangre, es decir, la cantidad que se desplaza a través de un vaso cada minuto (\dot{Q}), depende del gradiente de presión (ΔP) y la resistencia al flujo (R) que existen en el sistema. De esta manera, es posible integrar una variante de la fórmula que deriva de la ley de Ohm para la circulación:

$$\dot{Q} = \frac{\Delta P}{R} \quad (35.1)$$

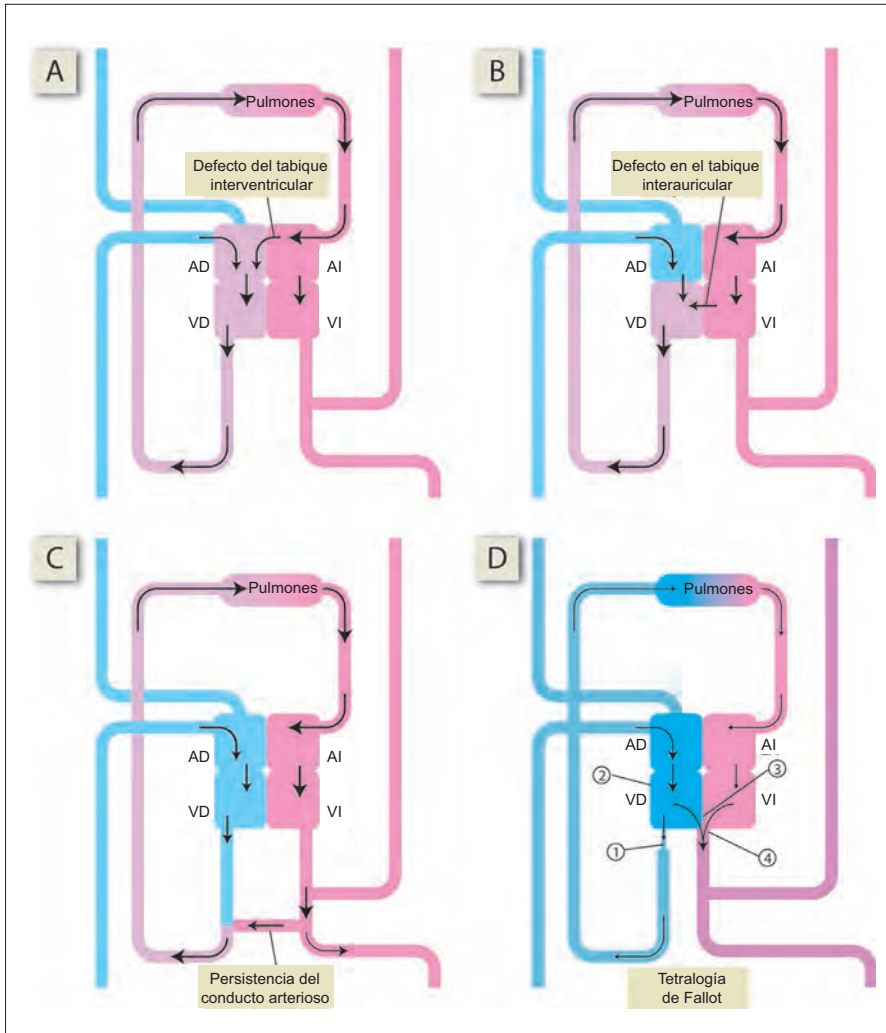


Figura 35-4. Cardiopatías congénitas. **A)** En un paciente con un defecto del tabique interauricular existe una abertura patente entre las aurículas izquierda y derecha. **B)** Cuando existe un defecto en el tabique interventricular, hay una vía de flujo permeable entre los dos ventrículos. **C)** En algunos individuos el conducto arterioso permanece abierto después del nacimiento. **D)** Los cuatro defectos de la tetralogía de Fallot son 1) estenosis pulmonar, 2) hipertrofia del ventrículo derecho, 3) defecto del tabique interventricular y 4) cabalgamiento de la aorta sobre el tabique interventricular. AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo; AD, aurícula derecha; VD, ventrículo derecho.

Modelos generales: flujo

Ésta es una de las múltiples aplicaciones del modelo general de flujo que describe el movimiento de “elementos” (solutos, sangre, aire) en el organismo. Se aplicó primero este modelo para describir los orígenes del potencial de difusión a través de las membranas celulares (véase capítulo 6). En ese caso, el gradiente de energía se generaba a partir de la diferencia de concentración de sustancias dentro y fuera de la célula (gradiente de concentración), y la resistencia al flujo se encontraba representada por la permeabilidad de los canales que permitían la fuga del sodio (Na^+) y potasio (K^+) (a mayor permeabilidad, menor resistencia). En este caso, el gradiente que ha de considerarse es uno relativo a la presión hidrostática, y la resistencia al flujo es una propiedad del sistema a través del cual ocurre este último (podrá observarse que el determinante más poderoso de este fenómeno es el diámetro del vaso en cuestión). Podrán encontrarse ejemplos adicionales de este modelo general de flujo más adelante.

propiedades de la sangre y del vaso a través del cual ocurre el flujo.

La resistencia al flujo dentro de un vaso depende de tres variables: su longitud (L), viscosidad del fluido (η) y área de corte transversal del vaso, que se representa a partir de su radio (r). La ley de Poiseuille describe la relación entre estas tres variables:

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4} \quad (35.2)$$

Obsérvese que el radio se eleva a la cuarta potencia, lo que implica que incluso un cambio discreto del mismo tiene un efecto intenso sobre la resistencia al flujo.

Cuando las resistencias se disponen en serie (figura 35-9A), la resistencia total que existe queda representada por

$$R_{\text{total}} = R_1 + R_2 + \dots + R_n \quad (35.3)$$

El ΔP en los extremos de un vaso se genera por efecto de la contracción cardíaca. La R se determina a partir de las

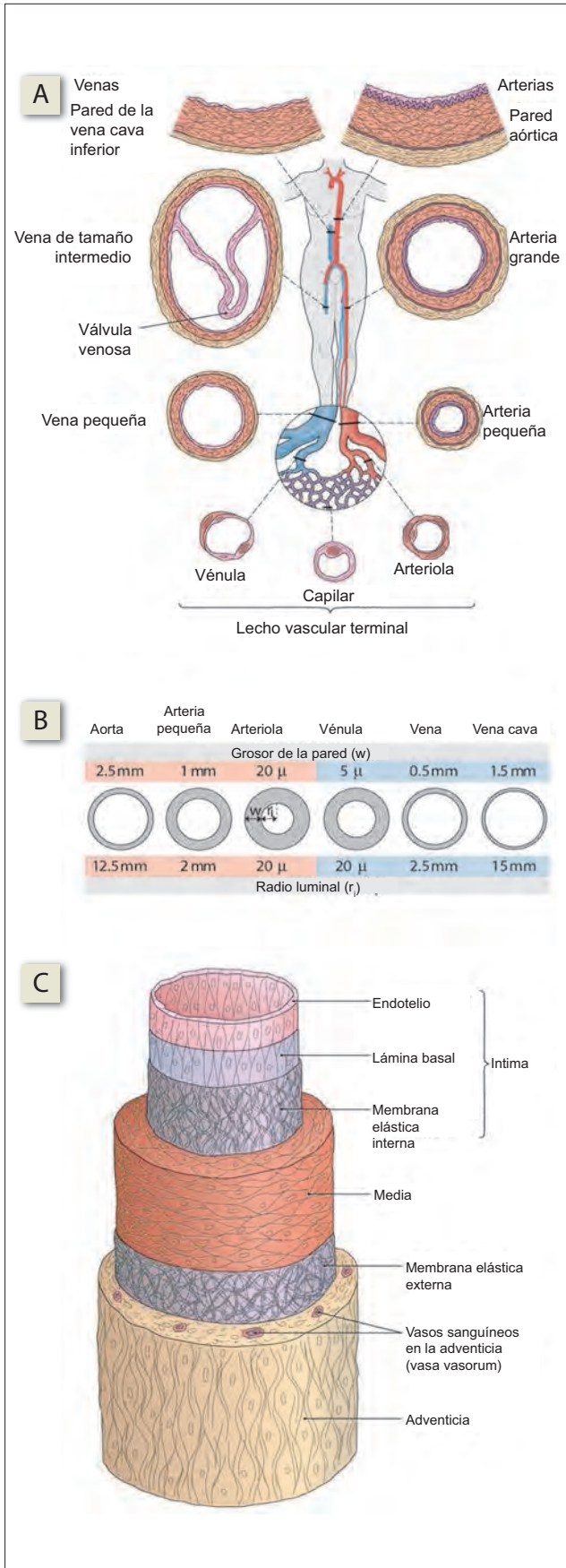


Figura 35-5. A) Distintos tipos de vasos sanguíneos y B) sus dimensiones. C) Las distintas capas que constituyen la estructura de una arteria.

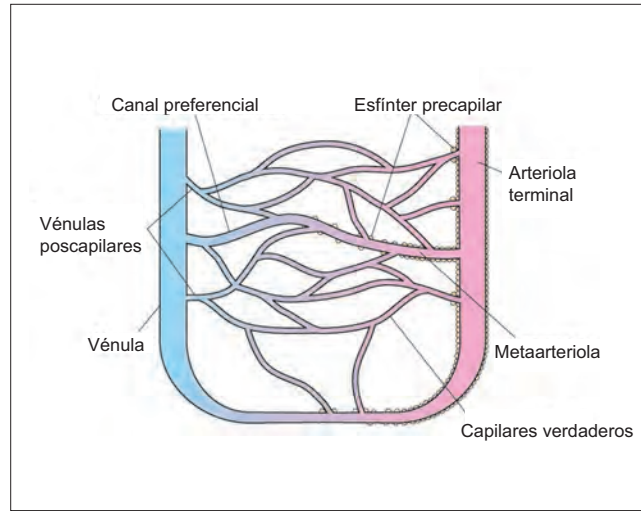


Figura 35-6. La arteriola terminal y vénula se conectan a través de metaarteriolas y capilares. El origen de los capilares verdaderos, ya sea que deriven de manera directa de una arteriola o de una metaarteriolo, se encuentra resguardado por el esfínter precapilar.

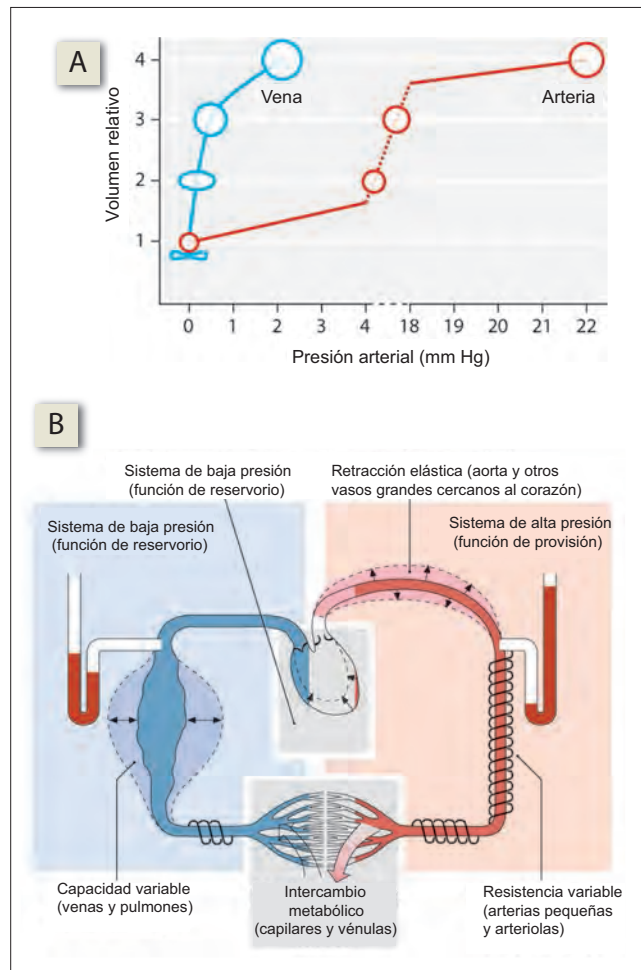


Figura 35-7. A) Contorno de las venas y arterias en un corte transversal. Cuando se encuentran ingurgitadas con sangre, su contorno se modifica de ser elíptico a circular. B) El sistema arterial es un sistema de presión alta, resistencia alta (variable) y capacidad baja. El sistema venoso es un sistema de presión baja, resistencia baja y gran capacidad (variable).

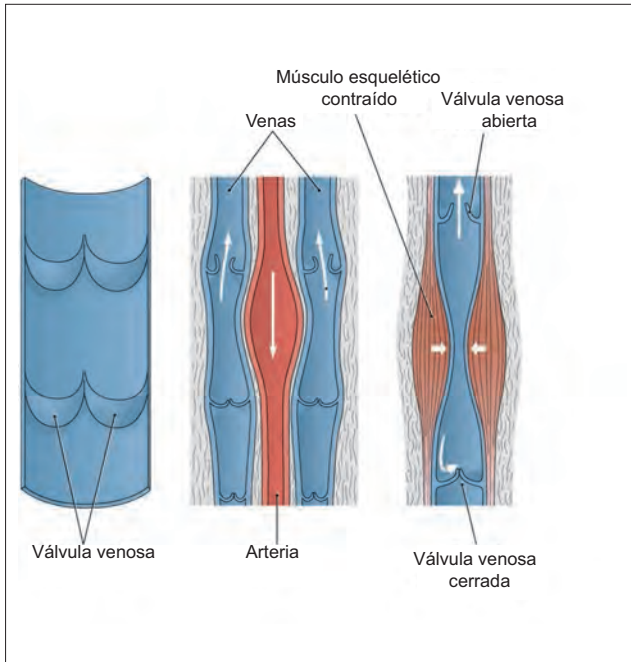


Figura 35-8. Válvulas venosas y bombeo muscular. Cuando los músculos que circundan una vena se contraen, ésta se comprime y la presión en su interior se incrementa. En consecuencia, la válvula en posición proximal se cierra y la sangre se “bombee” hacia el corazón.

De esta manera, la resistencia total es mayor que cualquier resistencia aislada en el sistema.

Cuando las resistencias se disponen en paralelo (figura 35-9B), la resistencia total se representa con la fórmula

$$\frac{1}{R_{\text{total}}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \dots + \frac{1}{R_n} \quad (35.4)$$

De esta manera, la resistencia total es menor que cualquier resistencia aislada en el sistema.

En la circulación (figura 35-1), muchos de los lechos tisulares (órganos) se disponen en paralelo. Esto implica que cada uno cuenta con el mismo ΔP , y el flujo a través de cada órgano depende de la resistencia que existe en cada vía. De esa manera, en tanto el ΔP se mantenga constante (véase capítulo 38), cada órgano recibe el flujo que requiere para mantener su función con base en su resistencia.

Determinantes de la velocidad del flujo sanguíneo

La velocidad de flujo (distancia/tiempo) se determina a partir de la magnitud del flujo (volumen/tiempo) y el área de corte transversal del vaso. Esto puede expresarse como

$$\text{Velocidad } (V) = \frac{\text{flujo } \dot{Q}}{\text{área } (A)} \quad (35.5)$$

Esto indica que al tiempo que se incrementa el flujo hacia un vaso sanguíneo, su velocidad aumenta. También revela que si un vaso se hace más pequeño (y el flujo permanece sin cambios), la velocidad de flujo debe aumentar.

En la circulación, los distintos tipos de vasos sanguíneos difieren en gran medida en cuanto a su tamaño y número (cuadro 35-1). Por ejemplo, es posible observar que los

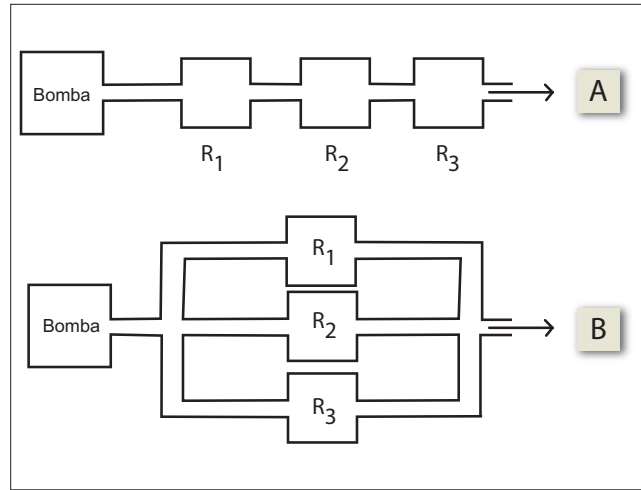


Figura 35-9. A) Cuando la resistencia se dispone en serie, todo el flujo pasa a través de todas las resistencias. B) Cuando las resistencias se disponen en paralelo, el flujo se divide y cada resistencia sólo recibe una parte del flujo total.

capilares son el tipo de vaso sanguíneo más pequeño (0.008 mm de diámetro), y existe un número enorme de ellos (1.2×10^9).

Si se usan las dimensiones que se muestran en el cuadro 35-1 es posible calcular el área total de corte transversal (ATCT, que se expresa en mm^2), tasa de flujo (TF, en mm^3/seg), velocidad de flujo (VF, en mm/seg) y resistencia relativa (si se asume que la resistencia de la aorta es de 1), mientras se asume que el gasto cardiaco es de 5.4 L/min (lo que equivale a $90\,000\ \text{mm}^3/\text{seg}$). El resultado de estos cálculos se tabula en el cuadro 35-2.

Dos de las cifras que se muestran en el cuadro 35-2 merecen mención especial. La resistencia más alta al flujo se encuentra en las arteriolas (7.81) y no en los vasos más pequeños, como los capilares (5.09). La explicación de esto es que el área de corte transversal total de todas las arteriolas es bastante menor que el área de corte transversal total de los capilares. Esto se ilustra en la figura 35-10, que muestra la caída de presión a través de los distintos elementos vasculares, desde el ventrículo izquierdo hasta

Cuadro 35-1. Dimensiones comparativas de los distintos tipos de vasos sanguíneos en un perro

	Diámetro (mm)	Longitud (mm)	Número
Aorta	10	400	1
Grandes arterias	3	200	40
Ramas arteriales principales	1	100	600
Ramas terminales	0.6	10	1 800
Arteriolas	0.02	2	40 000 000
Capilares	0.008	1	1 200 000 000
Vénulas	0.03	2	80 000 000
Venas terminales	1.5	10	1 800
Ramas venosas principales	2.4	100	600
Grandes venas	6	200	40
Vena cava	12.5	400	1

Cuadro 35-2 Comparación del área total de corte transversal (ATCT), tasa de flujo (TF), velocidad de flujo (VF) y la resistencia relativa (comparación con la resistencia aórtica) de distintos tipos de vasos sanguíneos

	ATCT (mm ²)	TF (mm ³ /seg)	VF (mm/seg)	Resistencia relativa
Aorta	79	90 000	1 146	1.00
Grandes arterias	283	2 250	318	1.54
Ramas arteriales principales	471	150	191	4.17
Ramas terminales	509	50	177	1.07
Arteriolas	12 566	0.00225	7	7.81
Capilares	60 319	0.000075	1	5.09
Vénulas	56 549	0.001125	2	0.77
Venas terminales	3 181	50	28	0.03
Ramas venosas principales	2 714	150	33	0.13
Grandes venas	1 131	2 250	80	0.10
Vena cava	123	90 000	733	0.41

la aurícula derecha. La caída más intensa de la presión se verifica en las arteriolas.

El otro resultado de importancia es que la velocidad de flujo alcanza su mínimo en los capilares (1 mm/seg). La explicación deriva tan sólo del número elevado de capilares que se dispone en paralelo, lo que genera un área de corte transversal total enorme, que debe atravesarse. La relevancia de este fenómeno deriva de la función de los capilares como sitio de intercambio molecular entre el compartimento vascular y tejidos. La velocidad tan baja de flujo en los capilares permite que exista tiempo adecuado para la difusión de los solutos entre estos dos compartimentos.

Trabajo realizado

La sangre se pone en movimiento por la acción de bombeo del corazón. En el lenguaje de la física, el corazón realiza un trabajo **sobre** la sangre que se encuentra **dentro** del sistema circulatorio. Si se ignora el gasto energético en forma de calor, el trabajo que realiza el corazón equivale de manera precisa a la energía que gana la sangre circulante.

Trabajo realizado por el corazón. Si los ventrículos se contraen contra las válvulas cerradas (véase capítulo 33, análisis de la contracción isovolumétrica), no existe cambio del volumen ventricular y por tanto no se realiza trabajo externo (a pesar de lo cual las células miocárdicas contraídas están realizando trabajo interno). El trabajo externo lo lleva a cabo el ventrículo sólo cuando su volumen se modifica, y se calcula a partir de la fórmula:

$$\text{Trabajo realizado (W)} = P \times \Delta V \quad (35.6)$$

donde P corresponde a la presión intraventricular y ΔV es el cambio del volumen. Puede calcularse mediante la cuantificación del área que encierra el asa presión-volumen del ciclo cardiaco (véase figura 33-6). La elevación de la presión intraventricular y la disminución

del volumen del ventrículo se determinan a partir de la tensión que se genera en las fibras del músculo ventricular. Si se asume que la cavidad ventricular es esférica, la relación entre la tensión (T) de las fibras, el radio (R) del ventrículo y la presión (P) intraventricular puede calcularse con la ley de Laplace:

$$P = \frac{2T}{R} \quad (35.7)$$

Esta ley indica que la elevación de la tensión de las fibras miocárdicas genera un aumento mayor de la presión ventricular cuando el volumen dentro del ventrículo es bajo. De esta manera, si bien el aumento del volumen diastólico final incrementa la fuerza y tensión de la contracción miocárdica (en concordancia con la ley de Starling del corazón), la tensión miocárdica adicional que se produce no es capaz de generar una presión ventricular más alta con un volumen diastólico final mayor (en correspondencia con la ley de Laplace). De ahí que en un corazón insuficiente dilatado las consecuencias de la ley de Starling y de Laplace tiendan a anularse.

La **energía que gana la sangre circulante** puede tomar varias formas. Por ejemplo, podría conducir a la compresión de la sangre. Esto no ocurre puesto que esta última, al igual que cualquier otro líquido, no es susceptible de compresión. La circulación eficiente de la sangre es posible sólo porque ésta no puede comprimirse. Si lo fuera, el bombeo cardiaco comprimiría la sangre y no la haría fluir. Sin embargo, los gases son muy sensibles a la compresión. La **embolia gaseosa** –la entrada de aire al sistema circulatorio– tiene consecuencias graves. Cuando un volumen alto de aire ingresa al sistema circulatorio, llena el corazón y detiene de manera

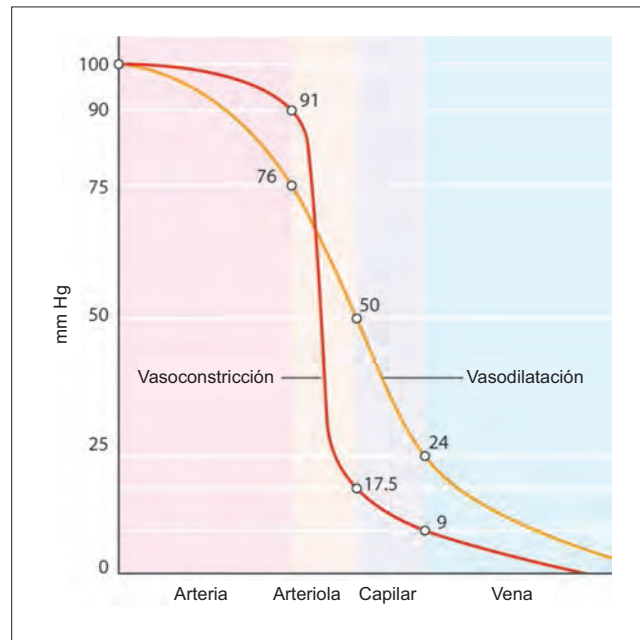


Figura 35-10. Caída de la presión en arterias, arteriolas y capilares. Las arteriolas son el punto en que tiene lugar la resistencia más alta y por tanto la caída más intensa de la presión. Los números que se presentan sobre las curvas corresponden a las presiones que existen en esos puntos de la circulación.

efectiva la circulación, con lo que induce muerte súbita. Cuando ingresa cierta cantidad escasa de aire, fluye en forma de burbujas, que se alojan en los vasos pequeños, detienen el flujo sanguíneo e inducen isquemia. Las burbujas pequeñas de aire no generan problema alguno en el corazón o los grandes vasos.

Puesto que la sangre no es susceptible a la compresión, la energía que se gana a partir de su circulación se convierte en otras variantes energéticas: energía potencial, energía cinética y energía por presión. La **energía potencial** se encuentra representada por la altura en el plano vertical hasta la cual una columna de sangre se eleva contra la gravedad. La **energía cinética** se pone en evidencia por el movimiento de la sangre. La **energía por presión** se ejerce en sentido lateral sobre las paredes de los vasos sanguíneos. De acuerdo con el principio de Bernoulli, el total de estas tres variantes de energía en los fluidos siempre es constante, y en este caso, iguala al trabajo realizado por el ventrículo.

$$\begin{aligned} \text{Trabajo realizado} &= \text{energía potencial} + \text{energía cinética} \\ \text{por el ventrículo} &= \text{de la sangre} + \text{de la sangre} \\ &+ \text{energía de presión} \\ &+ \text{en la sangre} \end{aligned} \quad (35.8)$$

Existen varias posibilidades en cuanto a la forma en que la energía total se encuentra distribuida en estas tres variantes. 1) Si todo el sistema circulatorio es horizontal, como en el caso de un individuo en posición supina, por ejemplo, no existe posibilidad de que la sangre se eleve hasta cierta altura. De ahí que todo el trabajo que realiza el ventrículo se convierte en parte en energía cinética y en parte en energía por presión. 2) Si la sangre se fuerza través de una columna vertical, su energía potencial aumenta. El aumento de la energía potencial debe acompañarse de una disminución de la energía por presión y de energía cinética. 3) La constricción de las arteriolas aumenta la velocidad del flujo sanguíneo a través de esos vasos, pero la reduce en las arterias. La disminución de la energía cinética de la sangre en las arterias se vincula con una elevación de la presión arterial. El aumento de la energía cinética de la sangre dentro de la arteriola se asocia a una caída de la presión arteriolar. Sin embargo, la única que tiene importancia clínica es la presión arterial de la sangre. De manera similar, cuando un vaso se estrecha ante la existencia de una placa aterosclerótica, la velocidad del flujo aumenta en el segmento que muestra constricción. El incremento de la energía cinética genera una reducción de la presión lateral en el segmento afectado. De esta manera, el estrechamiento tiende a mantenerse.

A partir del principio de Bernoulli puede apreciarse que por cada unidad de energía que imparte el corazón que se contrae para la circulación de la sangre, el aumento de la presión sanguínea depende de la **velocidad** y la **tasa de flujo sanguíneo** (que modifican la energía cinética de la sangre) y el efecto de la gravedad (que altera la energía potencial de la sangre). Estos dos factores se analizan más adelante.

Modelos generales: energía

El corazón requiere un gasto de energía para llevar a cabo su trabajo. Esta energía se encuentra disponible para las células del músculo cardíaco en forma de trifosfato de adenosina (ATP), que se sintetiza a partir del metabolismo celular (sobretudo, mediante la oxidación de la glucosa).

Efecto de la viscosidad de la sangre sobre su flujo. No obstante el efecto de la viscosidad sobre el flujo de un fluido se determina a partir de la fórmula de Poiseuille-Hagen, ésta sólo es válida para los fluidos newtonianos y no puede aplicarse con precisión a la sangre, que no tiene esa cualidad. La viscosidad de la sangre disminuye ante un incremento de la fuerza de desgarro. Esto es en especial notorio cuando existen fuerzas de desgarro bajas. Esta viscosidad anómala de la sangre puede atribuirse a un **flujo axial** de las células sanguíneas cuando existen tasas de corte elevadas. El flujo axial implica que las células ocupan el eje central del tubo a través del cual la sangre fluye. Esto deja una zona de 5 μm de ancho libre de células en adyacencia inmediata a la pared del vaso. Esta zona libre de células genera menos fricción que la pared vascular; por tanto, la viscosidad es más baja.

La participación del flujo axial en la determinación de la viscosidad de la sangre implica que esta última se define a partir del hematocrito. De esta manera, la viscosidad de la sangre cuando existen policitemia (número alto de eritrocitos) o anemia (número bajo de eritrocitos) se modifica en forma significativa.

El flujo axial también explica el **efecto Fåhræus-Lindqvist**: la reducción de la viscosidad de la sangre ante una reducción del diámetro del tubo. Puesto que la zona libre de células tiene un diámetro constante de $\sim 5 \mu\text{m}$, que se expresa como un porcentaje del diámetro del tubo, representa una porción mayor en los tubos más pequeños, lo que genera una viscosidad más baja.

Otra consecuencia del flujo axial es la extracción **preferencial del plasma**: un vaso que se ramifica de una estructura vascular principal en un ángulo obtuso contiene una cantidad mayor de plasma que de células, ya que la zona libre de células se ubica en la periferia de la sangre que fluye (figura 35-11). Esto explica la razón por la cual el hematocrito en la sangre capilar es casi 25% menor que el de la sangre del resto del organismo. En los vasos sanguíneos grandes, el aumento del hematocrito genera un aumento apreciable de la viscosidad. Sin embargo, en los vasos menores de 100 μm de diámetro, como las arteriolas, capilares y vénulas, la modificación de la viscosidad es menor que la que se verifica en los vasos más grandes. Ésta es la razón por la cual los cambios del hematocrito tienen un efecto discreto sobre la resistencia periférica, excepto cuando son intensos.

Presión crítica de cierre. Si se aplica la fórmula de Poiseuille-Hagen, el flujo sanguíneo a través de un vaso de longitud finita nunca puede ser de cero, a menos que el gradiente de presión tenga ese valor. Sin embargo, se observa que el flujo sanguíneo se reduce hasta un valor de cero mucho antes de que el gradiente de presión lo haga. El gra-

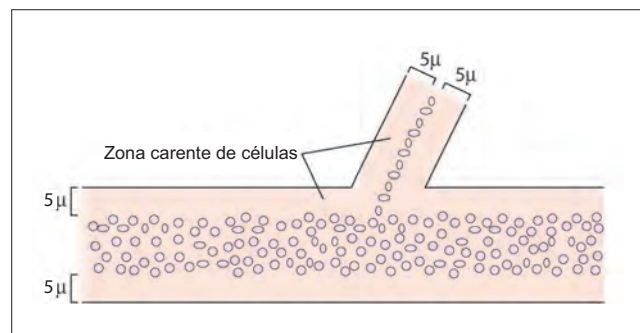


Figura 35-11. Ilustración del fenómeno de flujo axial y extracción preferencial del plasma.

diente de presión con el cual el flujo sanguíneo a través de un vaso se reduce hasta anularse se denomina **presión crítica de cierre** o **presión de flujo nulo**. Cuando la presión distiende un vaso es menor que la que existe fuera de la estructura, éste se ve obligado a colapsarse, e impide el flujo. Se trata de un fenómeno importante, que debe considerarse al analizar el flujo sanguíneo en ciertas regiones circulatorias, como la cerebral.

Flujo turbulento. El flujo de sangre dentro de los vasos sanguíneos, al igual que el flujo de los líquidos en tubos rígidos estrechos, de ordinario es laminar o lineal. Sin embargo, el flujo laminar sólo se presenta hasta que se alcanza cierta velocidad crítica. A esa velocidad o por encima de ella, el flujo se vuelve turbulento. El flujo lineal es silencioso, pero el flujo turbulento genera sonidos. La turbulencia también depende de otros factores, que incluyen el **número de Reynolds**, un número calculado adimensional. Cuando el número de Reynolds alcanza un valor suficiente, la probabilidad de que exista flujo turbulento aumenta. En la anemia, por ejemplo, el número de Reynolds se incrementa puesto que la viscosidad de la sangre es baja y el gasto cardiaco es alto. De ahí que exista una probabilidad más alta de que ocurra turbulencia, que se relaciona con soplos sistólicos discretos en el área cardiaca. La constricción de una arteria aumenta la velocidad de flujo a través de la región afectada, lo que genera turbulencia al tiempo que el número de Reynolds aumenta. La turbulencia produce un sonido en un punto distal a la constricción; algunos ejemplos de esto lo constituyen los soplos que pueden escucharse sobre las arterias que presentan constricción secundaria a placas ateroscleróticas, los soplos que se auscultan sobre las válvulas estenóticas e insuficientes, y los ruidos de Korotkoff, que se perciben durante la esfigmomanometría (cuadro 35-3).

Efecto de la gravedad sobre la circulación

Efecto de la gravedad normal. La gravedad afecta tanto a la presión venosa como a la arterial, que aumentan o disminuyen en un grado que puede calcularse a partir de la fórmula $h\rho g$ (véase Apéndice A; subsección sobre Presión,). De esta manera, la presión se incrementa 0.77 mm Hg por cada centímetro por debajo de la aurícula derecha, y disminuye la misma cantidad por cada centímetro por arriba de esa estructura (figura 35-12).

La presión venosa es de cero alrededor de 5 mm por encima del corazón. Por arriba de ese nivel todas las venas se encuentran colapsadas, toda vez que la presión venosa dentro de ellas es menor de cero (es decir, tienen una presión subatmosférica). La vena yugular se origina justo por encima de la aurícula derecha y actúa como un manómetro de la presión auricular derecha, que también se denomina presión venosa central (PVC). Puesto que la PVC es mayor

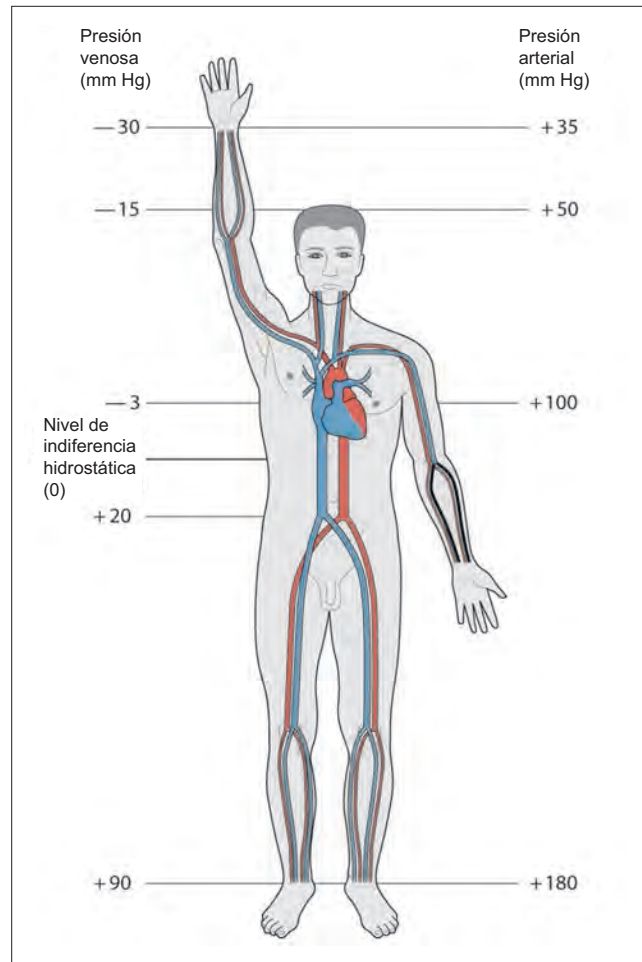


Figura 35-12. Efecto de la gravedad sobre la presión arterial. En un individuo en posición erecta (de pie), la presión disminuye por arriba del nivel del corazón y se incrementa bajo ese nivel.

que cero, la sangre se eleva cierta distancia dentro de la vena yugular colapsada, que se distiende. El límite superior de la vena yugular distendida muestra pulsaciones, que constituyen el llamado **presión venosa yugular (PVY)**, que es sincrónico a las ondas de presión en la aurícula. La altura vertical del segmento distendido de la vena yugular corresponde a la presión venosa yugular (figura 35-13).

En la cabeza y cuello todas las venas se encuentran colapsadas. La presión es subatmosférica (cerca a -10 mm Hg) en los senos de la duramadre, que no se colapsan por completo puesto que sus paredes se encuentran fijadas al cráneo. Si algún seno de la duramadre se abre durante un procedimiento quirúrgico que se realiza con el paciente sentado, el seno succiona el aire y se genera una embolia gaseosa.

En las extremidades inferiores, la sangre tiende a acumularse en las regiones con mayor declive, en especial si las válvulas venosas son incompetentes. Esto se conoce como **estasis venosa** (aunque debe tenerse en mente que la sangre fluye de manera continua y que lo que se modifica es el volumen que se aloja en las venas), y su causa puede apreciarse si se toma en consideración que una columna vertical continua de sangre venosa que se extiende desde la aurícula derecha hasta el pie debería ejercer una presión de 90 mm Hg en este último nivel. La presión se transmitiría en sentido retrógrado hacia los capilares y generaría edema podálico por el trasudado de los líquidos. Si de ordinario no existe una presión tan alta en el pie, esto se debe a que la columna alta de sangre venosa se fracciona en columnas más cortas por efecto de las válvulas de las venas:

Cuadro 35-3. Fases de los ruidos de Korotkoff con distintas cifras de presión arterial

Fase 1	Ruidos de golpeteo, como los que se producen con las yemas de los dedos
Fase 2	Ruidos similares a golpes como los que se producen con los nudillos
Fase 3	Ruidos similares a golpes como los que se producen con el puño
Fase 4	Ruidos similares a palmadas y frotamiento como los que se producen con las palmas. Para lograr una simulación más apropiada, pueden darse palmadas con suavidad y deslizar la palma sobre la superficie de la mesa. Desde la perspectiva técnica, se trata de un ruido apagado

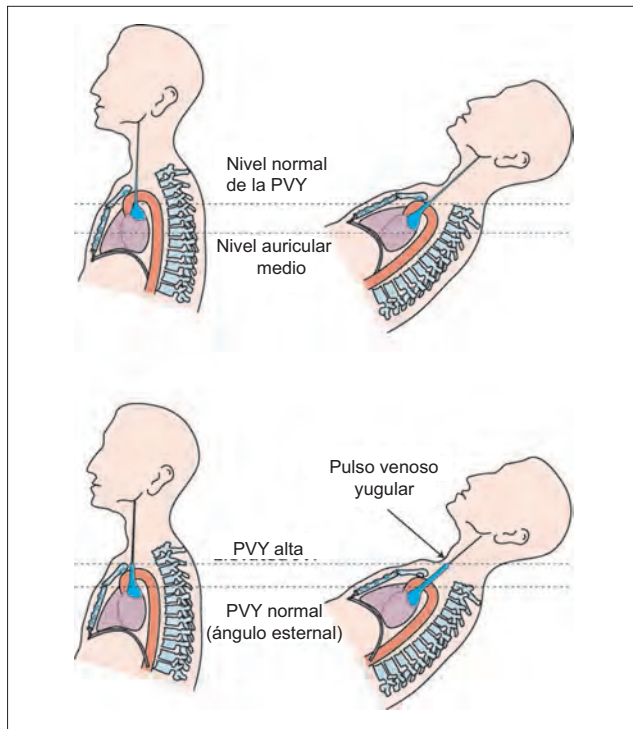


Figura 35-13. Presión venosa yugular (PVY). Incluso cuando existe una elevación discreta, la PVY se mantiene oculta tras el mango del esternón. Cuando el paciente se coloca en posición inclinada, el pulso se hace visible en el cuello. La PVY se interpreta a partir de la altura vertical del pulso que deriva de la aurícula derecha.

cada válvula soporta la presión que ejerce la columna corta de sangre venosa que se ubica sobre ella. Cuando las válvulas son incompetentes la presión venosa se eleva en el pie, y se presenta la estasis venosa.

Efecto de las fuerzas G. Existen situaciones en las cuales el organismo se encuentra sujeto a una fuerza G_z positiva intensa, una G_z positiva baja, una G_z nula o una G_z negativa. Cualquier cambio de la G_z modifica la presión en dirección podálica que ejerce una columna de líquido, que se calcula a partir de la fórmula $h\rho g$. Así, mientras mayor sea la G_z , más pesado se hace el líquido, y viceversa. De esa manera, con una G_z más alta la sangre se hace más pesada y la estasis venosa aumenta en las regiones en declive del cuerpo. Con G_z muy altas (como lo que ocurre en los pilotos que hacen giros), la sangre se vuelve tan pesada que la que se encuentra en la circulación arterial no puede llegar al cerebro, lo que produce isquemia cerebral e inconciencia. Momentos antes de que se pierda el estado de conciencia, se presenta un fenómeno de **oscurecimiento** visual, en el que todo parece gris por efecto de la isquemia de los conos y la pérdida de la visión de color. Este fenómeno va seguido por el **enceguecimiento**, una pérdida completa de la visión. El fenómeno de oscurecimiento funge como alerta para los pilotos que deben reducir la velocidad de la nave, y con ello las G_z .

Cuando la G_z es nula, la sangre carece de peso; por tanto, la sangre venosa llega al cerebro con tanta facilidad como con la que llega a las extremidades inferiores. Los cambios circulatorios que se relacionan con una G_z nula son los mismos que se relacionan con la posición supina. La fuerza gravitacional siempre actúa en sentido vertical, y su efecto sobre la circulación se elimina cuando el organismo se encuentra en posición supina y la sangre fluye en sentido horizontal. Por esta misma razón, los astronautas son capaces de evitar los efectos de una G_z alta o negativa al colo-

carse en una posición perpendicular a la dirección del movimiento de la nave. La tolerancia a las fuerzas G que se ejercen sobre todo el organismo es mayor en dirección pecho a espalda (G_x -) que en la dirección opuesta (G_x +). Los astronautas se colocan de esa manera en una posición que les permita recibir las fuerzas G del vuelo del cohete en una dirección pecho a espalda.

Cuando la G_z es negativa, el peso de la sangre se dirige hacia arriba. Esto produce incremento de la presión arterial cerebral y congestión de los vasos cerebrales, que desencadena un fenómeno de **visión roja** y cefalea pulsátil intensa. A pesar de la gran elevación de la presión en las arterias cerebrales, los vasos no se rompen puesto que existe un incremento concomitante de la presión intracraneal, que da apoyo a las paredes de los vasos sanguíneos. En otras palabras, el líquido cefalorraquídeo actúa como un traje antigravitacional (véase más adelante). También existe un incremento general del retorno venoso que conduce a un aumento del gasto cardíaco. Sin embargo, la mayor parte del gasto cardíaco se desplaza hacia las regiones superiores del cuerpo.

El **traje antigravitacional**, o traje G , en su variante más simple es un saco lleno de agua, que visten los astronautas. Cuando existe una G_z alta, existe tendencia a la estasis venosa. De manera simultánea, el agua dentro del traje G se desplaza hacia las regiones inferiores, de tal manera que existe un aumento proporcional de la presión en el traje G . De esta manera, al tiempo que se incrementa la G_z , la presión del traje G se comporta en forma paralela a la presión arterial en las regiones en declive del organismo, lo que impide la estasis venosa y el edema.

Mediciones hemodinámicas

Medición de la velocidad del flujo sanguíneo

Flujómetros Doppler. La velocidad del flujo sanguíneo puede cuantificarse con el uso de flujómetros Doppler. Las ondas ultrasónicas se envían hacia el vaso en sentido diagonal a partir de un cristal, y las que reflejan las células rojas y blancas de la sangre son captadas por un segundo cristal que se encuentra en posición distal. La frecuencia que muestran las ondas que se reflejan es mayor en un grado que es proporcional a la velocidad de flujo hacia el segundo cristal, por el efecto Doppler.

Los **flujómetros electromagnéticos** dependen del principio que indica que el voltaje se genera en un conductor que se desplaza a través de un campo magnético, y que la magnitud del voltaje es proporcional a la velocidad del movimiento. Por supuesto, la sangre es un conductor. Si se coloca un imán en torno al vaso, es posible cuantificar un voltaje proporcional a la velocidad del flujo si se colocan electrodos en una posición apropiada sobre la superficie vascular.

Cálculo clínico. En la clínica es posible integrar una idea aproximada de la velocidad de la circulación mediante la inyección de una preparación de sales biliares en una vena del brazo y medir el tiempo que transcurre hasta que se detecta el sabor amargo que genera. La circulación promedio normal entre el brazo y lengua es de 15 seg. Sin embargo, las variaciones normales son demasiadas para permitir su uso diagnóstico.

Cuantificación de la velocidad del flujo sanguíneo

La **pletismografía** (registro del volumen) calcula la velocidad de flujo de la sangre hacia una extremidad al cuantificar la modificación de su volumen tras la oclusión venosa (figura 35-14). La parte del cuerpo en que el flujo va a medirse (por ejemplo, el antebrazo) se sella en una cámara hermética (pletismógrafo). Los cambios de volumen del

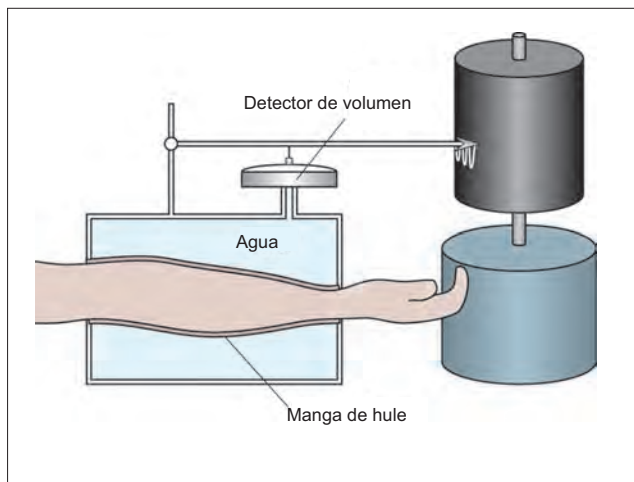


Figura 35-14. Pletismografía del antebrazo. Al tiempo que la sangre fluye hacia el antebrazo, el volumen que contiene la manga de hule se incrementa y el cambio de volumen se muestra en el registro.

antebrazo reflejan aquéllos de la cantidad de sangre y el líquido intersticial que contiene. Cuando el volumen del antebrazo se incrementa, desplaza el agua. El volumen de agua que se desplaza se cuantifica utilizando un registro de volumen. Cuando el drenaje venoso del antebrazo se ocluye, la velocidad de aumento del volumen del antebrazo es una función del flujo de sangre arterial (pletismografía con oclusión venosa).

Principio de Fick y dilución del indicador. Ya se describieron los métodos indirectos como el método de Fick y la técnica de dilución de pigmento (véase capítulo 34). Los métodos como el de Kety con óxido nítrico, para cuantificar el flujo sanguíneo cerebral o estimar el flujo sanguíneo renal mediante la medición de la depuración de ácido paraaminohipúrico, se basan en el principio de Fick.

Cuantificación de la presión arterial

En la **manometría directa** se inserta el extremo de un catéter en una arteria, en tanto el otro se conecta al manómetro. El flujo en la arteria se bloquea de esa forma y toda la energía cinética del flujo se convierte en energía por presión. La presión que se registra de esta forma se llama **presión terminal**. Por el contrario, si se inserta una sonda en T en un vaso de tal manera que la sangre pueda fluir a través del mismo y se cuantifica la presión en el extremo lateral del tubo, la presión que se registra se denomina **presión lateral** (figura 35-15). Es más baja que la presión terminal, de acuerdo con el principio de Bernoulli. La cuantificación directa a la presión de la sangre se lleva a cabo en la clínica para la vigilancia de la PVC en pacientes con choque circulatorio, y para la cuantificación de la presión pulmonar en cuña en pacientes con hipertensión pulmonar.

La **esfigmomanometría** es un método indirecto para la cuantificación de la presión arterial. Existen tres métodos para llevar a cabo la esfigmomanometría: palpatorio, auscultatorio y oscilatorio. En su mayor parte, el procedimiento para la esfigmomanometría es el mismo en los tres métodos.

Se conecta con manguito inflable de hule (manguito Riva-Rocci) a un manómetro de mercurio (esfigmomanómetro), y el primero se enrolla en torno al brazo, alrededor de una pulgada por encima de la fosa cubital. El manguito se insufla con rapidez hasta que la presión dentro del mismo supera por mucho la presión sistólica que se espera, de tal manera que se ocluye la arteria braquial. La presión en el manguito se reduce con lentitud, a una velocidad de ~ 1 cm H₂O/seg. Cuando la presión sistólica en la arteria apenas

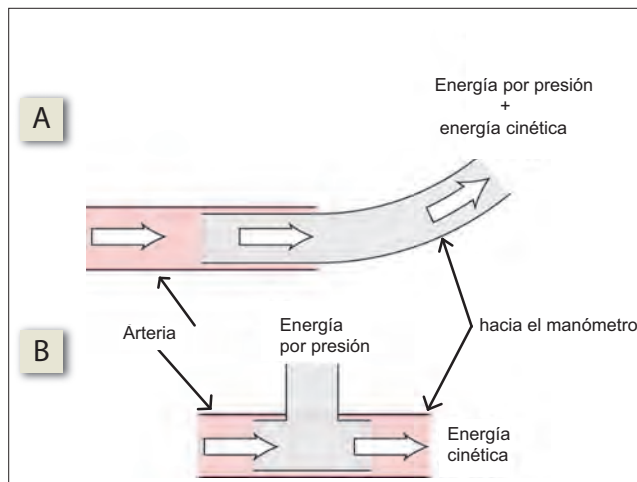


Figura 35-15. Relevancia del principio de Bernoulli para la manometría directa. **A)** Cuantificación de la presión terminal y **B)** presión lateral. La presión que se registra en la imagen (A) es más alta que la que se identifica en la imagen (B).

excede la presión dentro del manguito, la sangre pasa al chorro a través de la arteria con cada latido cardiaco. En ese punto se registra la presión sistólica. Al reducir todavía más la presión del manguito, el flujo sanguíneo a través de la arteria braquial se vuelve suave, no obstante pasa a chorros, pero no es capaz de atravesar cuando la presión arterial tiene su nivel más bajo. Por último, cuando la presión del manguito cae bajo el nivel de la presión diastólica, el flujo de sangre en la arteria braquial se libera por completo de turbulencia. Esto indica la presión diastólica. Los tres distintos métodos de esfigmomanometría sólo difieren en cuanto a los criterios para la identificación de las presiones sistólica y diastólica de la sangre.

Los sonidos que se mencionaron se denominan **ruidos de Korotkoff**, aparecen en la presión sistólica y desaparecen en la presión diastólica. Estos sonidos se atribuyen a la turbulencia que genera la oclusión parcial de la arteria (figura 35-16). Existen cuatro fases para los ruidos de Korotkoff, y existen descripciones auténticas de los mismos.

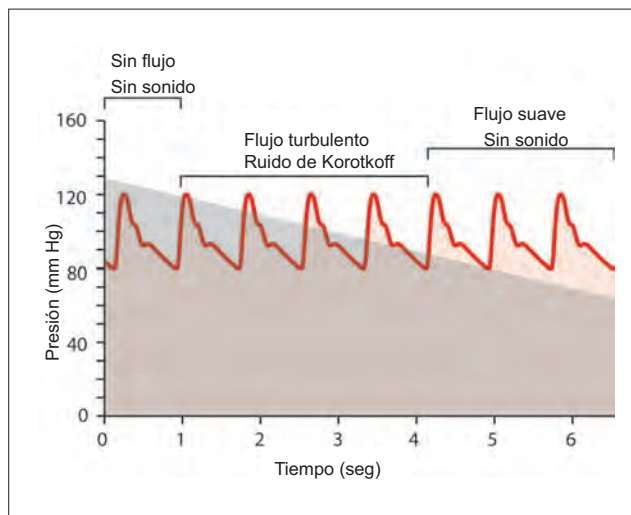


Figura 35-16. Ruidos de Korotkoff, que se escuchan durante la cuantificación de la presión arterial mediante auscultación, y resultan de la presencia de flujo turbulento. El área sombreada representa la presión del manguito del esfigmomanómetro, que se libera en forma gradual.

Resumen

- La vía que sigue el flujo sanguíneo a través del corazón comienza en la aurícula derecha y procede a través del ventrículo derecho, la circulación pulmonar, aurícula izquierda y ventrículo izquierdo, de donde sale hacia la circulación sistémica.
- Una sola vía vascular circulatoria lleva la sangre a través de la aorta, las arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas. Estos tipos de vasos tienen propiedades un poco distintas, que guardan relación con su función.
- Las arteriolas son el punto en que existe la resistencia más alta a la circulación (mayor caída de la presión).
- Los capilares son el punto de intercambio (líquido y solutos) entre el compartimento vascular y tejidos.
- Las vénulas y venas tienen una función de capacitancia significativa, y retornan la sangre hacia el corazón.
- La resistencia al flujo se determina a partir de la viscosidad de la sangre (η), la longitud del vaso (L) y, con más intensidad, a partir del radio del vaso, que se eleva a la cuarta potencia.

Aplicación del conocimiento

35-1. Durante el procedimiento del cateterismo cardíaco se cuantificó la presión pulmonar en cuña (que se cuantificó cuando el catéter delgado que se utilizaba se hizo pasar a través del corazón derecho y se “acuñó” en el extremo arteriolar del lecho capilar pulmonar) de la Sra. Daniels. Bajo estas condiciones de medición, la presión cuantificada en la punta del catéter es un reflejo de la presión en la aurícula izquierda. Calcule la presión que existiría en la aurícula izquierda de la Sra. Daniels. Explique su respuesta.

35-2. El Sr. Lundquist (véase sección IV) padece anemia perniciosa, que reduce su conteo eritrocitario. Al tiempo que el Sr. Lundquist se recupere de su condición tras el inicio del tratamiento con vitamina B_{12} , su conteo eritrocitario irá en aumento. ¿Cómo se afectará la viscosidad de su sangre ante el incremento del conteo eritrocitario? ¿Qué pasará con su resistencia periférica total al tiempo que mejora su condición? Explique su respuesta.

36 Intercambio capilar y circulación linfática

Circulación capilar

El intercambio de oxígeno (O_2), nutrientes y productos de desecho entre la sangre y tejido intersticial ocurre a través de las paredes capilares y se conoce como **intercambio capilar**. El diámetro de los capilares verdaderos es de 4 y 8 μm , que apenas es suficiente para permitir que los eritrocitos se deslicen dentro de ellos en una sola fila, toda vez que esto facilita el intercambio de gases entre estas células y el intersticio. En los tejidos en reposo, casi todos los capilares se encuentran colapsados (capilares inactivos), y la sangre los puentea para fluir a través de los vasos preferenciales, que conectan a las metaarteriolas con las vénulas. En los tejidos con actividad metabólica, los esfínteres precapilares se dilatan y la sangre comienza a fluir a través de los capilares (capilares activos). Los esfínteres precapilares se dilatan por efecto de los vasodilatadores metabólicos locales y se constriñen gracias a la descarga simpática.

Estructura del capilar

Todos los capilares están constituidos por una sola capa de células (células endoteliales), que se ubican sobre una membrana basal (lámina basal). Con frecuencia toda la circunferencia del capilar se encuentra constituida por una célula endotelial única, aunque en ocasiones la forman 2 o 3 células. El tamaño de los solutos que difunden hacia fuera de los capilares y la velocidad a la cual lo hacen indica que la pared capilar tiene dos tipos de poros: algunos poros grandes con diámetro de ~ 70 nm y gran número de poros pequeños con diámetro de 10 nm. Los poros pequeños se ubican en las uniones intercelulares, entre las células endoteliales. Los poros grandes pasan a través de la célula misma y se denominan fenestras (ventanas). Las fenestraciones permiten la filtración masiva de líquidos y el paso de moléculas grandes.

Los capilares que tienen un número elevado de fenestras se llaman **capilares fenestrados** (figura 36-1B). Se distribuyen en los glomerulos renales y vasos rectos, las glándulas exocrinas y endocrinas, los plexos coroides, vellosidades intestinales y la mayor parte de los capilares que se ubican cerca de algún epitelio, que incluye la piel.

Los capilares que no tienen densidad alta de fenestras se nombran **capilares continuos** (figura 36-1A). Se encuentran en músculos, cerebro y tejidos conectivos. En los capilares cerebrales, las uniones estrechas entre las células endoteliales constituyen un componente de la barrera hematoencefálica. Los poros en estas uniones estrechas son más reducidos y sólo permiten el paso de moléculas pequeñas a través de ellos.

Un tercer tipo de capilar se encuentra en los sinusoides de la médula ósea, hígado y bazo. En estas estructuras existen brechas intercelulares grandes de entre 600 y 3 000 nm, que permiten el paso no sólo de macromoléculas sino de eritrocitos. Estos capilares se llaman **capilares discontinuos**. La lámina basal disminuye en gran medida o está ausente en estos capilares.

Intercambio capilar

El intercambio capilar ocurre de tres formas distintas: a través de la filtración de líquidos con solutos (flujo de volumen), por medio de la difusión de solutos y por pinocitosis.

Filtración y reabsorción capilares. La filtración y reabsorción de líquido a través de la membrana capilar dependen del equilibrio de las presiones hidrostática y oncótica, que se denominan **fuerzas de Starling**.

La figura 36-2 muestra que en el extremo arterial del capilar el líquido se filtra hacia fuera gracias a una presión de filtración de 16 mm Hg; en el extremo venoso, el líquido se reabsorbe por una presión de reabsorción de 14 mm Hg. De esta manera, existe una presión promedio de filtración de 1 mm Hg: $(+ 16 - 14) \div 2$. Las dinámicas que se mencionan son válidas para los capilares del músculo. En otros, el equilibrio de las fuerzas de Starling puede ser distinto. Por ejemplo, el líquido se desplaza hacia afuera a lo largo de casi todo el capilar glomerular (véase figura 54-1B). Por otra parte, en los capilares intestinales el líquido se desplaza hacia dentro de los capilares en casi toda su longitud. Los cálculos del intercambio capilar pueden simplificarse si se utilizan los valores promedio para los extremos arterial y venoso de los capilares. De esa manera, la presión hidrostática capilar promedio se representa como P_{cap} y la presión osmótica promedio del plasma se representa como π_{cap} . Si P_I y π_I representan las presiones hidrostática y oncótica en el intersticio, respectivamente, la ecuación para calcular la fuerza neta de filtración (F) puede expresarse como:

$$F = (P_{cap} + \pi_I) - (P_I + \pi_{cap}) \quad (36.1)$$

$$\therefore F = (25 + 3) - (2 + 25) = 1 \quad (36.2)$$

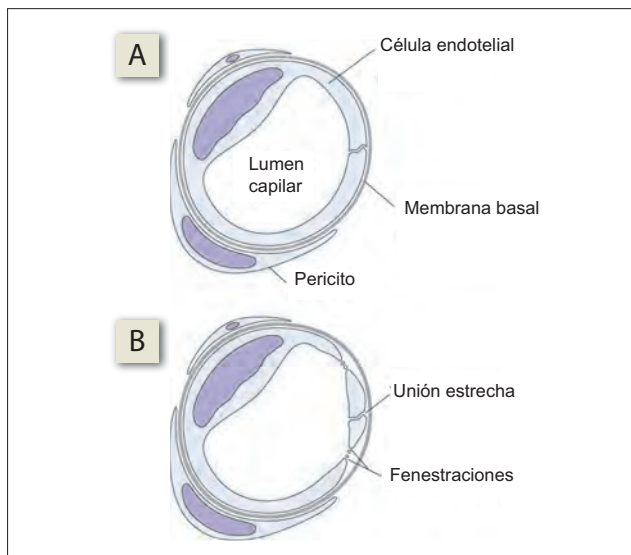


Figura 36-1. Estructura de un capilar, que muestra la forma en que una sola célula endotelial se dispone en torno al lumen. **A)** Un capilar continuo. **B)** Un capilar fenestrado.

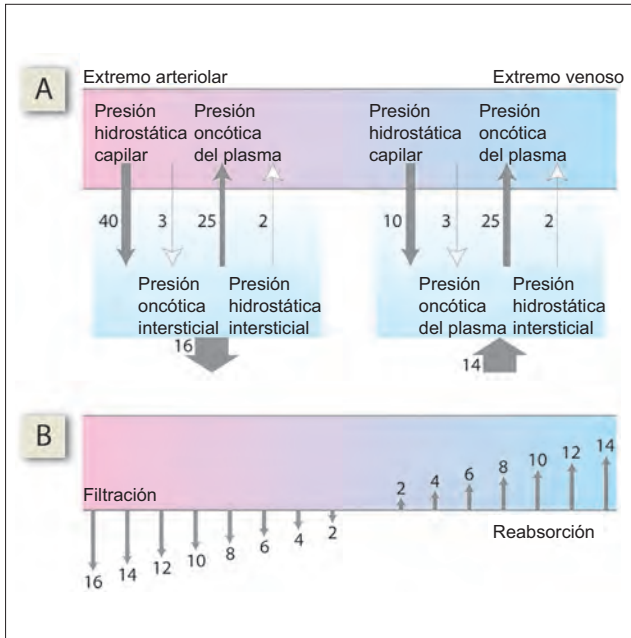


Figura 36-2. A) Fuerzas de Starling para el intercambio capilar en los extremos arterial y venoso de un capilar. B) Filtración en el extremo arterial y reabsorción en el extremo venoso, que ocurren bajo la influencia de las fuerzas de Starling. Compárese con la figura 54-1.

El volumen de líquido que se filtra bajo una presión de 1 mm Hg se determina a partir del coeficiente filtración capilar (k_f), que constituye un índice de la permeabilidad capilar. De esta manera, la filtración capilar se calcula como:

$$V = k_f \times F \quad (36.3)$$

o

$$V = k_f \times [(P_{cap} + \pi_1) - (P_1 + \pi_{cap})] \quad (36.4)$$

Puesto que k_f , π_1 , P_1 y π_{cap} se mantienen sin cambios en su mayor parte, la filtración capilar queda en gran medida bajo el control de P_{cap} . La presión hidrostática capilar se incrementa cuando el esfínter precapilar se dilata o el esfínter poscapilar se contrae. En otras palabras, la presión hidrostática capilar aumenta cuando el **índice de resistencia precapilar:poscapilar** disminuye (figura 36-3). De ordinario este índice tiene un valor de 5:1. La vasoconstricción simpática incrementa el índice y por tanto reduce la presión hidrostática capilar. Así, la descarga simpática favorece el desplazamiento del líquido desde el intersticio hacia el capilar, de manera que retiene volumen dentro de la circulación. Por el contrario, los metabolitos locales dilatan sobretodo el esfínter precapilar y disminuyen el índice de resistencia precapilar:poscapilar. De esta manera, la presión hidrostática capilar aumenta, lo que favorece la filtración de líquidos a partir del capilar y hacia el intersticio.

Modelos generales: equilibrio de las fuerzas

La filtración de líquidos a través de las paredes de los capilares constituye un ejemplo clásico del fenómeno de equilibrio de fuerzas. Al pensar acerca de los orígenes potenciales del edema (la acumulación de líquido en los tejidos), resulta esencial tomar en consideración las modificaciones posibles de todas las fuerzas involucradas.

El líquido que se filtra hacia afuera de los capilares continuos y hacia el espacio intersticial no contiene una cantidad apreciable de proteínas. Este líquido se nombra **trasudado**. Sin embargo, si la permeabilidad de los capilares aumenta en forma intensa, como ocurre durante la inflamación de cualquier etiología, gran cantidad de proteínas se difunde a partir de los capilares. Este líquido rico en proteínas que sale de los capilares bajo condiciones de inflamación se denomina **exudado**. El incremento de la permeabilidad capilar durante la inflamación se debe al efecto de mediadores inflamatorios como la histamina. Ésta se une a receptores que se ubican en las células endoteliales y estimula a las células para contraerse, lo que induce el ensanchamiento de los espacios intercelulares. El incremento de la permeabilidad también puede ser una consecuencia directa de la lesión endotelial.

Difusión a través de la pared capilar. La difusión es mucho más importante desde la perspectiva cuantitativa que la filtración, en función del intercambio de nutrientes y productos de desecho entre la sangre y tejidos. Puede argumentarse que puesto que el plasma se filtra a partir de los capilares y luego se reabsorbe, los gases y nutrientes disueltos se desplazarían hacia dentro y afuera junto con él, haciendo innecesaria la difusión. Sin embargo, la intensidad

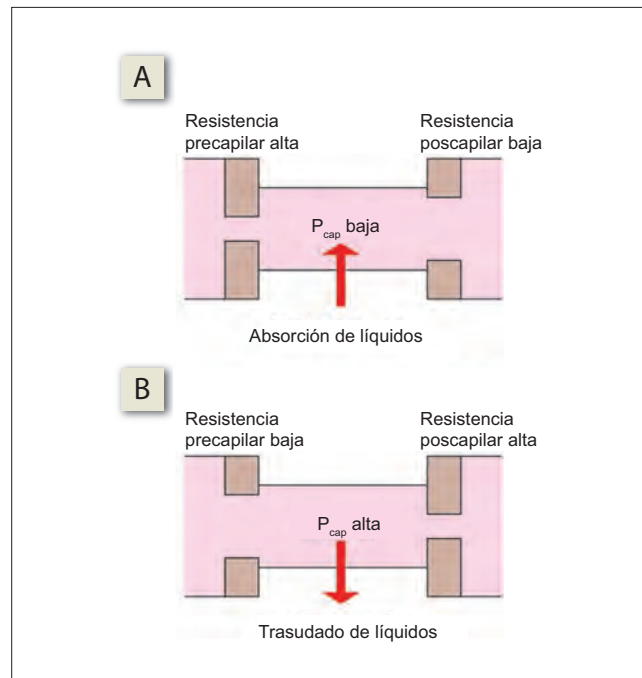


Figura 36-3. Índice de resistencia precapilar:poscapilar y presión hidrostática capilar. A) Un índice de resistencia precapilar:poscapilar alto se relaciona con la absorción de líquidos hacia los capilares. B) Un índice de resistencia precapilar:poscapilar bajo se vincula con el trasudado de líquidos a partir de los capilares.

de la filtración no es suficiente para transportar una cantidad suficiente de gases y nutrientes mediante el flujo de volumen. El O_2 y glucosa se encuentran en una concentración más alta en el torrente sanguíneo que en el líquido intersticial, y se difunden hacia éste, en tanto el CO_2 y los productos de desecho del metabolismo difunden en la dirección opuesta.

La velocidad de difusión de las sustancias a partir de los capilares y hacia los tejidos se incrementa a la par de su gradiente de concentración, la permeabilidad de la pared capilar y el número total de capilares activos. El efecto de la velocidad del flujo sanguíneo sobre la difusión depende de si ésta se encuentra limitada por el flujo o por la difusión misma. Las concentraciones de moléculas pequeñas, como glucosa y cloruro de sodio ($NaCl$) en el plasma y líquido intersticial, de ordinario se equilibran cerca del extremo arteriolar del capilar. En estas situaciones, la cantidad de solutos que se entregan o retiran por medio del capilar puede incrementarse por efecto del aumento del flujo sanguíneo —es un intercambio **limitado por el flujo**. Por otra parte, las moléculas grandes como la sacarosa no alcanzan un equilibrio con los tejidos durante su paso por los capilares. Se dice que su intercambio se encuentra limitado por la difusión. El aumento del flujo sanguíneo no incrementa la cantidad de soluto que se intercambia. El concepto se explica con más detalle en la figura 36-4.

Modelos generales: flujo

La difusión a partir del capilar y hacia el intersticio se rige por la misma relación que describe todos los fenómenos de flujo. Las sustancias se desplazan siguiendo su gradiente de concentración hacia y desde el compartimento vascular. El área de superficie amplia del lecho capilar incrementa al máximo el flujo de cualquier sustancia hacia adentro o afuera del compartimento vascular, al reducir al mínimo la resistencia al flujo.

La **pinocitosis** en las células endoteliales es responsable del transporte de las moléculas grandes insolubles en lípidos entre la sangre e intersticio. Una cantidad muy pequeña de transporte ocurre a través de la pared capilar por este mecanismo.

Circulación linfática

El líquido adicional que se filtra a partir de los capilares ingresa a los linfáticos en forma de linfa. La linfa fluye por un sistema de vasos linfáticos y por último drena en el conducto torácico, que desemboca en la unión de las venas subclavia izquierda y yugular interna izquierda. De esta manera, toda la linfa retorna en forma eventual a la sangre. El flujo normal de linfa en 24 h es de 2 a 4 L. Los agentes que incrementan la permeabilidad capilar aumentan a su vez el flujo de linfa y se nombran **linfagogos**. Los fármacos que producen contracción del músculo liso también aumentan el flujo de la linfa a partir del intestino.

Los **vasos linfáticos** (figura 36-5) son de dos tipos: los linfáticos iniciales y linfáticos colectores. Los **linfáticos iniciales** carecen de válvulas y músculo liso en sus paredes. Se encuentran en el intestino y músculo esquelético. El líquido de los tejidos ingresa a ellos a través de uniones amplias entre sus células endoteliales. El líquido se impulsa por el efecto de masaje de las contracciones musculares y las pulsaciones de las arteriolas cercanas. Drenan en los linfáticos

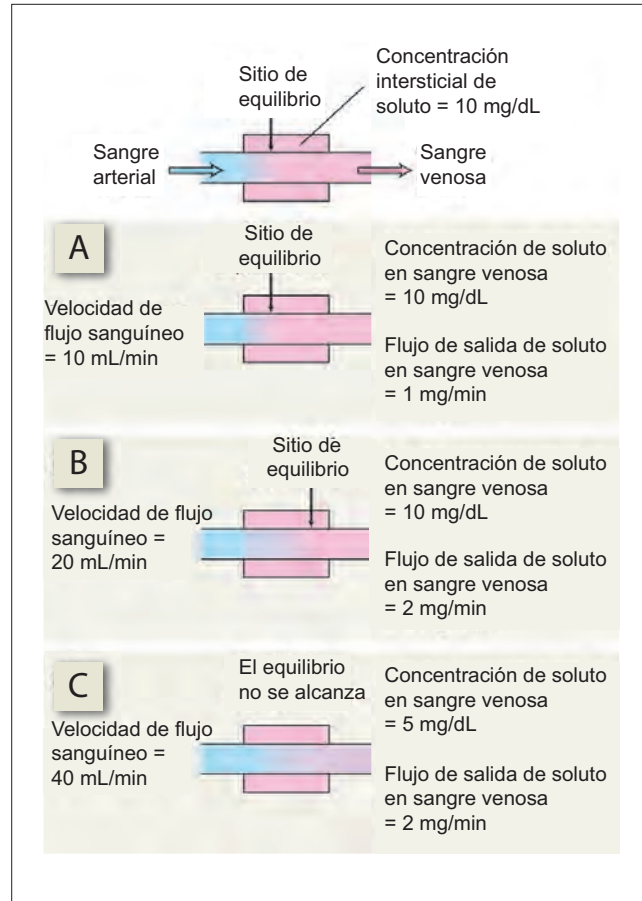


Figura 36-5. Capilar linfático en un tejido. Obsérvese su gran cercanía a los capilares sanguíneos.

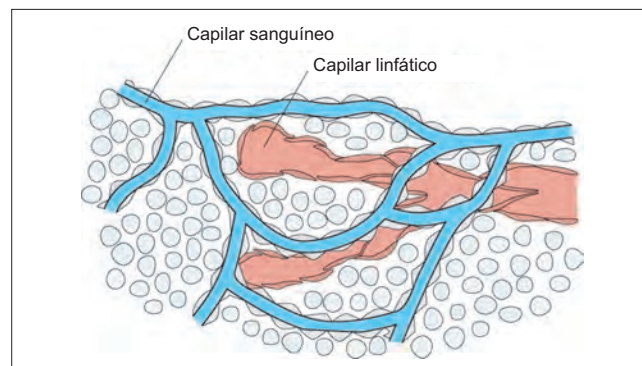


Figura 36-5. Capilar linfático en un tejido. Obsérvese su gran cercanía a los capilares sanguíneos.

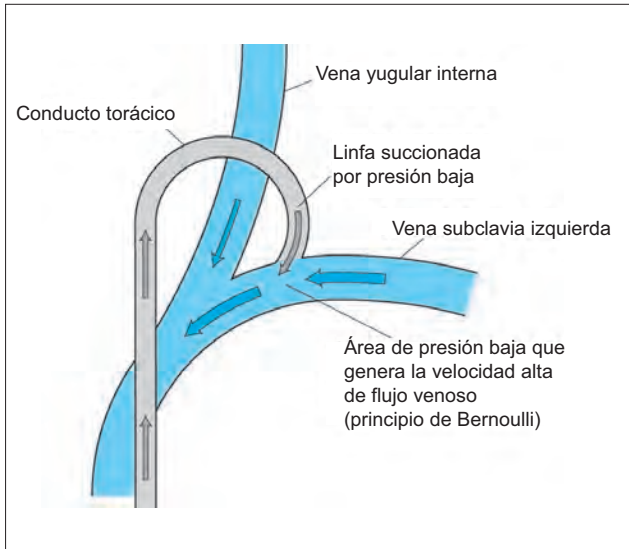


Figura 36-6. La velocidad alta de flujo sanguíneo en una vena genera un área de presión baja en el vaso linfático que drena en ella (principio de Bernoulli) y facilita el retorno de la linfa hacia el compartimento vascular.

colectores. A diferencia los capilares, el endotelio linfático no cuenta con una lámina basal y sus células no se unen mediante uniones intercelulares estrechas. El endotelio linfático no presenta fenestraciones visibles.

Los **linfáticos colectores** cuentan con válvulas músculo liso en sus paredes. Se contraen de modo peristáltico e impulsan a la linfa a lo largo de los vasos. El flujo dentro de los linfáticos colectores se facilita aún más por la contracción del músculo esquelético, la presión intratorácica negativa durante la inspiración y el efecto de succión del flujo de alta velocidad de la sangre dentro de las venas en las que desembocan los linfáticos (figura 36-6). Entre éstos, la contracción muscular es el factor más importante para el desplazamiento de la linfa. Los linfáticos colectores atraviesan ganglios linfáticos a intervalos regulares a lo largo de su curso. Los linfocitos ingresan a la circulación sobretodo a través de los linfáticos.

Modelos generales: flujo

El flujo del líquido en los vasos linfáticos, junto con el retorno de la linfa hacia el compartimento vascular, se encuentra conducido por un gradiente de presión que genera de manera predominante las fuerzas externas que actúan sobre las paredes de los vasos linfáticos. La oclusión o compresión de los vasos linfáticos reducen así la eliminación de la linfa a partir del tejido afectado.

La **composición de la linfa** es similar a la del plasma, excepto porque su contenido de proteínas es más bajo como resultado de la permeabilidad reducida de las paredes capilares a estas moléculas. Las paredes de los linfáticos son permeables a las macromoléculas proteicas, y la composición de la linfa varía a la par de la permeabilidad capilar en la región que drena. La linfa que proviene del hígado tiene el contenido más alto de proteínas (~6 g/dL). La linfa que deriva del intestino y el músculo esquelético contiene entre 4 y 2 g/dL de proteína, de manera respectiva. En el intestino, las grasas se absorben hacia los linfáticos, y la linfa que se encuentra en el conducto torácico tras una comida tiene aspecto lechoso a consecuencia de su contenido alto de grasas.

Edema

El término edema (figura 36-7) hace referencia a la acumulación de un exceso de líquido en el organismo. El exceso de líquido puede ubicarse fuera de las células o confinarse a su interior, en cuyo caso se denomina edema intracelular. Cuando el término **edema** no se identifica como intracelular o extracelular, siempre hace referencia a este último, es decir, a un gran aumento de volumen del líquido intersticial. Las causas del edema se identifican en los factores que controlan el volumen de líquido intersticial: 1) aumento de la presión capilar hidrostática, 2) reducción de la presión oncótica del plasma, 3) aumento de la presión oncótica intersticial, 4) aumento de la permeabilidad capilar y 5) reducción del flujo linfático.

El **incremento de la presión hidrostática capilar** se debe a la vasodilatación y al incremento de la presión venosa. La acumulación local de metabolitos produce dilatación de la arteriola y del esfínter precapilar, lo que reduce el índice de resistencia precapilar:poscapilar. El aumento de la presión venosa se transmite en sentido retrógrado hacia los capilares, lo que deriva en la elevación de la presión hidrostática capilar. Las condiciones en las que la presión venosa se incrementa incluyen la permanencia en posición erecta durante periodos prolongados, insuficiencia cardíaca, incompetencia de las válvulas venosas, obstrucción venosa y aumento del volumen sanguíneo.

La **reducción de la presión oncótica del plasma** se debe a la hipoproteinemia, entre cuyas causas comunes se encuentran la hepatopatía, síndrome nefrótico, desnutrición e inanición, y la enteropatía perdedora de proteínas.

El **incremento de la presión oncótica intersticial** favorece el trasudado de líquido a partir de los capilares. Los metabolitos con actividad osmótica en los músculos en ejer-

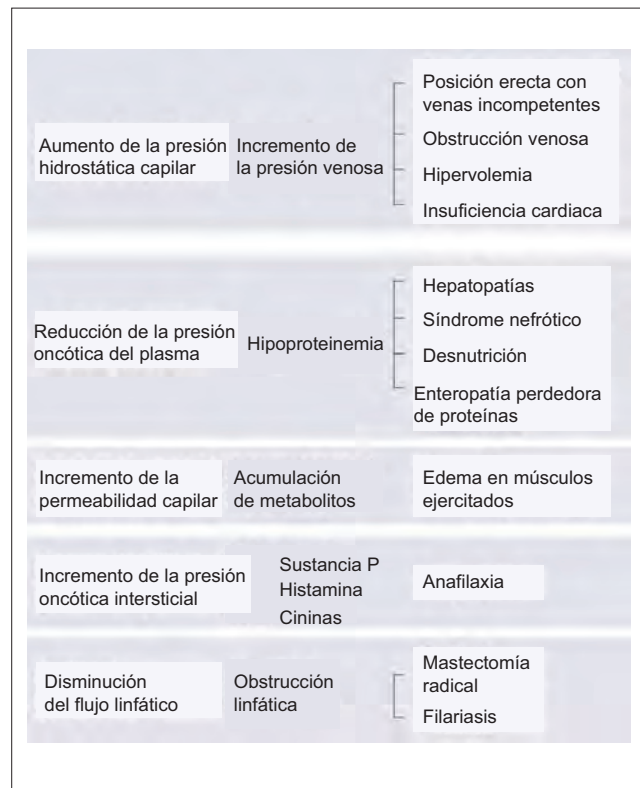


Figura 36-7. El edema se debe a los cambios de las fuerzas que controlan el movimiento de líquidos a través de las paredes de los capilares, o por la reducción del drenaje de líquidos a partir de los tejidos.

citación se acumulan con más rapidez que con la que pueden ser eliminados a través de los linfáticos, no obstante la intensificación del drenaje linfático durante el ejercicio. Esto explica el aumento del volumen de los músculos ejercitados, que puede ser hasta de 25%. Una presión oncótica intersticial reducida favorece el desplazamiento de los líquidos a partir del espacio intersticial hacia los capilares. Las benzopironas incrementan la actividad proteolítica de los macrófagos tisulares, lo que conduce a la disminución de la presión oncótica intersticial. Se utilizan en el tratamiento del linfedema.

El **incremento de la permeabilidad** capilar se genera por la acción de la sustancia P, la histamina y cininas, lo que desencadena el exudado de grandes cantidades de plasma e induce edema. De manera característica se observa en la anafilaxia.

El **flujo linfático inadecuado** se debe a la obstrucción linfática. Un edema de este tipo se llama linfedema, y se caracteriza por un contenido alto de proteínas en el líquido acumulado. Algunas causas comunes del linfedema son la mastectomía radical y la filariasis. La **mastectomía radical** es una cirugía contra el cáncer mamario, en la cual también se extirpan los ganglios linfáticos axilares. La eliminación de estos ganglios linfáticos reduce el drenaje linfático y tiene como resultado el edema del brazo ipsilateral. En la **filariasis**, las filarias (helmintos) migran hacia los linfáticos y los obstruyen. Al transcurrir el tiempo se genera un edema masivo, por lo general en las piernas o escroto, condición que se nombra elephantiasis.

Resumen

- Los capilares están constituidos por una sola capa de células endoteliales (y una membrana basal) a través de la cual pueden pasar el agua y los solutos pequeños.
- El desplazamiento de los líquidos a través de las paredes capilares depende de las fuerzas de Starling: el gradiente de la presión hidrostática y el de la presión oncótica.
- Los solutos de la sangre pueden atravesar las paredes capilares de tres maneras: 1) por flujo de volumen de agua, 2) por difusión y 3) mediante pinocitosis.
- El sistema linfático retorna a la circulación el líquido que filtran (y no reabsorben) los capilares.

Aplicación del conocimiento

36-1. La Sra. Daniels cursa con edema periférico leve (edema de los pies y manos). ¿Por qué son las manos y pies los sitios del cuerpo en el que es más frecuente observar edema?

36-2. La Sra. Daniels muestra varios signos que sugieren que presenta edema pulmonar, así como edema periférico. ¿Cuál es la causa más probable de su edema pulmonar? Explique su respuesta.

37 Control químico y nervioso del sistema cardiovascular

El control de los efectores cardiovasculares, corazón y vasos sanguíneos se logra a través de mecanismos tanto químicos como nerviosos. Estos mecanismos desempeñan un papel esencial en el mantenimiento homeostático de la función del sistema cardiovascular.

Control químico del sistema cardiovascular

El control químico del sistema cardiovascular implica varios mecanismos distintos y una variedad de mensajeros químicos. Algunos de los mecanismos actúan de forma local; otros lo hacen a distancia, a través de mensajeros químicos que se transportan en la sangre. La mayor parte de estos mensajeros químicos actúan sobre la circulación.

Control paracrino

Cualquier metabolito vasodilatador que se acumule en un tejido durante la actividad puede generar la autorregulación del flujo sanguíneo. Cuando el flujo sanguíneo hacia los tejidos disminuye, los metabolitos vasodilatadores se acumulan y los vasos sanguíneos locales se dilatan. La vasodilatación incrementa el flujo sanguíneo, que elimina los metabolitos. Los cambios metabólicos que genera la vasodilatación incluyen un incremento de la presión parcial de oxígeno (PO_2) o la concentración de hidrogeniones (pH) y un aumento de la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2) o la osmolaridad. Estos cambios producen relajación de los esfínteres precapilares. La elevación de la temperatura tiene un efecto vasodilatador directo. Durante el ejercicio, el calor metabólico incrementa la temperatura de los tejidos activos y contribuye a la vasodilatación local. Los iones de potasio (K^+) y lactato quizá desempeñen algún papel en la autorregulación del músculo esquelético. De manera similar, la adenosina podría tener un papel de autorregulación en el músculo cardíaco.

El **óxido nítrico (NO)** se sintetiza en las células endoteliales a partir de la L-arginina en presencia de la enzima sintetasa del óxido nítrico (NOS), que existe en tres isoformas. La NOS I se detecta en los tejidos nerviosos, la NOS II existe en los macrófagos activados y la NOS III se encuentra en el endotelio. El NO actúa por medio de mecanismos hormonales del grupo IIB (véase capítulo 75), es decir, utilizando al monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) como segundo mensajero. El NO tiene una vida media muy corta, menos de 5 seg, puesto que es muy reactivo. El NO se inactiva mediante oxidación en nitrito y nitrato, que se excretan en la orina. Las concentraciones plasmáticas y urinarias de nitrato y cGMP son indicadores útiles de las tasas de producción de NO. El NO desempeña varias funciones importantes.

1. El NO relaja las células del músculo liso vascular. La liberación constante de NO a partir de las células endoteliales genera vasodilatación; por tanto, la deficiencia de NO induce hipertensión. El medicamento **nitroglicerina**, que tiene gran valor para el tratamiento de la angina (dolor que produce la isquemia del tejido cardíaco), ejerce su acción vasodilatadora mediante su conversión en NO. Muchos vasoconstrictores (p. ej., noradrenalina, endotelina, serotonina y tromboxano A_2) estimulan la liberación de NO a partir del endotelio. La liberación de NO potencia a los vasodilatadores y reduce el efecto de los

vasoconstrictores. Además, el NO interfiere de manera directa con la secreción y la acción de la endotelina, un vasoconstrictor potente.

2. El NO se libera en respuesta al estiramiento y flujo pulsátil que induce la tensión de corte. Cuando el flujo (mL/min) hacia un tejido se incrementa en forma súbita por efecto de la dilatación arteriolar, las arterias grandes en posición distal al tejido también se dilatan. Esta **vasodilatación inducida por flujo** (figura 37-1A) se debe a la liberación local de NO y ocurre, por ejemplo, durante la ejercitación física. La vasodilatación inducida por flujo

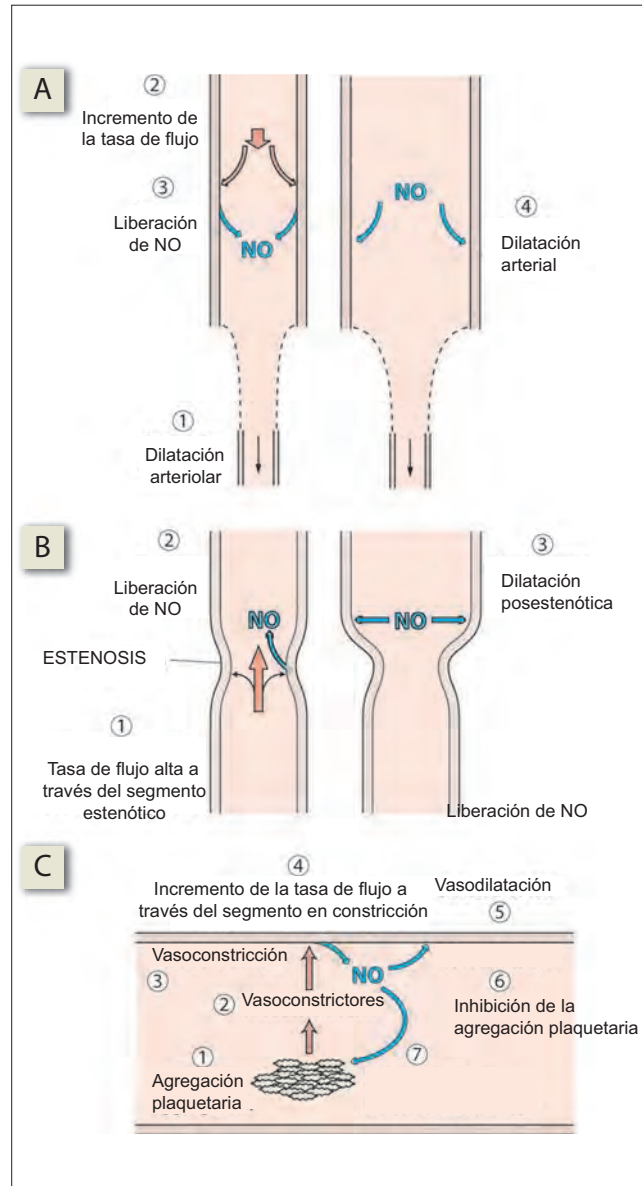


Figura 37-1. Acciones del óxido nítrico (NO). A) Vasodilatación inducida por el flujo. B) Vasodilatación posestenótica. C) Control mediante retroalimentación negativa de la agregación plaquetaria que ejerce el NO.

también es responsable de la **vasodilatación posestenótica** (figura 37-1B): cualquier estrechamiento luminal de los vasos arteriales incrementa la velocidad de flujo sanguíneo local (mm/seg), que estimula la liberación de NO y genera vasodilatación más allá del punto de estrechamiento.

3. El NO produce vasodilatación en ingurgitación de los cuerpos cavernosos, lo que desencadena la erección peniana. El medicamento Viagra® (citrate de sildenafil), un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa específica para el cGMP, favorece la erección al inhibir la inactivación del NO.
4. El NO inhibe la adhesión y agregación plaquetaria. Durante la agregación de las plaquetas se liberan varios vasoconstrictores. Estos vasoconstrictores producen aumento de la velocidad de flujo que, a su vez, estimula la liberación del NO a partir del endotelio. El NO que se libera inhibe la adhesión y agregación plaquetaria, con lo que ejerce un control mediante retroalimentación negativa sobre estos fenómenos (figura 37-1C). Este efecto, junto con su acción vasodilatadora, hace al NO importante para el mantenimiento del flujo sanguíneo normal.
5. El NO disminuye la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) e inhibe la producción del anión superóxido (O_2^-) al inhibir la actividad de la reductasa del fosfato del adenindinucleótido de nicotinamida (NADPH). Estas acciones generan un **efecto antiaterosclerótico** potente.
6. El NO es necesario para la actividad citotóxica de los macrófagos, lo que incluye su capacidad para eliminar a las células cancerosas. El NO inhibe la adhesión y migración de los leucocitos. La síntesis de NO, que actúa como mediador de la respuesta inflamatoria, se incrementa en las enfermedades inflamatorias.

Cininas. En el organismo se encuentran dos variantes de cininas con acciones similares: la bradisinina y lisilbradisinina, que también se conoce como calidina (figura 37-2). Se sintetizan de manera respectiva a partir de los cininógenos de alto peso molecular (CAPM) y los cininógenos de bajo peso molecular (CBPM), por la acción de las calicreínas plasmática y tisular. La lisilbradisinina puede convertirse en bradisinina por efecto de la aminopeptidasa.

Las cininas se encuentran sobretodo en los tejidos, no obstante una cantidad pequeña también se detecta en la

sangre circulante. Sus acciones se asemejan a las de la histamina. Los receptores B_1 y B_2 de la bradisinina son receptores con configuración serpentina (que se extienden a través de la membrana) y se encuentran acoplados a proteínas G. Inducen la contracción del músculo liso visceral, pero relajan al músculo liso vascular por mediación del NO, con lo que reducen la presión arterial. También incrementan la permeabilidad capilar, atraen a los leucocitos y median el dolor. La calicreína tisular se forma en las glándulas sudoríparas, las glándulas salivales y el páncreas exocrino durante la secreción activa, y median la hiperemia en esos órganos, que de ordinario se relaciona con la secreción activa.

Endotelinas. Las endotelinas (ET) son una familia de tres péptidos vasoconstrictores muy potentes (ET-1, ET-2 y ET-3) que se sintetizan y secretan en las células endoteliales vasculares del cerebro, riñones e intestino. Las endotelinas se sintetizan primero como preproendotelina, que sufre un procesamiento previo para constituir proendotelina, que también se nombra endotelina grande. Esta última se libera y convierte en endotelina activa por la acción de la enzima convertidora de endotelina.

La mayor parte de la ET-1 se secreta hacia los vasos sanguíneos, donde actúa de manera paracrina. La secreción de endotelinas se incrementa por la actividad de otros vasoconstrictores, como las catecolaminas y angiotensina II, en tanto la inhiben los vasodilatadores como el NO. La endotelina también se secreta cuando la sangre fluye sobre el endotelio a gran velocidad (aumento de la tensión de corte).

La endotelina es básicamente un regulador paracrino del tono vascular. En el cerebro, las endotelinas participan en la regulación del transporte a través de la barrera hematoencefálica (que limita la difusión de sustancias entre el compartimiento vascular y tejidos cerebrales). En el glomérulo renal, la endotelina genera contracción de las células del mesangio y con ello disminuye la velocidad de filtración glomerular. Las endotelinas participan en el cierre del conducto arterioso tras el nacimiento. La ET-1 es un factor de crecimiento potente para el músculo liso y un quimioatrayente para los monocitos.

Los efectos vasculares de la endotelina se encuentran mediados por sus receptores específicos, que son de dos tipos (ET-A y ET-B). El ET-A se ubica sobretodo en los músculos lisos vasculares. Se acopla a una proteína G_s , y cuando se activa estimula la vasoconstricción lenta y sostenida. El receptor ET-B reside en las células endoteliales. Se encuentra acoplado a una proteína G_i , y cuando se activa estimula la liberación de NO y favorece así la vasodilatación.

Las **prostaglandinas** son mediadoras autocrinas y paracrinas que desempeñan una gran variedad de acciones, entre las que resaltan las que involucran a músculos lisos y plaquetas. Se sintetizan en la célula a partir del araquidonato, que deriva de los fosfolípidos de membrana y por efecto de la fosfolipasa A_2 (figura 37-3). El araquidonato pasa por la vía de la lipooxigenasa para constituir leucotrienos, y por la vía de la ciclooxigenasa para formar tromboxano y prostaglandinas (PG). Las prostaglandinas se obtienen a partir del ácido araquidónico y por efecto de la prostaglandina H sintetasa (PGHS). Las prostaglandinas tienen una vida media corta antes de inactivarse y excretarse.

Existen distintos receptores para los diferentes tipos de prostaglandinas: receptores IP para la PGI_2 , receptores TP para los tromboxanos, receptores DP para la PGD_2 y receptores FP para la PGF_2 . Las prostaglandinas actúan en especial a través de receptores acoplados a proteínas G.

Las prostaglandinas actúan sobre las células del músculo liso vascular, y algunas producen vasoconstricción en tanto otras causan vasodilatación. Existe una concentración alta de $PGE_{2\alpha}$, un vasodilatador, en el conducto arterioso del

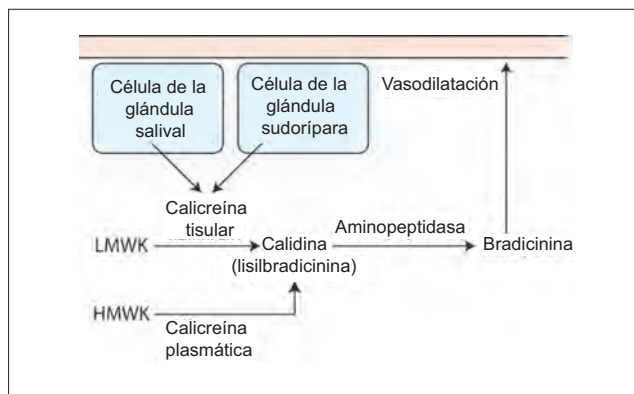


Figura 37-2. La bradisinina deriva de los cininógenos de alto y bajo peso molecular (CAPM y CBPM, de manera respectiva), por medio de una reacción que cataliza la calicreína. La bradisinina actúa sobre el músculo liso arteriolar para generar vasodilatación.

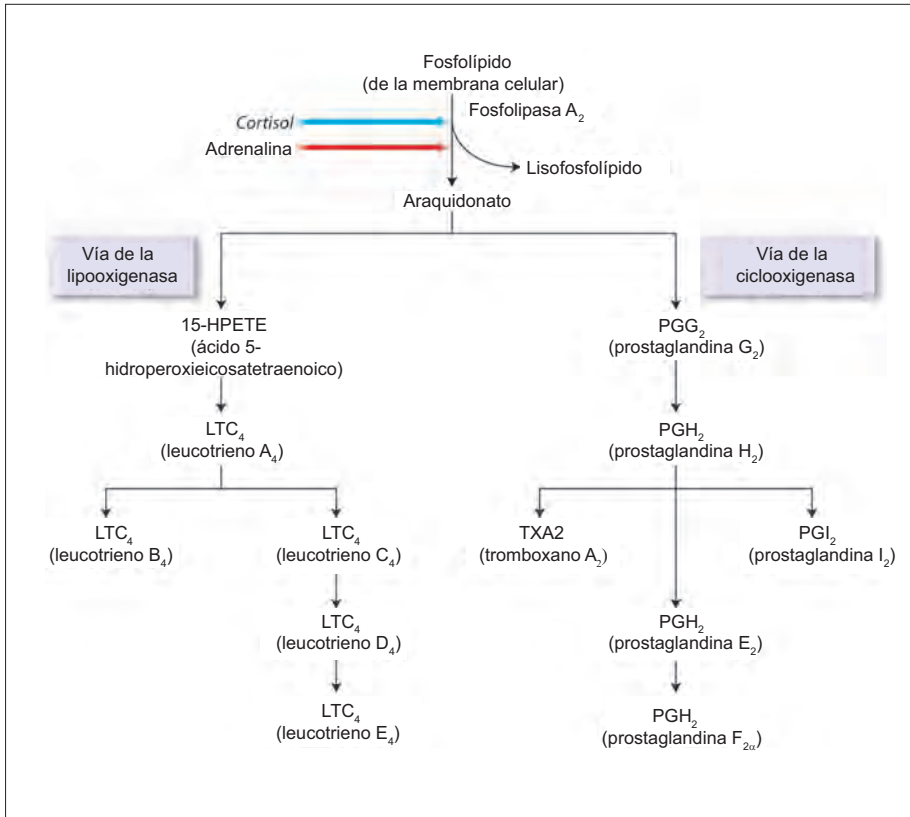


Figura 37-3. Síntesis de prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT) a partir de los fosfolípidos de la membrana. El cortisol (azul) estimula la producción de araquidonato, en tanto la adrenalina (rojo) la inhibe.

feto. En el momento del nacimiento, la síntesis de $PGE_{2\alpha}$ se inhibe por el bloqueo de la ciclooxigenasa, lo que conduce al cierre del conducto arterioso. La $PGF_{2\alpha}$, con efecto vasoconstrictor, genera el vasospasmo de las arterias uterinas que precede a la hemorragia menstrual, participa en la luteólisis e incrementa la intensidad de las contracciones que induce la oxitocina en el miometrio. La prostaglandina también es un inhibidor de la secreción gástrica y estimula la secreción de renina.

Las prostaglandinas son mediadoras importantes de la inflamación; la PGE_2 en granulocitos y macrófagos, la PGD_2 en células cebadas, la PGI_2 (prostaciclina) en las células endoteliales, la PGH_2 y el tromboxano A_2 en las plaquetas, y los leucotrienos en las células cebadas. El tromboxano A_2 que se sintetiza en las plaquetas genera agregación plaquetaria; la PGI_2 que se produce en las células endoteliales inhibe la agregación de las plaquetas. Las prostaglandinas son así importantes para el equilibrio hemostático. Las prostaglandinas que se liberan a partir de los tejidos lesionados actúan sobre nociceptores (receptores de dolor) para generar la hiperalgesia primaria. PGE_2 es mediadora de la fiebre.

Las prostaglandinas sintéticas se utilizan para inducir el parto, cerrar el conducto arterioso permeable en neonatos, reducir la secreción de ácido gástrico y tratar las úlceras pépticas, como vasodilatadoras en la isquemia grave de alguna extremidad y en la hipertensión pulmonar. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) reducen la síntesis de prostaglandinas al inhibir a la PGHS.

Control endocrino

El control paracrino es por definición un control local; participa sobretudo en el ajuste de la perfusión de acuerdo con las necesidades tisulares locales. El control endocrino de la circulación es más centralizado; tiene relación con la regulación refleja (homeostática) de la función del sistema cardiovascular.

Vasodilatadores circulantes

El **péptido intestinal vasoactivo (PIV)** es un vasodilatador circulante, que también actúa como hormona gastrointestinal (véase capítulo 72). Es un transmisor en las fibras vagales no adrenérgicas y no colinérgicas que median la broncodilatación. También es un transmisor en las fibras del nervio esplácnico de la pelvis que se dirige hacia el pene y media la erección del mismo.

El **péptido auricular natriurético (PAN)** es un vasodilatador circulante con varios efectos (véase capítulo 61 en relación con el análisis de su actividad renal), pero cuyo papel fisiológico sistémico preciso no se comprende. Reduce la presión arterial y, en general, sus acciones se oponen a las de la angiotensina II.

Vasoconstrictores circulantes

Sistema renina-angiotensina. La renina es una proteasa que se sintetiza en las células yuxtglomerulares de los riñones. Se libera en respuesta a las catecolaminas circulantes y a la descarga simpática hacia los riñones. La renina cataliza la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I, que a su vez se convierte en angiotensina II (AII). La AII genera vasoconstricción, aumenta la sed y estimula la secreción de aldosterona. El sistema renina-angiotensina desempeña papeles importantes en la regulación de la presión arterial y del volumen de líquido extracelular. Su papel en la función renal se analiza en el capítulo 61.

La **vasopresina (ADH)** es un vasoconstrictor potente, también produce retención renal de agua. Sus acciones renales se analizan en el capítulo 61, y su papel en la regulación de la presión arterial se analiza en el capítulo 38.

Entre las **catecolaminas** se encuentran adrenalina, noradrenalina y dopamina. De éstas, la adrenalina y nora-

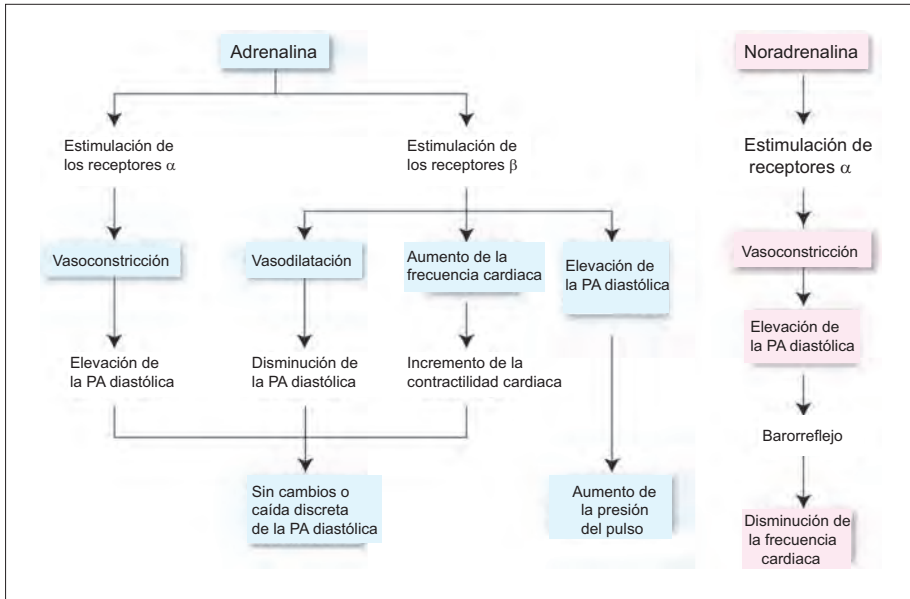


Figura 37-4. Diagrama de flujo de los efectos cardiovasculares de la adrenalina y noradrenalina. PA, presión arterial.

drenalina actúan a través de receptores adrenérgicos α y β , en tanto la dopamina actúa mediante receptores dopaminérgicos independientes. Los receptores α median la excitación de los músculos lisos, los receptores β_1 median la excitación del músculo cardíaco y los receptores β_2 median la inhibición de los músculos lisos. Los efectos cardiovasculares de la adrenalina y noradrenalina se resumen en la figura 37-4 y se comparan en el cuadro 37-1.

La adrenalina estimula tanto los receptores α como β de los vasos sanguíneos. La vasoconstricción de mediación α se anula por completo por efecto de la vasodilatación β . De ahí que la resistencia periférica y presión arterial (PA) diastólica permanezcan sin cambios o se reduzcan en forma discreta. El incremento de mediación β del volumen latido y frecuencia cardíaca genera el aumento del gasto cardíaco

(GC) y elevación de la PA sistólica. La presión del pulso se incrementa.

La noradrenalina tiene un efecto más intenso sobre los receptores α que los β . De aquí que induzca vasoconstricción con incremento de la resistencia periférica y de la PA diastólica. Por efecto de una activación β débil, su estimulación cardíaca directa es insignificante. Más bien, se genera una disminución refleja de la frecuencia cardíaca ante el incremento de la PA diastólica. El GC cae como resultado de la disminución de la frecuencia cardíaca. El volumen latido y presión del pulso permanecen casi iguales.

La noradrenalina circulante tiene poca importancia en comparación con la noradrenalina que se libera a partir de los nervios simpáticos. Cuando se bloquean los adnorreceptores α , la estimulación simpática produce vasodilatación (en vez de la vasoconstricción usual), ya que la noradrenalina que se libera desde las terminales nerviosas sólo actúa sobre los adnorreceptores β .

La función normal de la dopamina en la circulación se desconoce. Sin embargo, sus efectos farmacológicos la convierten en un medicamento importante para el tratamiento del choque circulatorio toda vez que 1) produce vasodilatación renal (lo que previene el cierre renal) al actuar sobre los receptores dopaminérgicos; 2) produce vasoconstricción general (con lo que previene la hipotensión), quizá al estimular la liberación de noradrenalina; y 3) tiene un efecto inotrópico positivo sobre el corazón por efecto de su actividad sobre los receptores adrenérgicos β_1 .

Cuadro 37-1. Diferencias de los efectos cardiovasculares de la adrenalina y noradrenalina

Adrenalina	Noradrenalina
Estimula al corazón a través de los receptores β	Por efecto de una activación β débil, su estimulación cardíaca es insignificante
Por la estimulación tanto de los receptores α como β , la resistencia periférica y presión arterial diastólica permanecen sin cambios o caen en forma discreta	Por efecto de una activación α predominante, la resistencia periférica presión arterial diastólica y aumentan
Ante la estimulación directa del corazón, existe incremento del volumen latido y frecuencia cardíaca	La inhibición refleja de la descarga simpática (debida a la presión arterial diastólica elevada) genera disminución de la frecuencia cardíaca y volumen latido

Modelos generales: comunicaciones

Muchas de las sustancias paracrinas y circulantes que actúan sobre la circulación constituyen ejemplos de comunicación entre células. Estas señales químicas actúan sobre el músculo liso arteriolar para modificar su estado de contracción y con ello calibrar el vaso sanguíneo. En cada caso, existe un receptor (en la membrana o dentro de la célula) que detecta la presencia de la molécula de señalización.

Control nervioso del sistema cardiovascular

Los reflejos cardiovasculares se controlan por medio de centros ubicados en la formación reticular del tallo encefálico. Estos centros del tallo se encuentran bajo el control de los centros hipotalámicos y corticales más altos. Los efectores de los reflejos cardiovasculares son el músculo cardíaco y músculo liso (de los vasos sanguíneos). Los receptores que inician los reflejos cardiovasculares pueden ser mecanorreceptores (que detectan la presión y volumen de la sangre) o quimiorreceptores (que detectan la tensión de los gases y pH sanguíneo). Los arcos eferentes son las fibras autonómicas que se dirigen hacia corazón y vasos sanguíneos. Los arcos aferentes se encuentran contenidos por las fibras glosofaríngeas y vagales.

Control eferente del sistema cardiovascular

Inervación simpática del corazón. Las células nerviosas simpáticas que inervan el corazón se ubican en el cuerno de los segmentos espinales T1 a T5. Todas las estructuras del corazón (nodo sinoauricular [SA], aurículas, nodo auriculoventricular [AV] y ventrículo) reciben inervación simpática. La inervación simpática del lado derecho se distribuye sobretodo hacia el nodo SA; la inervación simpática hacia el lado izquierdo se dirige en especial al nodo AV. Las fibras simpáticas se distribuyen en su mayoría hacia el epicardio.

La descarga simpática tiene cinco efectos sobre el corazón: inotrópico positivo (incremento de la fuerza de la contracción cardíaca con llenado ventricular constante), cronotrópico positivo (incremento de la frecuencia cardíaca), batmotrópico positivo (incremento del automatismo), dromotrópico positivo (incremento de la velocidad de conducción) e inhibición del efecto parasimpático que media el neuropéptido Y.

Inervación simpática de los vasos sanguíneos. Las fibras simpáticas que inervan los vasos sanguíneos se originan a partir de los cuernos intermediolaterales de los segmentos espinales T1 a L2. Inervan los vasos sanguíneos de todos los calibres, excepto los capilares y las vénulas poscapilares, que no cuentan con músculo liso en su pared. Las arteriolas presentan la inervación más densa. Los esfínteres precapilares también se encuentran inervados. La mayor parte de las fibras simpáticas genera vasoconstricción. Recurren a la noradrenalina como su neurotransmisor. Las fibras vasoconstrictoras simpáticas muestran una descarga tónica (es decir, continua). De ahí que la simpatectomía induzca vasodilatación generalizada. Algunas fibras simpáticas producen vasodilatación y constituyen lo que se llama **sistema vasodilatador simpático**. Inervan a las arteriolas que se dirigen a los músculos esqueléticos, y utilizan la acetilcolina y al PIV como neurotransmisores.

Inervación parasimpática del corazón. Las fibras parasimpáticas que inervan el corazón tienen origen en el núcleo ambiguo. Llegan al corazón a través del nervio vago y establecen sinapsis en los ganglios que se ubican dentro del músculo cardíaco. La rama derecha del nervio vago se distribuye sobretodo hacia el nodo SA; la rama izquierda del mismo nervio inerva en especial al nodo AV. Las fibras vagales tienen en su mayoría distribución endocárdica. La estimulación del vago reduce la frecuencia cardíaca (tiene un efecto cronotrópico negativo), pero carece de efecto inotrópico puesto que no inerva a las células contráctiles del miocardio en las aurículas o ventrículos en número suficiente. Si se bloquean los sistemas noradrenérgicos como los colinérgicos, la frecuencia cardíaca se aproxima a 100 latidos/min. Puesto que la frecuencia cardíaca en reposo es de ~72 latidos/min, esto

indica que el tono vagal en reposo en el nodo SA es mayor que el tono simpático.

Inervación parasimpática de los vasos sanguíneos. En su mayor parte, los vasos sanguíneos no cuentan con inervación parasimpática. Algunas fibras vasodilatadoras parasimpáticas se distribuyen hacia regiones craneales y sacras específicas, e inervan los vasos del cerebro, lengua, glándulas salivales, genitales externos, vejiga y recto. No tienen actividad tónica y no participan en los reflejos barorreceptor y quimiorreceptor. En la piel, la vasodilatación activa que se relaciona con estas fibras está mediada por la bradiginina.

Modelos generales: comunicaciones

Los impulsos nerviosos hacia el corazón y la circulación constituyen ejemplos de comunicación entre células, en los que el neurotransmisor específico involucrado induce una respuesta en un tejido que cuenta con el receptor correspondiente.

Centros de control cardiovascular

El **centro simpático espinal** se ubica en el cuerno intermediolateral de los segmentos espinales T1 a L2. Está conformado por dos porciones: el **área presora**, que contiene las células intermediolaterales a partir de las cuales se originan las fibras simpáticas, y el **área depresora**, que se ubica en posición más medial y contiene las células intermediomediales que inhiben al área presora.

El **centro simpático medular** también se nombra **centro vasomotor**. Controla los impulsos de salida del centro simpático espinal. Cuenta con dos porciones: el **área presora**, que se localiza en la región ventrolateral rostral de la médula, e incrementa los impulsos simpáticos espinales eferentes, y el **área depresora**, que se ubica en la región ventrolateral caudal de la médula y reduce los impulsos de salida simpáticos espinales.

El **centro parasimpático medular** da origen a las fibras parasimpáticas del nervio vago, que viajan hacia el corazón. Con frecuencia se llama **centro inhibidor cardíaco** e incluye al núcleo ambiguo.

El **centro autonómico hipotalámico** controla los centros simpáticos y parasimpáticos inferiores. Contiene las áreas presora y depresora. El **área presora**, que también se denomina **área de defensa**, se ubica en la región ventral del hipotálamo, por delante de la rodilla del cuerpo calloso. Se conecta con los centros autonómicos inferiores para incrementar los impulsos simpáticos de salida y reducir el egreso parasimpático. El **área depresora**, que se ubica en la región anterior del hipotálamo, se conecta con los centros autonómicos inferiores para reducir el egreso simpático e incrementar los impulsos de salida parasimpáticos.

El **centro de movimiento subtalámico** desencadena la descarga simpática de manera simultánea al inicio de las actividades motoras. Es posible que sea importante en relación con el aumento de la descarga simpática que se presenta durante el ejercicio.

Efectos cardiovasculares de la respiración

La frecuencia cardíaca muestra oscilaciones discretas sincrónicas al ciclo respiratorio. Durante la inspiración la frecuencia cardíaca aumenta un poco. Durante la espiración, disminuye. La oscilación de la frecuencia cardíaca se denomina **variación sinusal** y se debe en

parte a la llegada de impulsos a partir del centro inspiratorio hasta el núcleo ambiguo. El reflejo de Bainbridge también contribuye: durante la inspiración, la presión venosa central (PVC) se incrementa por una elevación de la presión intraabdominal. El incremento de la PVC da inicio al reflejo de Bainbridge e incrementa la frecuencia cardíaca.

La respiración también se vincula con cambios rítmicos del GC (véase figura 34-6), y por tanto de la presión arterial.

Respuestas químicas y nerviosas ante el ejercicio

El ejercicio se caracteriza por un aumento del GC y una redistribución marcada del flujo sanguíneo a través del organismo, y la magnitud de estos cambios depende del trabajo que se lleva a cabo durante la ejercitación (cuadro 37-2).

Las respuestas iniciales al ejercicio derivan de mecanismos nerviosos a los que activan las señales de inicio de contracción muscular del SNC. El incremento central de la actividad simpática (y la disminución concomitante de la actividad parasimpática) incrementa la frecuencia cardíaca (que eleva de manera directa el GC) y la contractilidad cardíaca (que aumenta el volumen latido y con ello el GC). También se presenta una mayor vasoconstricción en los músculos que no se están ejercitando, y en las circulaciones esplácnica y renal (lo que permite que se disponga de un flujo mayor de sangre a través de los músculos en ejercitación), así como la contracción del músculo liso de las venas (lo que disminuye la distensibilidad venosa e incrementa la PVC).

El aumento de la contracción de los músculos activos (y de la ventilación mayor que acompaña al ejercicio) actúa como una “bomba muscular” que intensifica el retorno venoso y mantiene, e incluso aumenta, el llenado ventricular. Esto contribuye al incremento del GC que se verifica.

Una vez que se está realizando el ejercicio, se presentan respuestas tardías, que ayudan a sostener las acciones cardiovasculares ante el ejercicio. De particular impor-

tancia es la vasodilatación masiva que se produce en los músculos que se ejercitan y se debe a la acumulación local de metabolitos vasodilatadores que trae consigo el aumento de la actividad muscular (incremento del dióxido de carbono, disminución del oxígeno, disminución del pH, aumento del potasio extracelular). También se liberan histamina y cininas, que inducen vasodilatación.

El aumento de la actividad simpática que se genera por vía central también estimula a la médula suprarrenal para liberar adrenalina, que refuerza las acciones simpáticas sobre el corazón y los vasos sanguíneos.

Por último, la vasodilatación masiva en los músculos activos causa una caída de la resistencia periférica total, misma que es mucho más intensa que el incremento de la resistencia en los lechos tisulares en los que se generó vasoconstricción por vía central. Esto haría que la presión arterial cayera, de no ser por la activación del reflejo barorreceptor (véase capítulo 38), que contribuye al aumento del GC y a la vasoconstricción de los lechos tisulares de los músculos que no se están ejercitando.

Estas respuestas presentan gran integración y desencadenan los cambios que se detallan en el cuadro 37-2. El GC aumenta al tiempo que lo hace la intensidad de la ejercitación. Cuando esta última aumenta, también lo hacen el flujo absoluto y el porcentaje del GC que se desvía hacia los músculos que se ejercitan. El aumento del flujo hacia los músculos activos es en gran medida resultado del incremento del GC, no obstante la redistribución del flujo desempeña un papel significativo. Debe observarse que el flujo sanguíneo coronario aumenta al tiempo que el corazón trabaja con más intensidad, lo que produce metabolitos locales que mantienen el flujo requerido para el aporte de oxígeno y nutrientes hacia el músculo cardíaco. El flujo sanguíneo cerebral en esencia no se modifica, lo que refleja los mecanismos de autorregulación poderosos que actúan en este lecho tisular. Por último, debe señalarse que el flujo sanguíneo hacia la piel aumenta con grados bajos de ejercitación, al tiempo que el organismo intenta eliminar el calor que los músculos activos generan (véase capítulo 43). Sin embargo, cuando la ejercitación es máxima, la demanda de flujo sanguíneo hacia los músculos induce la derivación del flujo de la piel hacia aquellas estructuras. En consecuen-

Cuadro 37-2. Distribución del flujo sanguíneo al incrementarse el grado de ejercitación*

	Gasto cardíaco	Músculo esquelético	Coronario	Cerebral	Cutáneo	Esplácnico	Renal	Otros órganos
En reposo								
Flujo (mL/min)	5 000	1 050	200	650	450	1 200	950	500
% GC		21	4	13	9	24	19	10
Ejercicio ligero								
Flujo (mL/min)	8 200	3 854	328	650	1 312	984	820	328
% GC		47	4	8	16	12	10	4
Ejercicio intenso								
Flujo (mL/min)	15 100	10 721	604	650	1 661	453	453	302
% GC		71	4	4	11	3	3	2
Ejercicio máximo								
Flujo (mL/min)	21 550	18 964	862	650	430	215	215	108
% GC		88	4	3	2	1	1	0.5

*Con la ejercitación máxima, 88% del GC se desvía hacia los músculos, el flujo coronario se incrementa en proporción al trabajo realizado y el flujo sanguíneo cerebral se mantiene constante (las cifras que se presentan sólo pretenden ilustrar conceptos importantes y no constituyen datos reales).

Abreviatura: GC, gasto cardíaco.

cia, existe peligro de que ocurra hipertermia con la ejercitación intensa.

Resumen

- El control químico del sistema cardiovascular se ejerce en particular sobre la circulación.
- Las sustancias que se producen a nivel local (paracrinas) actúan sobre los vasos sanguíneos para modificar su estado de constricción (NO, cininas, endotelinas, prostaglandinas).
- Las hormonas (PIV y PAN) que se sintetizan en distintos sitios circulan y generan vasodilatación, en tanto otras (AII, vasopresina, catecolaminas) inducen vasoconstricción.
- El control nervioso del corazón y la circulación se logra por la mediación de las ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo.
- Los centros que participan en el control nervioso se ubican en los niveles espinal, medular e hipotalámico.
- Los cambios de la función cardíaca y circulatoria durante el ejercicio se encuentran mediados por mecanismos de control nerviosos y químicos integrados.

Aplicación del conocimiento

37-1. La Sra. Daniels refiere que incluso la actividad modesta (ejercicio) le genera disnea. ¿Qué cambios deben ocurrir en su sistema cardiovascular cuando ella se ejercita? ¿Cómo puede explicarse su disnea?

37-2. La digoxina es un medicamento que inhibe a la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ de la membrana de las células cardíacas. De esta manera, genera acumulación de Na^+ en las células cardíacas. ¿Qué efecto tendrá esto sobre la función de las células ventriculares? ¿Cómo podría mejorar esto la condición de la Sra. Daniels? Explique sus respuestas.

38 Regulación de la presión sanguínea

Cada tejido y órgano del organismo debe recibir el oxígeno y los nutrientes que requiere para mantener su metabolismo basal y llevar a cabo sus funciones. Esto quiere decir que todo el tiempo debe recibir el flujo sanguíneo que necesita. De esta manera, el GC, el volumen sanguíneo que se bombea cada minuto, debe distribuirse entre todos los tejidos y órganos de manera apropiada.

El sistema cardiovascular logra esta tarea por una vía que depende de dos mecanismos. En primer lugar, la presión arterial (la presión arterial media PAM) se encuentra regulada, y se mantiene más o menos constante ante todas las alteraciones internas y externas por medio de distintos reflejos. En segundo lugar, la resistencia al flujo hacia cada tejido u órgano se determina a partir de la actividad metabólica local. En tanto pueda mantenerse una presión arterial constante, los cambios locales en los lechos tisulares específicos permiten distribuir el GC en forma apropiada con base en la función.

Modelos generales: homeostasis

La regulación de la presión arterial se logra por medio un sistema de retroalimentación negativa que está constituido por todos los componentes de los sistemas que se describen en el capítulo 4: un sensor (barorreceptor), un punto central en el cual pueden compararse la presión deseada y la presión existente, y una serie de controladores, que generan señales nerviosas para determinar el comportamiento de los componentes del sistema cardiovascular que determinan la presión arterial.

Presión arterial

La presión arterial máxima que se alcanza durante cada ciclo cardíaco se llama **presión arterial sistólica (PAS)**, en tanto la presión mínima que se registra durante la diástole se denomina **presión arterial diastólica (PAD)**. Cuando se toma un registro a partir de la arteria braquial en un adulto joven que se encuentra en posición sedente o supina, la PAS es de ~120 mm Hg, y la PAD es de ~80 mm Hg. La diferencia entre las presiones sistólica y diastólica se nombra **presión de pulso (PP)**. De ordinario es de ~40 mm Hg (120 a 80 mm Hg).

La **presión arterial media (PAM)** es la presión promedio durante el ciclo cardíaco. Puede calcularse al cuantificar el área bajo una curva de presión durante un ciclo cardíaco, y dividirla por su duración. Puesto que la sístole es más corta que la diástole se da más importancia a la PAD para el cálculo de la PAM, que por tanto es un poco menor que el promedio simple de las presiones sistólica y diastólica. Como aproximación, la presión media se calcula en proporción 2:1 en favor de la PAD. De esta manera, puede obtenerse un valor aproximado de la PAM si se utiliza la ecuación.

$$PAM \cong PAD + 1/3 PP \quad (38.1)$$

Por ejemplo, si la PAS es de 120 mm Hg y la PAD de 90 mm Hg, la PAM es de 100 mm Hg (y no 105 mm Hg, que es la media aritmética).

Sin embargo debe observarse que este cálculo sólo es una aproximación correcta si la duración de la sístole y diástole son normales; existen condiciones en las que estas duraciones se modifican, y por tanto la fórmula provee un cálculo erróneo de la PAM.

Determinantes de la presión arterial

La presión arterial es el producto del gasto cardíaco (GC) y la resistencia vascular periférica total (resistencia periférica, en breve).

$$\text{Presión arterial media} = \text{gasto cardíaco} \times \text{resistencia periférica} \quad (38.2)$$

Si el GC se expresa como producto del volumen latido y frecuencia cardíaca, la fórmula para la presión arterial puede expresarse como obtenida a partir de tres variables (el triple producto):

$$\text{Presión arterial media} = \text{volumen latido} \times \text{frecuencia cardíaca} \times \text{resistencia periférica} \quad (38.3)$$

La presión arterial se modifica así ante las condiciones que afecten a cualesquiera de estos factores. Sin embargo, cualquier inferencia que se haga a partir de esta fórmula también debe tomar en consideración la interdependencia de los tres factores. Por ejemplo, un incremento de la resistencia periférica reduce el volumen latido (al aumentar la poscarga que enfrenta el corazón) y la frecuencia cardíaca (a través del reflejo barorreceptor). Incluso entonces, una elevación de la resistencia periférica aumenta la PAM. Se incrementa en mayor grado la PAD que la PAS.

El aumento del volumen latido eleva tanto la PP como la PAS. El incremento de la PAD es menos marcado. La PAS también guarda relación con la distensibilidad de las grandes arterias. Para un mismo GC, la PAS es mayor si la distensibilidad arterial es limitada (si los vasos son más rígidos), como en los pacientes ancianos con arterias ateroscleróticas.

Si la frecuencia cardíaca alcanza niveles muy altos, puede presentarse reducción del volumen latido por efecto de la disminución del llenado diastólico del corazón. Después de algunos segundos de una taquicardia de este tipo, el GC cae y también lo hace la presión arterial.

Regulación homeostática de la presión arterial

Los distintos mecanismos que mantienen una presión sanguínea casi constante en el organismo pueden clasificarse en los que actúan a corto, mediano y largo plazo (cuadro 38-1). Los mecanismos reguladores a corto plazo ajustan la

Cuadro 38-1. Mecanismos de regulación de la presión sanguínea

Mecanismos a corto plazo
Reflejo barorreceptor
Reflejo quimiorreceptor
Respuesta isquémica del SNC
Mecanismos a mediano plazo
Mecanismo renina-angiotensina
Tensión-relajación
Mecanismo de desplazamiento del líquido capilar
Mecanismos a largo plazo
Diuresis por presión y natriuresis

Abreviatura: SNC, sistema nervioso central.

función del corazón y circulación para mantener una presión arterial constante de un minuto a otro. Los mecanismos a mediano y largo plazo generan una modificación del volumen sanguíneo, un proceso que es en sí mismo lento y que a su vez corrige la presión arterial. El mecanismo a través del cual una modificación del volumen sanguíneo modifica la presión arterial se presenta en la figura 38-1.

Debe señalarse que un aumento del volumen sanguíneo no eleva por sí mismo la presión arterial de manera proporcional. Cualquier volumen adicional de sangre se distribuye en su mayor parte en el reservorio venoso, y sólo una parte se aloja en el sistema arterial; esto es consecuencia de la distensibilidad mayor del compartimiento venoso. Como se muestra en la figura 38-1, es el incremento del GC, que

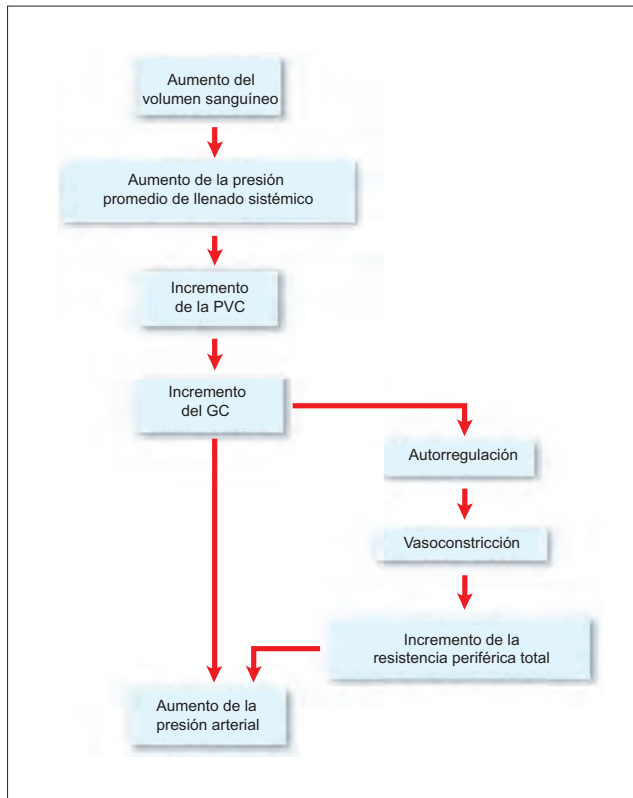


Figura 38-1. Secuencia de eventos a través de los cuales el aumento del volumen sanguíneo desencadena una elevación de la presión arterial. PVC, presión venosa central.

ocurre de manera secundaria al aumento del volumen, el que genera el aumento de la presión arterial.

Mecanismos a corto plazo

Todos los mecanismos reguladores homeostáticos requieren la presencia de sensores (receptores) para cuantificar el parámetro que ha de regularse.

Receptores cardiovasculares. Los mecanorreceptores del sistema cardiovascular son receptores de estiramiento, que aportan información respecto de la presión sanguínea (barorreceptores) o el volumen de sangre (receptores de volumen). También existen quimiorreceptores ubicados en los cuerpos carotídeo y aórtico (figura 38-2). Éstos se analizan junto con el control químico de la ventilación pulmonar (véase capítulo 50, quimiorreceptores periféricos), y su papel en la regulación de la presión arterial se discute en el contexto del choque circulatorio, más adelante en este capítulo.

Todas las aferentes periféricas que derivan de los barorreceptores y quimiorreceptores terminan en el núcleo del tracto solitario (NTS). Las aferentes liberan el neurotransmisor excitatorio glutamato. Las células del NTS, a su vez, envían la información hacia otros centros que controlan los impulsos eferentes parasimpáticos y simpáticos.

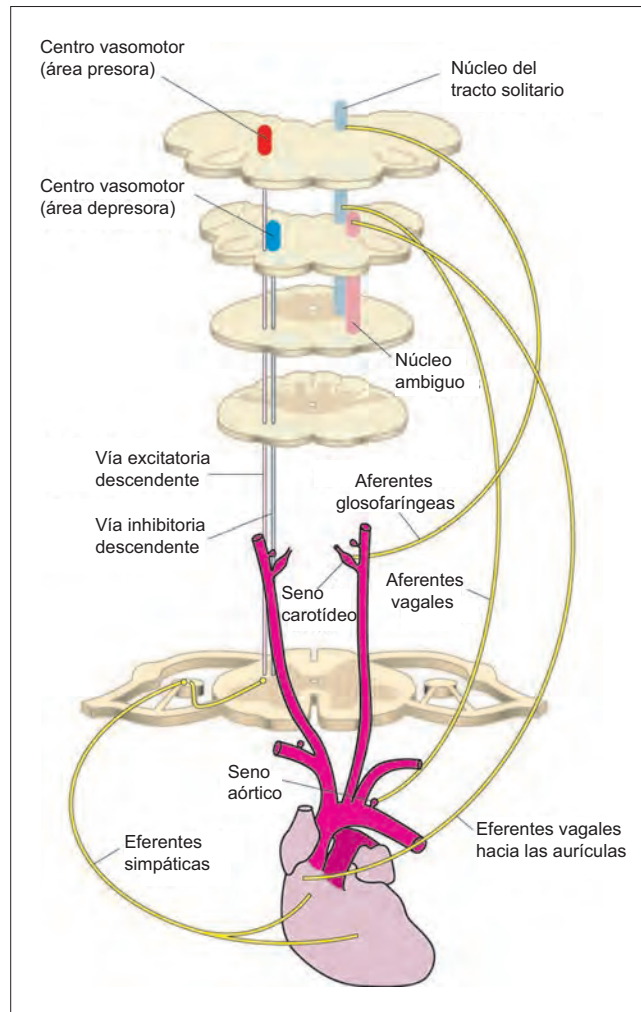


Figura 38-2. Aferentes, eferentes y centros que participan en el reflejo barorreceptor. Las interconexiones de los centros se muestran en la figura 38-3.

Los **barorreceptores** son terminales nerviosas ensortijadas que se ubican en la adventicia de las arterias carótida y aorta, en sitios especializados. Los **barorreceptores carotídeos** se encuentran en una pequeña dilatación de la arteria carótida interna (el seno carotídeo), que se localiza justo por arriba de la bifurcación de la carótida común. La estructura se encuentra inervada por el nervio del seno, que es una rama del glosofaríngeo. Los **barorreceptores aórticos** se localizan en la región transversa del arco aórtico, en adyacencia a la raíz de la arteria subclavia izquierda. Esta zona se encuentra inervada por los nervios aórtico izquierdo (principal) y aórtico derecho, que se unen a la rama laríngea superior del nervio vago. Los nervios del seno (que provienen de los senos carotídeos) y las fibras del vago (que derivan del arco aórtico) se llaman en conjunto **nervios amortiguadores**, puesto que son las vías aferentes de los reflejos cardiovasculares que atenúan los cambios abruptos de la presión arterial.

Los barorreceptores presentan actividad tónica por encima de una PAM de ~40 a 50 mm Hg, y alcanzan su tasa máxima de disparo a los ~200 mm Hg. Su velocidad de disparo de potenciales de acción se incrementa al tiempo que la presión aumenta, y disminuye cuando la presión cae. Son más sensibles a los cambios de la presión cercanos a 100 mm Hg (punto de referencia para el sistema cardiovascular).

Los **receptores de volumen** se ubican en las regiones de baja presión de la circulación, como en las paredes de las aurículas derecha e izquierda en el sitio de desembocadura de las venas cava superior e inferior, así como de las venas y arterias pulmonares. De manera colectiva se denominan receptores cardiopulmonares. El efecto inmediato de un aumento del volumen sanguíneo es una elevación de la presión venosa central (PVC) (figura 38-1). El aumento de la PVC estira la pared de la aurícula y a los receptores de volumen que contiene.

Los receptores de presión y volumen tienen estructuras y funciones similares: su ubicación es la que determina si detectan la presión arterial o el volumen sanguíneo. Un receptor de estiramiento que se ubica en la región de alta presión, distensibilidad baja y volumen bajo del seno carotídeo funge como barorreceptor. El mismo receptor de estiramiento en la zona de baja presión, distensibilidad alta y volumen alto del lado derecho del corazón o la circulación se desempeña como un receptor de volumen.

Reflejos cardiovasculares

Reflejo barorreceptor. Con una presión arterial normal, las fibras aferentes en los nervios amortiguadores descargan un bajo índice. Cuando la presión dentro del seno carotídeo o el arco aórtico aumenta, la tasa de disparo se incrementa. Esta tasa de descarga alcanza una meseta a los 150 mm Hg. Cuando la presión cae, la tasa de disparo disminuye y se anula cuando la presión arterial alcanza los 30 mm Hg. Los receptores carotídeos responden tanto a la presión media como a la PP. De esta manera, la descarga de los barorreceptores se incrementa si la presión media se eleva, en tanto la PP permanece sin cambios, o si la PP aumenta mientras que la presión media no se modifica.

En cualquier situación en que la presión arterial cambia con rapidez, el reflejo barorreceptor genera con velocidad un cambio compensatorio (a través de un sistema de retroalimentación negativa), que corrige la modificación inicial de la presión arterial. El reflejo barorreceptor impide las fluctuaciones erráticas de la presión arterial. En ausencia del reflejo, la presión arterial fluctuaría de manera incontrolable durante los cambios posturales o emocionales, o con la maniobra de Valsalva que se genera con la defecación y la tos.

El reflejo barorreceptor falla si la alteración de la presión es lenta y sostenida. Esto se debe a un reajuste del barorreceptor, que se reestablece para identificar una presión arterial “en reposo” diferente. El reflejo barorreceptor reajustado intenta mantener la presión arterial en ese nuevo nivel. El reajuste es reversible. Por la existencia del reajuste del barorreceptor, este reflejo no puede contribuir a la regulación de la presión arterial a largo plazo. En la hipertensión crónica, por ejemplo, el reflejo barorreceptor se reestablece a una presión arterial más alta, como por ejemplo 110 mm Hg. Cualquier cambio rápido de la presión arterial a partir de este punto de referencia se reajusta hasta 110 mm Hg a través del reflejo barorreceptor.

Los distintos centros de control cardiovascular descargan de manera coordinada. La señal que generan puede corresponder a la estimulación simpática con inhibición parasimpática, o la estimulación parasimpática con inhibición simpática.

Por ejemplo, cuando disminuye la frecuencia de disparo del barorreceptor (reducción de la presión), los impulsos simpáticos de salida aumentan. En esta respuesta se encuentran involucradas estructuras múltiples (figura 38-3): las células del NTS que reciben las señales de entrada del barorreceptor 1) estimulan las células intermediomediales (IMM) e inhiben las intermediolaterales (IML), 2) estimulan al área depresora del centro vasomotor (CVM) e inhiben al área depresora del CVM, 3) estimulan al área depresora hipotalámica e inhiben al área presora, y 4) estimulan al núcleo ambiguo.

De esta manera, el reflejo barorreceptor (figura 38-4) regula la PAM al modificar el disparo de la inervación simpática y parasimpática del corazón y vasos sanguíneos. Así, en caso de que exista algún trastorno que genere disminución de la presión, los cambios de la actividad simpática y parasimpática inducen un incremento de la frecuencia cardíaca. Esto tiende a aumentar el GC. Sin embargo, el aumento del GC disminuye la PVC y por tanto el llenado del ventrículo derecho. El volumen latido disminuye un poco, pero no demasiado, puesto que la intensificación de la estimulación simpática de los ventrículos favorece la contractilidad del corazón. El aumento de la actividad simpática también eleva la resistencia periférica. Al aumentar el GC y la resistencia periférica, la PAM recupera su nivel original.

El reflejo barorreceptor puede inducirse en un animal de laboratorio, como un perro, mediante la perfusión bilateral del seno carotídeo o a partir del pinzamiento bilateral de las arterias carótidas en un punto distal al seno carotídeo. Como se mencionó, el reflejo carotídeo desencadena la reducción de la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria. Sin embargo, la caída de la presión arterial se detecta por medio de los barorreceptores aórticos, que restauran en forma parcial la presión arterial y frecuencia cardíaca. De esta manera, los efectos reflejos de la estimulación del barorreceptor carotídeo se exageran con la vagotomía, que elimina los efectos de amortiguamiento de los barorreceptores aórticos.

En el humano, el reflejo barorreceptor puede inducirse mediante la aplicación de presión sobre el seno carotídeo, y a través de las maniobras de Valsalva y de Müller. El incremento reflejo de la descarga vagal durante el reflejo barorreceptor cuenta con valor terapéutico para el control de la taquicardia supraventricular; de esta manera, en algunas ocasiones se estimula el reflejo mediante el **masaje carotídeo**—la aplicación de presión sobre la región del cuello que

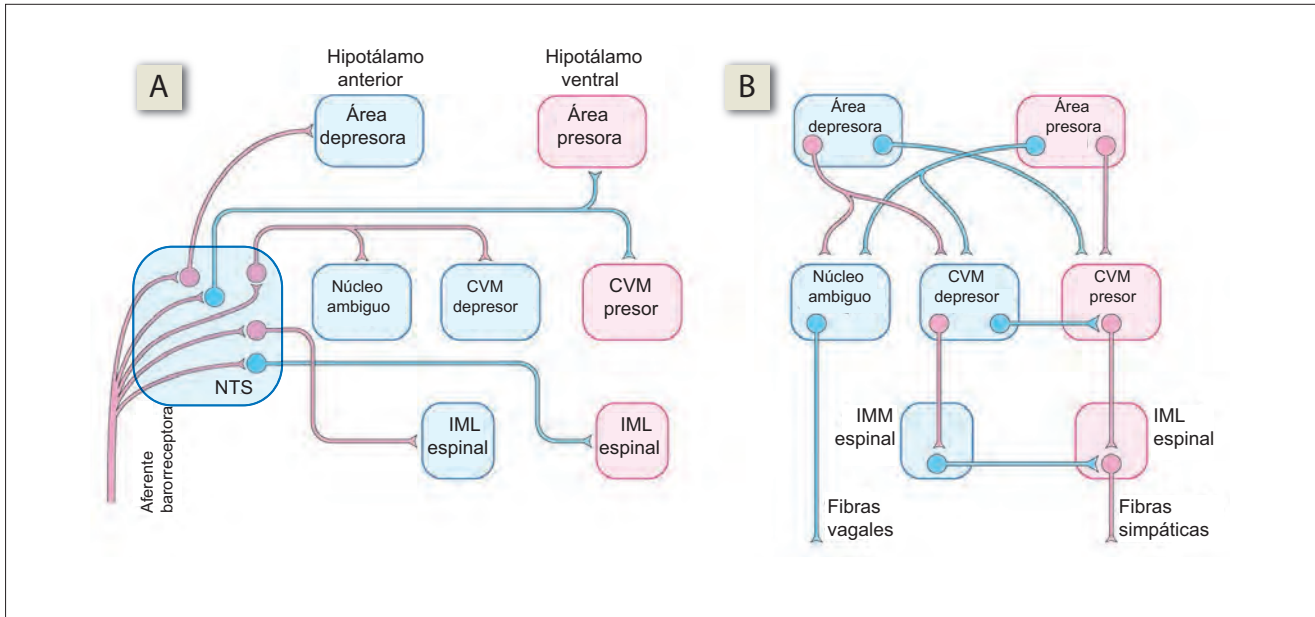


Figura 38-3. A) Conexiones centrales de las aferentes barorreceptoras. B) Interconexiones de los centros de control hipotalámico, tallo cerebral y espinales del sistema cardiovascular. Rojo: excitación; azul: inhibición. IML, intermedilateral; IMM, intermedial; NTS, núcleo del tracto solitario; CVM, centro vasomotor.

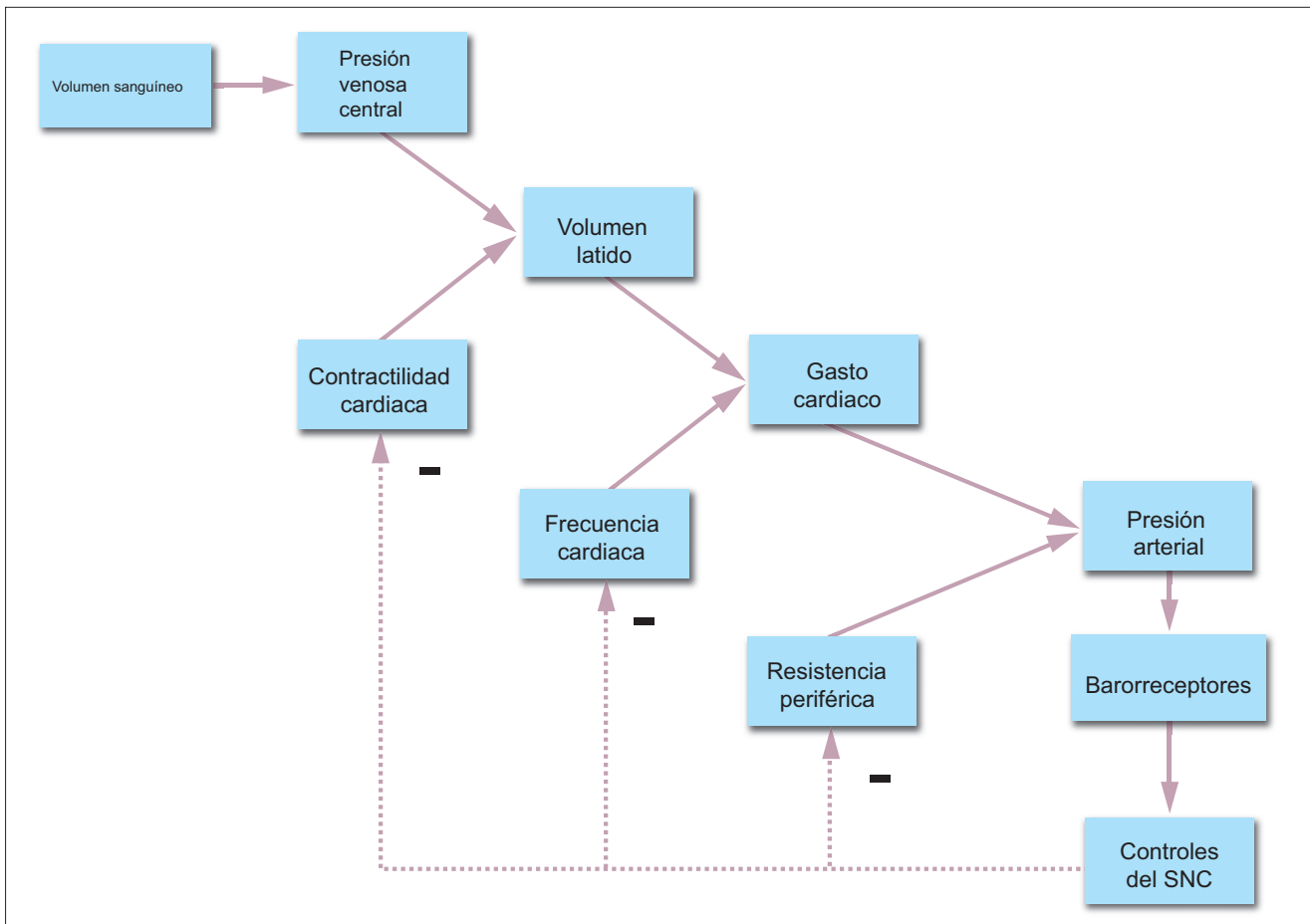


Figura 38-4. Reflejo barorreceptor. Las líneas continuas representan las interacciones físicas entre las variables. Las líneas punteadas corresponden a las conexiones nerviosas. Se trata de un sistema de retroalimentación negativa que regula (mantiene más o menos constante) la presión arterial media. SNC, sistema nervioso central.

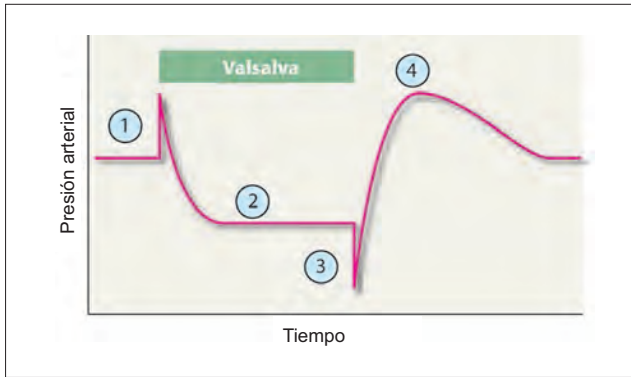


Figura 38-5. Cambios de la presión arterial durante la maniobra de Valsalva.

se sobrepone al seno carotídeo. El reflejo también se activa al vestir ropa con cuello ajustado que ejerce presión sobre el seno carotídeo, lo que provoca hipotensión refleja y desmayo (síncope carotídeo).

En la **maniobra de Valsalva**, una espiración forzada que se ejerce contra la glotis cerrada, desencadena un incremento intenso de la presión intratorácica. La maniobra facilita la defecación y el parto, también se relaciona con una elevación aguda de la presión intraabdominal secundaria a la contracción de los músculos del abdomen. La elevación de la presión intratorácica durante la maniobra de Valsalva (+40 mm Hg o más) causa una serie de cambios del GC y la presión arterial, que pueden distribuirse en cuatro fases (figura 38-5).

En la **fase 1**, la presión arterial se incrementa de manera transitoria al tiempo que el aumento de la presión intratorácica comprime la aorta. La **fase 2** consiste en una caída de la PAD y de la PP debido a que la presión intratorácica alta impide el llenado diastólico adecuado del corazón. La caída de la presión arterial desencadena la respuesta barorrefleja, que incrementa la frecuencia cardíaca en forma discreta, pero no es capaz de incrementar el GC en ausencia de un llenado diastólico adecuado. Así, la presión arterial permanece baja. La **fase 3** tiene lugar entre 1 y 2 seg después de la liberación del esfuerzo y consiste en una reducción transitoria de la presión arterial. Se trata de la reversión de la fase 1, debida a la liberación de la presión que comprime la aorta. En la **fase 4**, la presión sistólica y la PAM aumentan por arriba del nivel en reposo en el transcurso de 10 seg, y recuperan su valor de referencia en 1 a 2 min. La elevación de la presión arterial sobre su nivel de referencia se debe a la persistencia de la vasoconstricción que se desencadena durante la fase 2.

En la maniobra de Müller –una inspiración forzada contra la glotis cerrada– ocurren justo los cambios supuestos.

Una situación frecuente en la cual se activa el reflejo barorreceptor es durante la estasis venosa. La acumulación venosa de la sangre se presenta cuando la postura cambia de la supina a la erecta, o cuando el organismo se expone a una Gz+ alta (figura 38-6). Esto desencadena una serie de respuestas que se resumen en el cuadro 38-2.

El **reflejo de Bainbridge** aumenta la frecuencia cardíaca cuando la presión en la aurícula derecha aumenta por encima de lo normal. El incremento de la PVC excita a las aferentes vagales en la pared auricular y estimula de manera refleja la descarga simpática. El aumento de la frecuencia cardíaca reduce el tiempo de llenado diastólico de los ventrículos, y limita la elevación del volumen latido que de otra

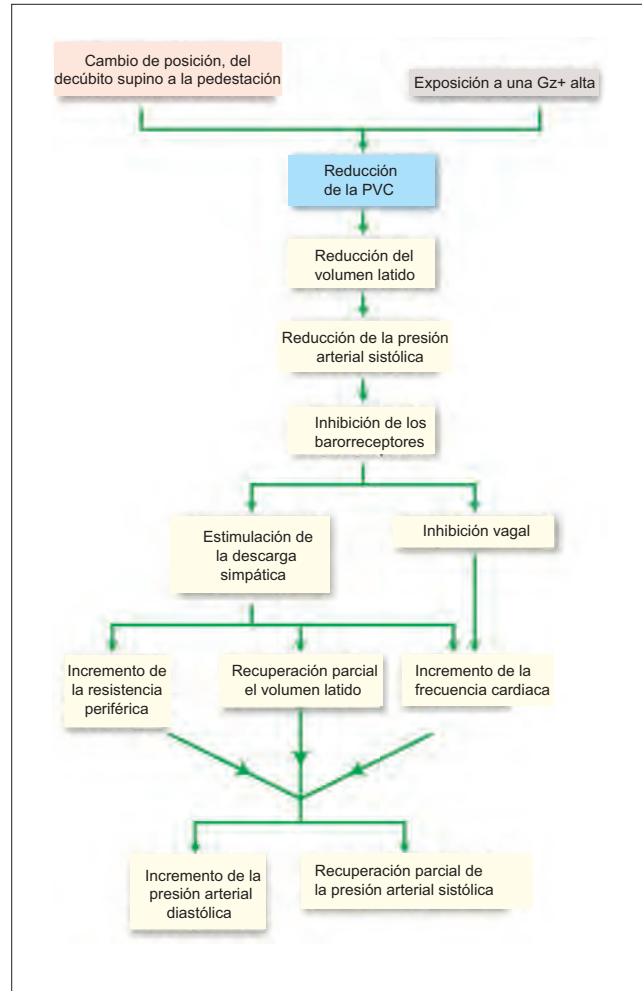


Figura 38-6. Diagrama de flujo que muestra los cambios de la presión arterial tras cambiar de la posición en decúbito supino a la sedestación, o tras la exposición a una Gz+ intensa. Estas maniobras producen expansión del compartimento venoso por debajo del nivel del corazón (estasis venosa). PVC, presión venosa central.

Cuadro 38-2 Respuestas cardiovasculares ante la estasis venosa que genera el reflejo barorreceptor

Presión venosa central	Reducción
Resistencia periférica total	Aumento
Volumen latido	Reducción
Gasto cardíaco	Reducción. Por efecto del aumento de la frecuencia cardíaca, la reducción del GC es menos intensa que la del volumen latido
Presión arterial sistólica	Reducción discreta debida a la disminución del volumen latido, que permanece sin corrección por efecto de la descarga simpática refleja
Presión arterial diastólica	Aumento discreto ante el incremento de la resistencia periférica
Presión de pulso	Reducción
Presión arterial media	Casi sin cambios

manera se presentaría por efecto del incremento de la presión en la aurícula derecha. A pesar de esto, lo contrario no ocurre: la frecuencia cardíaca aumenta incluso cuando la PVC cae. Con una PVC baja, el GC y la presión arterial disminuyen, y desencadenan el reflejo barorreceptor, que supera a un reflejo de Bainbridge débil (figura 38-7).

Los receptores auriculares que desencadenan el reflejo de Bainbridge son sensores de volumen. Además del reflejo de Bainbridge, los receptores auriculares de volumen desencadenan vasodilatación renal refleja, inhibición de la secreción de la hormona antidiurética (ADH) a partir de la hipófisis posterior, y la liberación del péptido auricular natriurético (PAN).

Reflejo quimiorreceptor. La estimulación hipóxica de los quimiorreceptores incrementa la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria (figura 38-8). En condiciones experimentales en las cuales se bloquean los efectos respiratorios, existe aumento de la presión arterial, pero disminución de la frecuencia cardíaca (véase más adelante). La importancia del reflejo quimiorreceptor se analiza en el capítulo 50.

El reflejo quimiorreceptor puede estimularse con fines experimentales mediante la perfusión del seno carotídeo con una solución que contenga 5% de oxígeno. Como se mencionó, los efectos del reflejo serían el incremento de la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria. Sin embargo, el sujeto, se anestesia hasta el punto en el que se inhibe al centro respiratorio y se le mantiene con vida mediante ventilación artificial, la frecuencia cardíaca disminuye en vez de aumentar. La razón se explica a continuación. Las aferentes de los quimiorreceptores 1) estimulan al área presora vasomotora y generan un aumento de la presión arterial; 2) estimulan al núcleo ambiguo e inducen una disminución de la frecuencia cardíaca; y 3) estimulan al centro respiratorio y generan un aumento de la frecuencia respiratoria. El centro respiratorio estimulado también inhibe al núcleo ambiguo y por tanto aumenta la frecuencia cardíaca. Esta elevación de la frecuencia cardíaca no se observa si el centro respiratorio se mantiene inhibido por efecto de la anestesia. Es probable que el centro respiratorio no

inhiba de manera directa al núcleo ambiguo, pero podría estar bloqueando (controlando) los impulsos excitatorios que viajan desde el NTS hasta el núcleo ambiguo.

Los efectos de la estimulación de las aferentes de los quimiorreceptores (aumento de presión arterial, frecuencia cardíaca respiratoria) son justo los efectos opuestos a la estimulación barorreceptora (disminución de la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria). De ahí que la estimulación del nervio del seno carotídeo, que contiene tanto a aferentes quimiorreceptoras como barorreceptoras genere la anulación de todos los efectos. Por otra parte, el pinzamiento proximal de la carótida común induce una combinación de estimulación quimiorreceptora (por efecto de la disminución de la perfusión de los cuerpos carotídeos) e inhibición barorreceptora (dada la disminución de la presión en el seno carotídeo). El resultado es la estimulación intensa de la presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.

Presión arterial durante el ejercicio

Que la presión arterial se incremente o reduzca durante la ejercitación, depende del tipo de ejercicio. Si implica contracciones y relajaciones rítmicas (como en el caso del remo), se llama **ejercicio dinámico**. Si el ejercicio implica la realización de contracciones isométricas intensas y sostenidas (como el levantamiento de pesas), se denomina **ejercicio estático**.

En el **ejercicio dinámico** existe dilatación intensa del lecho capilar por efecto de la autorregulación metabólica, que conduce a un aumento del GC (véase figura 34-4). La PAD cae en forma discreta puesto si bien se incrementa el GC en gran proporción, existe una reducción marcada de la resistencia periférica. La PP se incrementa por el aumento del volumen latido. La presión sistólica se eleva, y también lo hace la PAM.

En el **ejercicio estático** los capilares musculares se comprimen ante la acción de los músculos que se contraen; de esta manera, se observa una elevación marcada de la resis-

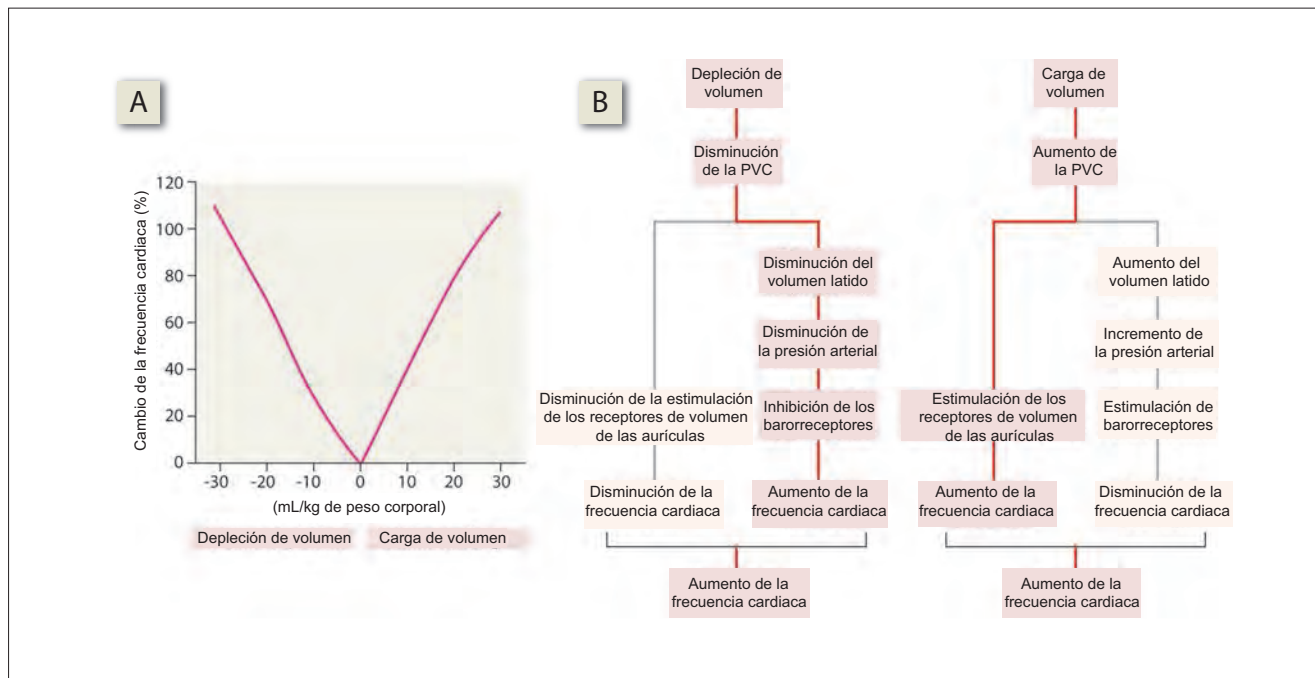


Figura 38-7. A) Cambios de la frecuencia cardíaca en respuesta a la depleción de volumen y a la carga de volumen en la circulación. B) Mecanismos reflejos que median la respuesta trifásica de la frecuencia cardíaca a la depleción y a la carga de volumen. PVC, presión venosa central.

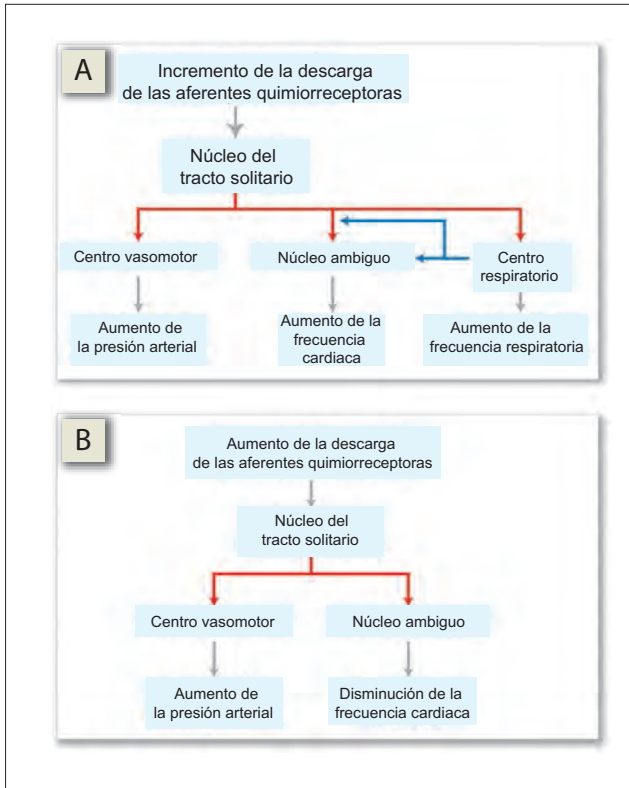


Figura 38-8. A) Reflejo quimiorreceptor que incrementa la frecuencia cardíaca, por la inhibición que ejerce el centro respiratorio estimulado sobre el núcleo ambiguo. B) El reflejo quimiorreceptor disminuye la frecuencia cardíaca si se impide su acción sobre el centro respiratorio.

tencia periférica. El volumen latido disminuye por la combinación del aumento de la poscarga (incremento de la resistencia periférica) y la disminución de la precarga (reducción de la PVC). La PAD se eleva a consecuencia del aumento de la resistencia periférica, pero la PP disminuye como resultado de la reducción del volumen latido. La PAM aumenta en forma intensa y puede alcanzar hasta 400 mm Hg en el caso de levantar grandes pesos. Los ejercicios estáticos no pueden mantenerse más que algunos segundos ya que el aporte sanguíneo hacia los músculos cesa por completo ante la compresión capilar.

Mecanismos a mediano plazo

Los **mecanismos con renina y angiotensina** se analizan en el capítulo 61; se mencionan aquí en forma breve (figura 38-9). Una caída de la presión arterial genera un incremento reflejo de la descarga simpática. La descarga simpática hacia los riñones induce la liberación de gránulos de renina. La renina cataliza la formación de la angiotensina I, que se convierte entonces en angiotensina II por la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La angiotensina II es una vasoconstrictora potente que ayuda a restaurar la presión arterial al incrementar la resistencia periférica. La angiotensina II también induce un incremento del volumen sanguíneo al aumentar la sed y estimular la secreción de aldosterona. Así, eleva el GC, lo que ayuda a restaurar la presión arterial.

Mecanismo de desplazamiento del líquido capilar. Cuando la presión arterial aumenta, también lo hace la presión hidrostática capilar, que genera un mayor trasudado a ese nivel. El resultado es que el volumen sanguíneo disminuye y la presión arterial cae.

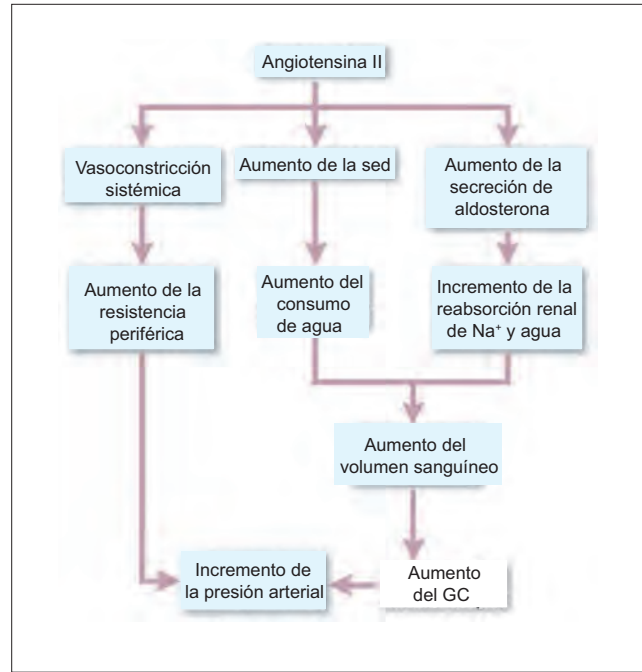


Figura 38-9. Efectos de la angiotensina sobre la presión arterial.

Mecanismo tensión-relajación. Cuando existe un aumento sostenido de la presión arterial, los músculos lisos arterial y arteriolar ceden ante la presión de distensión sostenida (véase capítulo 18, mecanismo de contracción del músculo liso en la subsección sobre plasticidad), que desencadena la dilatación de esos vasos. La vasodilatación reduce la presión arterial.

Mecanismo a largo plazo

El mecanismo a largo plazo corrige la presión arterial al producir los cambios correspondientes en el volumen sanguíneo mediante la diuresis y natriuresis (figura 38-10). De hecho, es semejante al mecanismo de desplazamiento del líquido capilar, excepto porque sólo los capilares glomerulares participan en el proceso.

Papel de los electrolitos en la regulación del volumen sanguíneo. El incremento del volumen sanguíneo que genera la retención de agua se corrige con rapidez puesto que desencadena cambios tanto del volumen como de la osmolaridad del plasma (véase figura 57-3), lo que estimula a los receptores de volumen y a los osmorreceptores. Esto trae consigo una supresión intensa del mecanismo sed-ADH, que tiene como consecuencia una diuresis rápida y la recuperación del volumen sanguíneo. Si el consumo excesivo de agua se acompaña de un ingreso excesivo de sales, el volumen sanguíneo aumenta, pero se mantiene la isoosmolaridad. En esta situación, no existe estimulación a los osmorreceptores y sólo los receptores de volumen desencadenan la supresión del mecanismo sed-ADH. A pesar de esto, puesto que los receptores de estiramiento se asemejan a los barorreceptores, los receptores de volumen se reajustan a un nivel más alto cuando el incremento de la presión arterial es lento y sostenido. De ahí que un aumento del consumo de sodio (Na⁺) o una disminución de su egreso puedan generar un incremento sostenido del volumen sanguíneo.

La **natriuresis por presión** hace referencia a los cambios del gasto urinario de Na⁺ en respuesta a las modificaciones de la presión arterial. Para mantener una presión arterial constante, la natriuresis debe equilibrarse con un ingreso

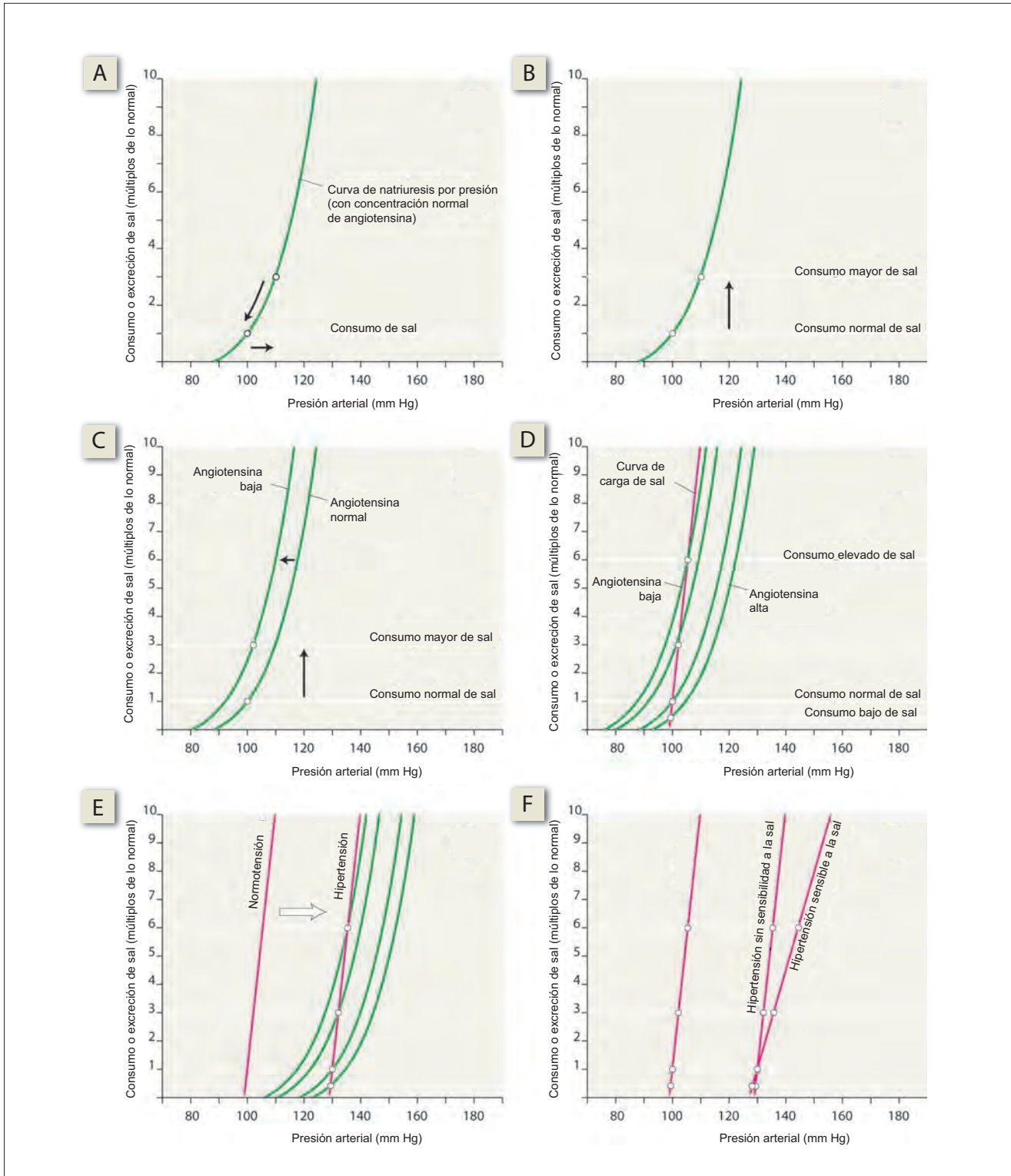


Figura 38-10. Curva de natriuresis por presión. **A)** Si la presión arterial aumenta, la excreción de sodio se incrementa con ella y reduce el volumen sanguíneo para restaurar la presión arterial. **B)** Si el consumo de sal se incrementa, el volumen sanguíneo aumenta a la par y eleva la presión arterial. En individuos sanos esto no ocurre. **C)** El aumento del consumo de sal no incrementa la presión arterial (a diferencia de lo que ocurre en la figura 42-10B) por efecto de la disminución compensadora de la síntesis de angiotensina. **D)** Curva de carga de sal. Se obtiene mediante el aumento del consumo de sal y el registro de la presión arterial que resulta. Por efecto de los cambios compensatorios en la síntesis de angiotensina, la curva de carga de sal muestra gran inclinación. **E)** Hipertensión que se genera a partir de un desplazamiento a la derecha de la curva de carga de sal. Compárese con la figura 42-10D. **F)** La curva de carga de sal es menos empinada en los pacientes con hipertensión sensible a la sal. De esa manera, ante un incremento idéntico del consumo de sal el aumento de la presión arterial es mayor en estos últimos pacientes.

equivalente de Na^+ . Si la presión arterial aumenta, lo hacen el gasto urinario y el gasto de Na^+ . La natriuresis y diuresis reducen el volumen sanguíneo y la presión arterial, hasta que el gasto de Na^+ se equilibra de nuevo con su consumo (figura 38-10A). En otras palabras, la presión arterial no puede aumentar en tanto el consumo de Na^+ permanece sin cambios. Si, por otra parte, el consumo de Na^+ aumenta, la presión arterial lo hace y la natriuresis se intensifica hasta que iguala el consumo de Na^+ . En el proceso se alcanza un equilibrio nuevo, en el que la presión arterial se determina a partir del grado de consumo de Na^+ (figura 38-10B).

No obstante, la presión arterial no aumenta cada vez que se intensifica el consumo de Na^+ . La hipernatremia se relaciona con reducción de la concentración plasmática de angiotensina. La caída de la concentración de angiotensina favorece la natriuresis y mantiene la presión arterial sin cambios, a pesar del incremento del consumo de Na^+ . Como se observa en la figura 38-10C, una concentración baja de angiotensina en el plasma desplaza la curva de natriuresis por presión hacia la izquierda.

Curva de carga de sal. A partir del análisis previo, debe quedar claro que por cada nivel de consumo de Na^+ existe una curva correspondiente de natriuresis por presión, con la cual se intersecta. El punto de intersección de la curva de consumo de Na^+ con la curva de natriuresis por presión correspondiente determina la presión arterial. Al conectar varios de estos puntos de intersección, se construye la curva de carga de sal. La curva de carga de sal muestra de manera directa la forma en que las variaciones del consumo de sal alteran la presión arterial (figura 38-10D).

Se presentan hipertensión cuando la curva de carga de sal se desplaza hacia la derecha (figura 38-10E). De esta manera, ante un consumo determinado de sal la presión arterial es más alta en los individuos con hipertensión que en personas sin hipertensión. Los individuos hipertensos son de dos tipos: algunos son **sensibles a la sal**, y otros **insensibles a la sal**. Para un valor específico de consumo de sal, la presión arterial es más alta en los individuos sensibles a la sal con hipertensión. La razón de esta sensibilidad a la sal es la falta de reducción de las concentraciones plasmáticas de angiotensina en respuesta al aumento del consumo de sal. Esto resulta evidente a partir de su curva de carga de sal (figura 38-10F).

Hipertensión

Una elevación sostenida de la presión arterial por encima de su intervalo normal se llama hipertensión. El intervalo normal de la presión arterial es difícil de definir. La definición de presión arterial normal que se presenta aquí corresponde al intervalo de cifras con el cual no ocurren efectos deletéreos para la salud. Sin embargo, una definición de este tipo hace difícil especificar un límite inferior para la presión arterial normal. El *National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee* (EUA) define la presión arterial normal que se registra a partir de la arteria braquial como una cifra sistólica menor de 130 mm Hg y una presión diastólica inferior a 85 mm Hg. En los humanos sanos, tanto la presión sistólica como la diastólica se incrementan con la edad.

La hipertensión corresponde a una elevación sostenida de la presión arterial sistémica. Por efecto del nerviosismo, ~20% de los pacientes presenta una presión arterial más alta en el consultorio que durante sus actividades diurnas normales (“hipertensión de bata blanca”). Los registros de la presión arterial durante periodos prolongados en sujetos normales no hospitalizados muestran variaciones impresionantes en cuanto a la respuesta individual de la presión arte-

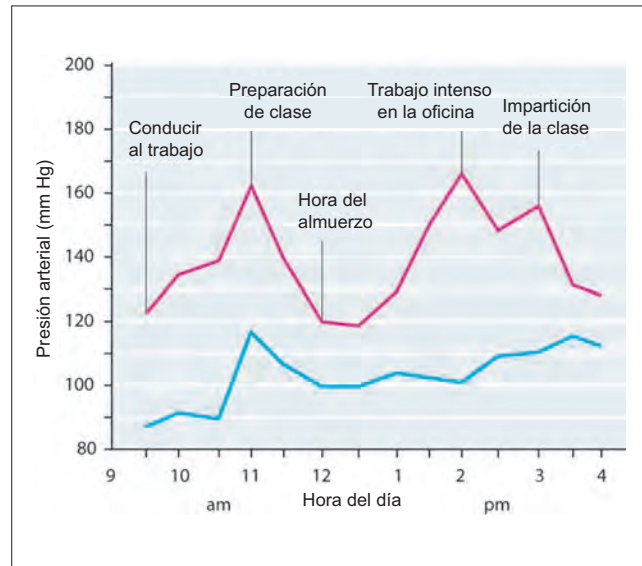


Figura 38-11. Fluctuaciones de la presión arterial en un paciente normotenso durante el día, y su relación con las tensiones y actividad. (Reproducida con autorización de O'Brien ET, O'Malley K. *ABC of blood pressure measurement. Future trends. British Medical Journal*, 1979, 2(6198), 1126).

rial ante las tensiones y actividades de la vida cotidiana (figura 38-11). Esto enfatiza que una sola cuantificación de la presión arterial puede inducir errores.

Hipertensión experimental

La hipertensión sostenida puede desarrollarse sólo si la regulación a largo plazo de la presión arterial se altera, es decir, si se reduce la cantidad de natriuresis por presión. Esto se demostró en un perro mediante el pinzamiento de la arteria renal de uno de los riñones y la extirpación del otro. La hipertensión que se provoca así se denomina **hipertensión de un pinzamiento y un riñón** de Goldblatt, en honor a su pionero. Después de pinzar la arteria renal, la presión arterial aumenta en dos fases, una temprana y breve, y otra tardía y prolongada. La elevación temprana se debe al efecto vasoconstrictor sistémico de la angiotensina que secreta el riñón isquémico. La elevación tardía deriva de la retención de agua y electrolitos que se vincula con la falta de formación de orina.

Una variación del experimento es la utilización del modelo de hipertensión de **un pinzamiento y dos riñones** de Goldblatt, en la cual se pinza la arteria renal en un lado y el otro riñón se separa. La hipertensión que se genera es similar y muestra una elevación tardía a pesar de la ausencia de un riñón con función normal. La elevación tardía de la presión arterial se debe a la retención de agua y electrolitos causados por la acción de la angiotensina y aldosterona en el riñón normal. La angiotensina se produce en el riñón isquémico. Como se explicó, la concentración alta persistente de angiotensina en el plasma desplaza la curva de natriuresis por presión a la derecha, lo que desencadena una hipertensión sensible a la sal.

Hipertensión clínica

Es frecuente que se presente un aumento de la resistencia periférica junto con la hipertensión. Esto no se debe sólo a que la PAM sea producto del GC y la resistencia periférica. Si fuera así, la hipertensión se corregiría por medio de la natriuresis por presión. La causa definitiva

de la hipertensión es la alteración de la natriuresis por presión en los riñones. En condiciones patológicas, el aumento de la resistencia periférica es generalizado y afecta también al riñón. El aumento de la resistencia en la arteria renal reduce el flujo hacia ese órgano, estimula la síntesis de angiotensina y afecta la natriuresis por presión.

Algunas de las etiologías de la hipertensión son las siguientes. 1) La preclampsia y eclampsia inducen hipertensión por efecto de un polipéptido presor que secreta la placenta. 2) El hiperaldosteronismo y síndrome de Cushing generan hipertensión por la retención de sales y agua. 3) Los feocromocitomas son tumores que secretan catecolaminas y derivan de la médula suprarrenal. La hipertensión se desarrolla cuando la catecolamina que se secreta es noradrenalina. 4) La hipertensión renal se debe al estrechamiento de las arterias renales. 5) La coartación de la aorta, un estrechamiento congénito de un segmento de la aorta torácica, aumenta la resistencia al flujo sanguíneo e induce hipertensión intensa en la porción superior del organismo. La presión arterial en la región baja del cuerpo de ordinario es normal, pero pueden elevarse por el aumento de la secreción de renina. 6) La hipertensión por uso de anticonceptivos se debe al consumo de píldoras que contienen estrógenos durante periodos prolongados. Esta hipertensión se debe al aumento de la concentración de angiotensinógeno circulante, cuya producción estimulan los estrógenos.

La hipertensión de origen desconocido se llama **hipertensión esencial**, y a este tipo corresponde 90% de los casos. Es probable que se deba a la hiperactividad autonómica, de tal manera que existe exageración de las respuestas hipertensoras a estímulos comunes, como el frío y la emoción. Los espasmos frecuentes de las arteriolas desencadenan hipertrofia de su musculatura, de tal manera que en las fases tardías la hipertensión se vuelve sostenida. En la hipertensión de etiología desconocida, la patogenia puede seguirse casi en su totalidad hasta una desviación a la derecha de la curva de carga de sal.

Efectos adversos de la hipertensión

La hipertensión clínica se clasifica como leve, moderada, intensa y muy intensa, como se muestra en el cuadro 38-3. Los efectos adversos a la hipertensión guardan relación directa con su intensidad.

Efectos cardiacos. La hipertensión impone una poscarga alta sostenida sobre el ventrículo izquierdo, que induce hipertrofia ventricular izquierda. Por último, la función del ventrículo izquierdo se deteriora y su consecuencia es la insuficiencia de ese ventrículo. También se presenta isquemia del miocardio por efecto del aumento de la demanda

miocárdica de oxígeno (O_2) sin un incremento proporcional del flujo coronario: la demanda miocárdica de O_2 se eleva puesto que la poscarga más alta requiere el desarrollo de una presión intraventricular más intensa y por tanto una tensión mayor del miocardio. La mayor parte de las muertes por hipertensión se debe al infarto del miocardio o a la insuficiencia cardiaca.

Efectos vasculares. La hipertensión se relaciona con cambios característicos en la retina, como constricción arteriolar, hemorragia retiniana, exudados y papiledema. Es frecuente que la hipertensión se asocie a cefalea occipital, en particular durante la mañana. Puede presentarse infarto cerebral por el aumento de la incidencia de aterosclerosis que se observa en los pacientes con hipertensión. La presión arterial alta también tiende a inducir hemorragia cerebral. La aterosclerosis que se vincula con la hipertensión afecta a las arteriolas renales, con lo que altera la filtración glomerular. Alrededor de 10% de las muertes debidas a hipertensión ocurre por insuficiencia renal.

Tratamiento de la hipertensión

Entre los fármacos antihipertensivos se encuentran: 1) los bloqueadores de los receptores adrenérgicos α , que reducen el efecto vasoconstrictor de la descarga simpática y las catecolaminas circulantes; (2) los bloqueadores de los receptores adrenérgicos β_1 , que reducen la contractilidad cardiaca; 3) los inhibidores de la ECA, que bloquean la actividad de la enzima convertidora de angiotensina; y 4) los bloqueadores de los canales del calcio, que relajan al músculo liso vascular. Algunos pacientes muestran incremento marcado de la presión arterial cuando reciben una dieta alta en sodio, en tanto otros no lo hacen. Ya que no es fácil realizar pruebas para distinguir a los humanos que responden a la sal de los que no lo hacen, se recomienda la restricción de sal para todos los pacientes con hipertensión.

Choque circulatorio

Los pacientes con PAS menor de 100 mm Hg se clasifican como hipotensos. Sin embargo, casi todos se encuentran en condiciones normales y libres de síntomas. Algunos refieren letargo, debilidad y fatigabilidad. Sus síntomas se deben a la disminución de la perfusión del cerebro, corazón, músculos esqueléticos y otros órganos. La hipotensión crónica se observa con frecuencia en la insuficiencia suprarrenal (véase capítulo 79).

Sin embargo, en ocasiones la presión arterial cae hasta una cifra tan baja que se presenta una reducción generalizada grave de la perfusión tisular que, de ser prolongada, desencadena una disfunción celular general. Este estado se conoce como **choque circulatorio**. El choque se desencadena a partir de la hipotensión, pero la hipotensión no siempre induce choque. Por otra parte, el choque puede desencadenarse en ausencia de hipotensión. Esto puede ocurrir en un paciente hipertenso cuya presión arterial se reduce en forma súbita hasta la normal.

Fases del choque circulatorio

Fase no progresiva (compensada). La presión arterial se mantiene más o menos normal en la fase no progresiva (figura 38-12). El GC es normal o se encuentra un poco reducido. ¿Por qué se llama entonces choque? Se nombra así puesto que se requiere una frecuencia alta de descarga simpática para mantener la presión arterial en un nivel normal. La frecuencia alta del pulso refleja el aumento de la descarga simpática.

Cuadro 38-3. Clasificación clínica de la presión arterial

Categoría	Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)
Normal	< 130	< 85
Normal alta	130 a 139	85 a 90
Hipertensión leve	140 a 159	90 a 99
Hipertensión moderada	160 a 179	100 a 109
Hipertensión intensa	180 a 209	110 a 119
Hipertensión muy intensa	≥ 210	≥ 120

Nota: cuando las presiones sistólica y diastólica se encuentran en distintas categorías, se elige la categoría de mayor grado.

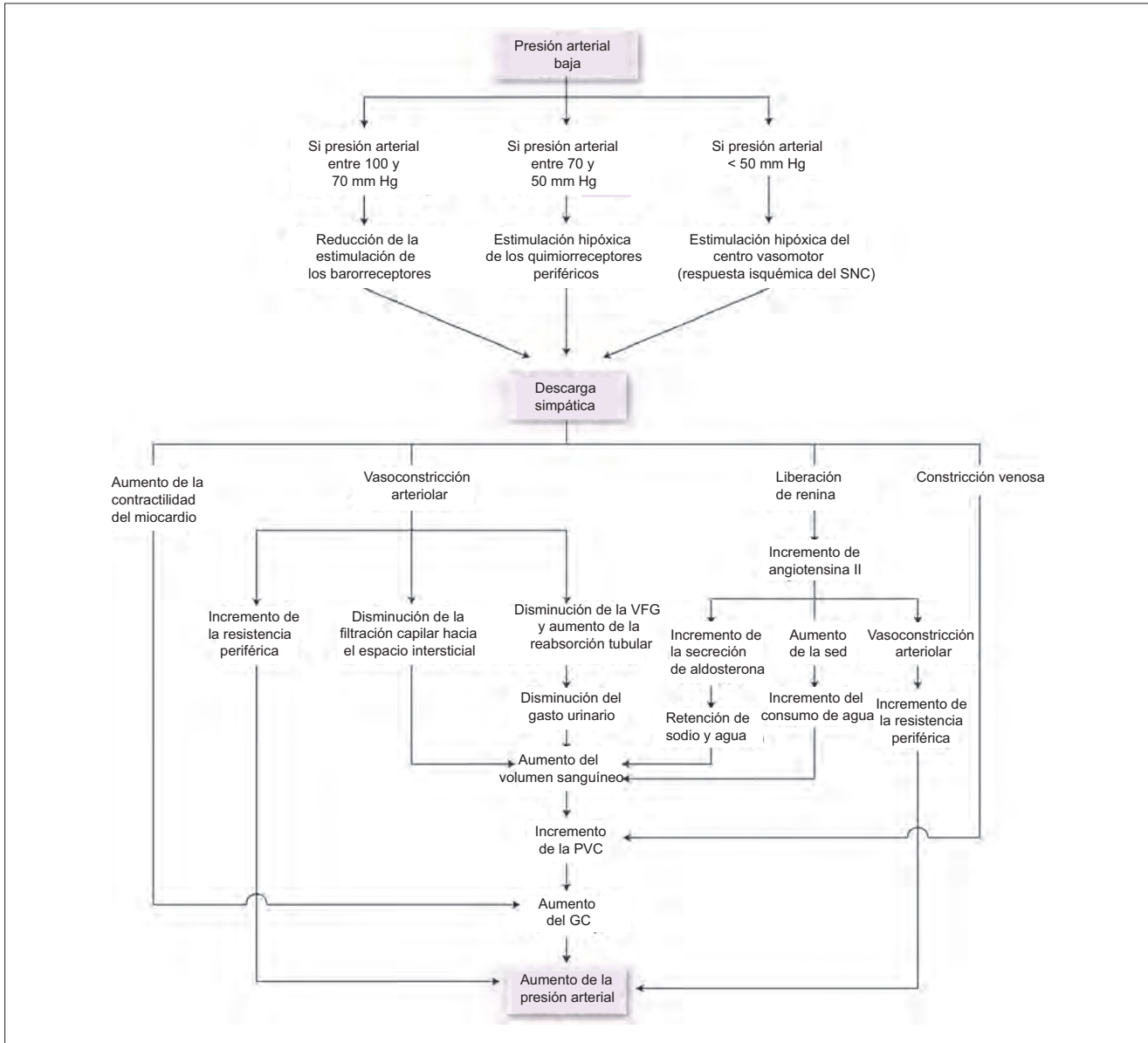


Figura 38-12. Respuestas compensatorias a la hipotensión. SNC, sistema nervioso central; PVC, presión venosa central; VFG, velocidad de filtración glomerular; GC, gasto cardiaco.

La descarga simpática incrementa la contractilidad cardíaca y resistencia periférica. De igual manera, aumenta el volumen sanguíneo mediante varios mecanismos, que incluyen el desplazamiento de líquido hacia el interior de los capilares, conservación renal de agua y aumento de la sed. Por efecto de estas respuestas compensatorias, casi 10% del volumen total de sangre puede eliminarse sin que exista un efecto significativo ya sea sobre la presión arterial o el GC, pero la pérdida sanguínea mayor suele disminuir primero el GC y después la presión arterial, cayendo ambas hasta cero cuando se pierde cerca de 40% del volumen total de sangre. El aumento de la descarga simpática se genera a partir de tres reflejos, que se mencionan a continuación.

1. El **reflejo barorreceptor** se desencadena incluso por una reducción discreta de la PAM. La caída de la presión arterial reduce la descarga aferente del barorreceptor y elimina la inhibición del centro vasomotor. La utilidad

del reflejo vasomotor termina cuando la presión sanguínea cae hasta un nivel tan bajo que el centro vasomotor pierde por completo su inhibición. Esto ocurre con una presión arterial cercana a 70 mm Hg.

2. El **reflejo quimiorreceptor** se activa cuando la PAM cae por abajo de 70 mm Hg. La estimulación de los quimiorreceptores se debe a una hipoxia intensa por estasis e hipoxia anémica (en el choque hemorrágico). Cuando el reflejo quimiorreceptor compensador se vuelve intenso, la presión arterial puede mostrar fluctuaciones con frecuencia de 1.5 a 3/min. En un registro continuo de la presión arterial estas fluctuaciones se identifican como las ondas de Mayer. Las fluctuaciones quizá se deban a la pérdida de la velocidad de la circulación de la sangre.
3. La **respuesta isquémica del SNC** se desencadena cuando la PAM cae por debajo de 55 mm Hg. Se estimula a partir de la isquemia cerebral y desencadena el último brote de descarga simpática intensa.

La estimulación simpática no produce vasoconstricción significativa a nivel cerebral o coronario. En estos dos lechos vasculares la autorregulación local es excelente, lo que impide que incluso una caída moderada de la presión arterial afecte en forma significativa el flujo sanguíneo que reciben. Por tanto, el flujo sanguíneo a través del corazón y el cerebro se mantiene en esencia en niveles normales en tanto la presión arterial no sea menor de 70 mm Hg, incluso al tiempo que el flujo sanguíneo hacia otras regiones del organismo disminuye hasta 25% a consecuencia del vasospasmo.

Fase progresiva. En la fase progresiva existe hipotensión cuantificable, que indica que incluso las respuestas compensadoras máximas son insuficientes (figura 38-13). Al tiempo que el choque evoluciona, el GC se deteriora en mayor medida que la presión arterial. La causa por la cual la presión arterial se conserva mejor que el GC es que la descarga simpática, que constituye el mecanismo compensador principal, aumenta tanto el GC como la resistencia periférica. Puesto que la presión arterial es producto de ambos, mejora en buena medida. Por otra parte, el aumento del GC se compromete en parte por el aumento de la resistencia periférica.

La caída continua de la presión arterial indica que se estableció un círculo vicioso. En algún sitio a lo largo de este ciclo existe un punto de no retorno. Las intervenciones tera-

péuticas que se realizan antes de alcanzarlo pueden restaurar la normalidad. Sin embargo, una vez que se rebasa todas las intervenciones resultan ineficaces, y el choque se denomina irreversible. El círculo vicioso se debe a las razones siguientes:

1. **Depresión cardíaca.** Cuando la presión arterial cae hasta cifras muy bajas, el flujo coronario disminuye y se genera isquemia del miocardio. Esto debilita al corazón y disminuye aún más el GC.
2. **Insuficiencia vasomotora.** En las fases tempranas del choque varios reflejos circulatorios intensifican la descarga del centro vasomotor. Sin embargo, en las fases tardías la disminución del flujo sanguíneo hacia el centro causa depresión (insuficiencia vasomotora), de tal manera que la descarga simpática se abole.
3. **Acidosis.** El flujo sanguíneo lento a través de los tejidos produce acumulación de metabolitos vasodilatadores y desencadena hipoxia por estasis. La hipoxia genera acidosis láctica al tiempo que las células modifican su metabolismo, para depender de la glucólisis anaerobia. El ácido láctico y otros metabolitos vasodilatadores agravan el choque.
4. **Estasis sanguínea.** El flujo lento de la sangre dentro de los capilares desencadena trombosis local y tendencia a la agregación de las células hemáticas, lo que dificulta el

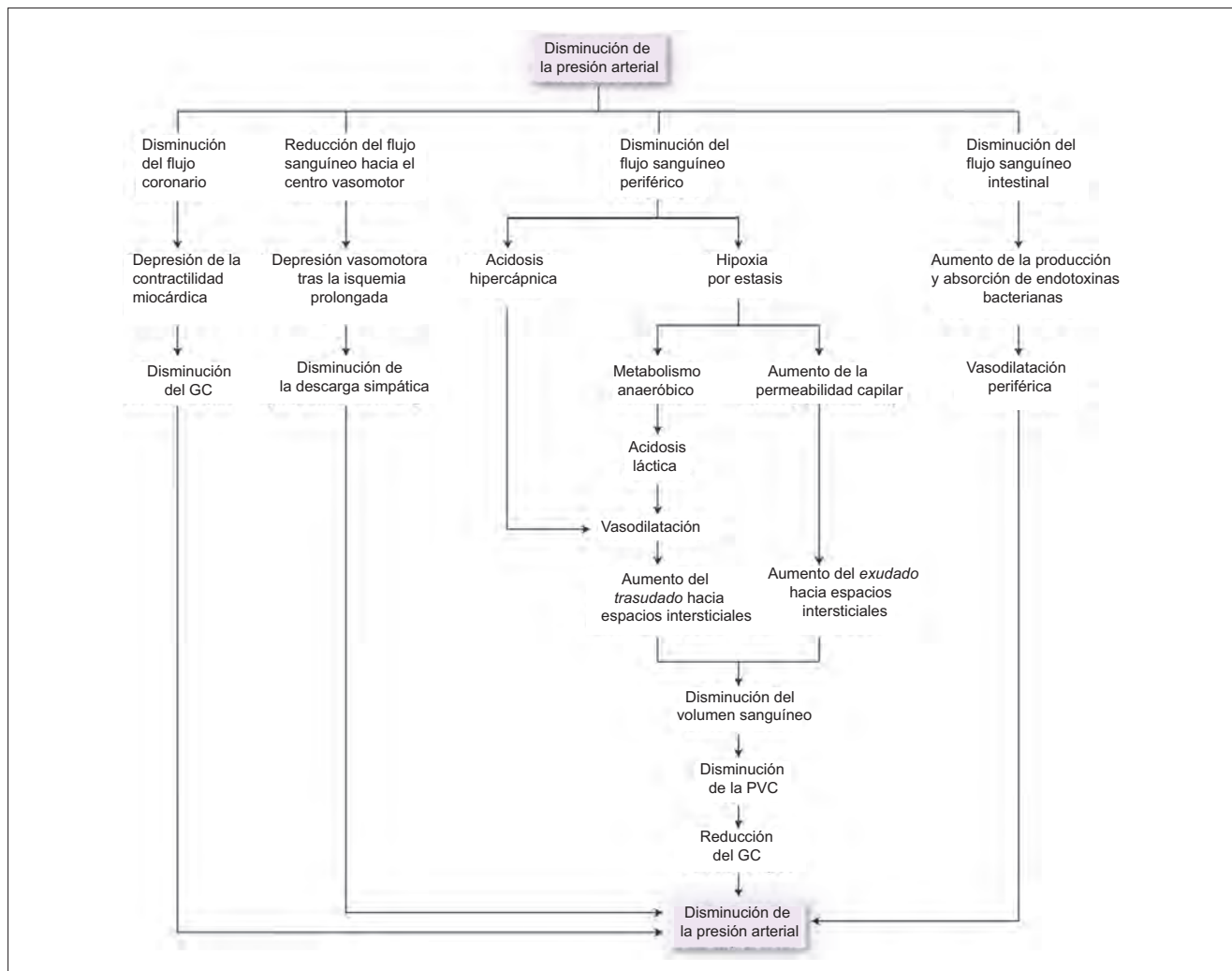


Figura 38-13. Secuencia de eventos que conducen a la progresión del choque. PVC, presión venosa central.

flujo de sangre a través del vaso y agrava la hipoxia tisular y acidosis.

5. **Aumento de la permeabilidad capilar.** La hipoxia capilar prolongada daña al endotelio capilar, lo que permite el trasudado de grandes cantidades de líquido hacia los tejidos. Esto disminuye aún más el volumen sanguíneo e intensifica el choque.
6. **Liberación de toxinas a partir de los tejidos isquémicos.** La disminución del flujo sanguíneo hacia el intestino favorece la formación de endotoxinas, que derivan de bacterias gramnegativas e incrementa su absorción. Estas endotoxinas producen vasodilatación generalizada y deprimen al miocardio. Las endotoxinas desempeñan un papel central en el choque séptico.
7. **Deterioro celular generalizado.** Al tiempo que el choque se intensifica, ocurre daño anóxico en los tejidos, en especial en hígado, pulmones y corazón. El corazón e hígado son en particular vulnerables por efecto de su tasa metabólica alta. El hígado también es el primer órgano que se expone a las toxinas que provienen del intestino a través de la vena porta. Los pulmones desarrollan edema pulmonar e incapacidad para oxigenar de manera adecuada la sangre.
8. La **necrosis tisular** ocurre en las células a las que afecta más la hipoxia. Por tanto, se presenta necrosis en la zona 3 de los acinos hepáticos (véase figura 42-4), en los túbulos renales (necrosis tubular aguda), pulmón (síndrome de pulmón de choque) y corazón.

Fase irreversible. Una vez que el choque evoluciona hasta la fase irreversible, el GC y presión arterial siguen deteriorándose no obstante las transfusiones y uso de medicamentos, lo que culmina en la muerte. Quizá el evento aislado más importante que señala el punto irreversible es la depleción celular de adenosina. Las reservas de fosfato de alta energía, en especial en el hígado y corazón, disminuyen en gran medida en el choque grave. Casi todo el trifosfato de adenosina (ATP) se degrada en difosfato de adenosina (ADP), monofosfato de adenosina (AMP) y, de manera eventual, en adenosina. La adenosina difunde fuera de la célula y hacia la sangre circulante, y se convierte en ácido úrico. La adenosina se sintetiza más bien con lentitud, de manera que una vez que se depleta es difícil restaurar las reservas de fosfato de alta energía de las células.

Causas del choque

La presión arterial es el producto del GC y la resistencia periférica. Así, entre las causas de hipotensión se encuentran las condiciones que generan reducción del GC, y aquellas en las que se reduce la resistencia periférica. Por supuesto, una reducción de la resistencia periférica tiende a aumentar el GC por efecto de la reducción de la poscarga, pero en tanto la presión arterial, su producto, se reduce, sigue existiendo el riesgo de choque. Si la caída del GC se debe a la disminución de la eficacia del corazón, el choque se denomina cardiogénico. Si la reducción del GC se debe a la disminución de la PVC, la causa más frecuente es la hipovolemia, y el choque se nombra hipovolémico. Otra causa de choque es el vasogénico o de resistencia baja, en la cual existe vasodilatación periférica excesiva. También se nombra choque distributivo, puesto que la vasodilatación se relaciona con la redistribución del flujo sanguíneo, y una cantidad mayor de sangre se acumula en el compartimento venoso.

Choque hipovolémico. Las causas comunes de choque hipovolémico son las siguientes: 1) pérdida de sangre (hemorragia externa o interna); 2) pérdida de plasma (quemaduras y lesiones exudativas) –en las quemaduras se desnudan áreas extensas de piel, por lo que exuda un volumen mayor de plasma a través de esas regiones expuestas, con hipovolemia como complicación frecuente de estas lesiones; 3) pérdida de líquidos (deshidratación por vómito, diarrea o sudoración excesivos) –la hipovolemia secundaria a la pérdida de plasma o líquidos genera el problema adicional de aumento de la viscosidad sanguínea, que tiende a hacer más lenta la circulación; 4) el **choque traumático** es un tipo especial de choque hipovolémico, en el que existe choque neurogénico asociado, que se debe al dolor intenso que inhibe al centro vasomotor.

Choque cardiogénico. Las causas frecuentes de choque cardiogénico son el infarto del miocardio, arritmias y trastornos valvulares.

El **choque obstructivo** se debe a la obstrucción del llenado diastólico del corazón, lo que induce una disminución del GC. Algunos ejemplos incluyen la embolia pulmonar, taponamiento cardíaco y neumotórax a tensión.

El **choque distributivo** se debe a la exudación masiva de plasma desde los vasos sanguíneos hacia el espacio intersticial. Puede ser de origen neurogénico, anafiláctico, septicémico o endotóxico. 1) El **choque neurogénico** se debe a una reducción marcada del tono simpático vasomotor. Sus causas incluyen la anestesia general profunda, anestesia espinal que afecta los impulsos eferentes simpáticos toracolumbares, lesión espinal, concusión cerebral y uso de fármacos antihipertensivos. Algunos casos de choque neurogénico se deben al aumento del tono vagal del corazón, como en el síncope vasovagal. 2) El **choque anafiláctico** se asocia a reducción de la resistencia periférica por efecto de la liberación de histamina, que induce vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar. La hipovolemia se debe a la exudación excesiva. 3) El **choque septicémico** se debe a toxinas bacterianas que inducen vasodilatación, no sólo en los tejidos infectados sino también en otros sitios, al estimular el metabolismo celular y generar fiebre. 4) El **choque endotóxico** ocurre en la septicemia por gramnegativos por efecto de la liberación de endotoxina. El mecanismo del choque endotóxico es similar al del choque anafiláctico. Además, la endotoxina deprime la contractilidad del miocardio.

Características clínicas del choque

El paciente en choque se encuentra de manera característica inquieto y taquipneico. Puede presentar respiración de Cheyne-Stokes. El pulso es rápido y filante (por el volumen bajo). La piel se observa pálida, fría y pastosa (húmeda), y puede existir cianosis periférica. La PAS es menor de 100 mm Hg y en muchas ocasiones la PAD no puede registrarse mediante esfigmomanometría. Se presenta hipotermia por la depresión del metabolismo. Sin embargo, en el choque séptico existe fiebre. Se observa debilidad muscular intensa.

Alteración de la función renal. La tasa de filtración glomerular disminuye incluso en las fases tempranas del choque. Forma parte del mecanismo de compensación para la restauración del volumen sanguíneo. En las fases tardías del choque se dañan las células epiteliales de los túbulos renales. Ciertas regiones del túbulo son más vulnerables, ya que presentan un metabolismo muy intenso y sólo reciben irrigación sanguínea moderada. El resultado es la necrosis tubular aguda, con la muerte y el desprendimiento de las células del túbulo, mismas que causan un bloqueo tubular que desencadena insuficiencia renal aguda.

Tratamiento del choque

Los pacientes en choque se mantienen en una habitación fría, de tal manera que no sufran hipovolemia adicional por la sudoración. La regulación de la temperatura es un reflejo potente. Si se les expone al calor, se presentaría sudoración, lo que agravaría el choque. Los pacientes con choque suelen encontrarse hipotérmicos, por lo que quienes los atienden y tienen poca experiencia podrían inclinarse a cubrirlos con cobertores. Esto nunca debe hacerse.

Terapia de restitución. Con base en la causa de hipovolemia (pérdida hemática, de plasma o de líquidos), el individuo debe recibir de manera respectiva una transfusión de sangre, plasma (o expansores del plasma como la solución de dextrán) o restitución con soluciones salinas isotónicas. El dextrán es un polisacárido grande que no atraviesa los poros capilares. Por tanto, favorece el desplazamiento osmótico del agua a partir del espacio intersticial hacia el intravascular, con lo que restablece el volumen plasmático.

Los **medicamentos simpaticomiméticos** son en especial benéficos en el choque neurogénico y anafiláctico. El medicamento simpaticomimético de elección es la dopamina, puesto que genera vasodilatación renal al tiempo que produce vasoconstricción en el resto del organismo. También tiene un efecto inotrópico positivo sobre el corazón. En el choque neurogénico, los medicamentos simpaticomiméticos desempeñan el papel fisiológico del sistema nervioso simpático, que se deprime en gran medida. En el choque anafiláctico, la histamina desempeña un papel prominente; por tanto, los simpaticomiméticos son útiles para su tratamiento. Los fármacos simpaticomiméticos y la histamina se consideran antagonistas fisiológicos, puesto que ambos tienen efectos opuestos. Por ejemplo, los fármacos simpaticomiméticos son vasoconstrictores, en tanto la histamina es un vasodilatador. En el choque hemorrágico, el sistema simpático ya se encuentra en actividad máxima; de esa manera, los medicamentos simpaticomiméticos tienen valor limitado.

Los **glucocorticoides** se administran con frecuencia a los pacientes con choque grave, por varias razones. Incrementan la fuerza cardíaca en las fases tardías del choque. Estabilizan las membranas lisosómicas e impiden la liberación de enzimas hacia el citoplasma celular, con lo que previenen el daño tisular. También favorecen al metabolismo de la glucosa en las células con daño intenso.

Posición de Trendelenburg. La colocación del paciente con la cabeza por debajo del nivel de los pies ayuda a incrementar la PVC, con lo que aumenta el GC.

La **oxigenoterapia** puede resultar benéfica en algunos casos. Sin embargo, la respuesta no es marcada, lo cual no resulta inesperado si se considera que el oxígeno resulta benéfico sobretodo en la hipoxia hipóxica. La hipoxia del choque se debe a estasis.

Resumen

- La presión arterial se determina a partir del GC y la resistencia periférica total.
- Los mecanismos homeostáticos a corto plazo regulan la presión arterial; reciben el control de los barorreceptores (que cuantifican la presión arterial) y receptores de volumen (que cuantifican la presión o el volumen, en la región de baja presión de la circulación).

- El ejercicio (dinámico y estático) desencadena cambios cardiovasculares que modifican la presión arterial.
- El mecanismo de la renina y angiotensina provee una regulación a mediano plazo de la presión arterial.
- La regulación a largo plazo de la presión arterial depende de los riñones, que deben alterar el volumen de la sangre mediante la diuresis y natriuresis.
- La hipertensión puede generarse por mecanismos diversos, pero de manera independiente a su origen, trae consigo efectos adversos.
- El choque es un estado de presión baja en el cual la perfusión tisular es insuficiente para mantener la función de los tejidos. La presión arterial baja que subyace a esta condición se debe a distintas causas, algunas son reversibles, otras no lo son.

Aplicación del conocimiento

38-1. Prediga que ocurriría a la PVC si alguna respuesta refleja generara aumento del GC en la Sra. Daniels. Explique su respuesta.

38-2. La Sra. Daniels pregunta si puede donar un poco de sangre a un sobrino que va a someterse en poco tiempo a una cirugía (tiene el mismo tipo sanguíneo). Si fuera a hacerlo, ¿qué cambios se presentarían de inmediato en su sistema cardiovascular tras el procedimiento? ¿Qué cambios se desarrollarían después de 1 o 2 días?

39 Circulación coronaria

Las arterias coronarias izquierda y derecha se originan a partir de la aorta, en la base de los senos de Valsalva que se ubican tras las cúspides de la válvula aórtica (véase figuras 33-1 y 39-1). La arteria coronaria derecha irriga la aurícula derecha, la pared libre del ventrículo derecho, algunas regiones del tercio posterior del tabique ventricular, la pared posterior del ventrículo izquierdo, el cono de la pulmonar, el nodo sinoauricular (SA) (en casi la mitad de los casos) y el nodo auriculoventricular (AV). La arteria coronaria izquierda se divide en arteria circunfleja izquierda y arteria descendente anterior. La arteria circunfleja izquierda irriga a la aurícula izquierda y el tabique interauricular, las paredes lateral y posterior del ventrículo izquierdo y el nodo SA (en casi la mitad de los casos). La arteria descendente anterior provee la irrigación de la pared libre del ventrículo izquierdo, el tabique interventricular y la pared anterior del ventrículo derecho.

La musculatura del ventrículo izquierdo drena hacia el seno coronario a través de las venas coronarias. El seno coronario desemboca en la aurícula derecha. La superficie anterior del ventrículo derecho drena a través de las venas cardiacas anteriores, que drenan en la aurícula derecha. Los músculos auriculares presentan drenaje venoso a través de las venas de Tebesio, que desembocan en el lumen de las aurículas derecha e izquierda. Además de estas venas, existen los **sinusoides miocárdicos**, que drenan los capilares del

miocardio de manera directa hacia los ventrículos, y vasos **arterioluminales**, que drenan las arteriolas en forma directa hacia los ventrículos.

Las anastomosis entre los vasos coronarios suelen ser pequeñas; de ahí que la oclusión súbita de una arteria coronaria tenga como consecuencia la generación de un área localizada de isquemia o infarto en el miocardio (véase más adelante). Sin embargo, si el flujo arterial se reduce de manera gradual, como ocurre en la enfermedad oclusiva de las arterias coronarias, estas conexiones anastomóticas se dilatan con lentitud para constituir un conducto colateral que llega al lecho capilar de la arteria enferma.

Control del flujo sanguíneo coronario

El flujo sanguíneo coronario en reposo promedia ~225 mL/min (70 a 80 mL de sangre/min/100 g de tejido cardiaco), que corresponde a 4 y 5% del gasto cardiaco total.

Modelos generales: energía

Todos los procesos que participan para hacer que el corazón lata de manera continua requieren la disponibilidad de energía para permitir el funcionamiento de bombas de iones involucradas, para dar potencia a la contracción de las células del miocardio y hacer posible la construcción continua de las estructuras de las células miocárdicas. De esta manera, resulta esencial que el flujo de sangre coronario sea suficiente para cubrir las demandas metabólicas del corazón. También implica que, al tiempo que el trabajo cardiaco aumenta (p. ej., durante el ejercicio), el flujo sanguíneo coronario se eleva.

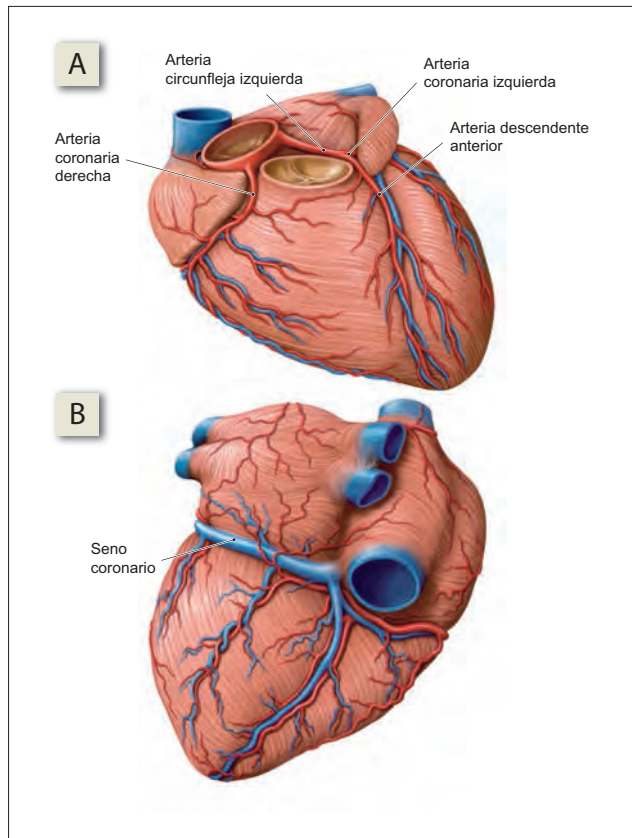


Figura 39-1. A) Vasos sanguíneos coronarios sobre las superficies esternocostal y B) diafrágica del corazón.

La **demanda miocárdica de oxígeno** es el elemento principal para el control del flujo sanguíneo coronario. El corazón en reposo tiene un consumo de oxígeno (O_2) de 8 mL/min/100 g, que es el mayor entre todos los órganos. Para cubrir esta demanda basal elevada de O_2 , el miocardio extrae 70% del O_2 que aporta el flujo sanguíneo coronario en reposo. Puesto que se trata del índice máximo de extracción posible, cualquier incremento adicional de la demanda de O_2 sólo puede cubrirse a través de un aumento del flujo sanguíneo coronario. Las modificaciones del flujo coronario y del consumo miocárdico de oxígeno son así paralelos. Durante la ejercitación máxima, la demanda miocárdica de O_2 aumenta cinco veces; para cubrir esta demanda, el flujo sanguíneo coronario también debe elevarse cinco veces. El mecanismo de este incremento se explica a continuación.

Cada vez que la demanda miocárdica de oxígeno aumenta, varios productos del metabolismo muscular, como CO_2 , hidrógeno (H^+), potasio (K^+) y adenosina, se acumulan en el tejido miocárdico. Estos metabolitos generan vasodilatación y con ello aumentan el flujo sanguíneo coronario. Aunque todos los metabolitos vasodilatadores desempeñan algún papel para ajustar el flujo sanguíneo a la demanda metabólica, la adenosina parece ser el regulador fisiológico principal del flujo sanguíneo coronario. En tanto la demanda de oxígeno del miocardio permanece sin cambios, de igual manera el flujo sanguíneo coronario tiende a permanecer estable. Esto se conoce como autorregulación del flujo sanguíneo coronario y se observa en tanto persistan presiones de perfusión de entre 60 y 180 mm

Hg. Como se explica en el contexto de la circulación muscular (véase capítulo 42), el mecanismo de autorregulación puede ser miogénico, metabólico o de ambos tipos. En el caso del flujo sanguíneo coronario, la autorregulación parece ser mediada por el metabolismo, con la adenosina como mediadora principal.

La **presión tisular intersticial del miocardio** (presión intramiocárdica) es otro determinante central del flujo sanguíneo coronario. En el ventrículo izquierdo, la presión dentro de las paredes varía en forma intensa durante el ciclo cardíaco y genera cambios marcados en el flujo sanguíneo coronario (figura 39-2). En el ventrículo derecho los cambios son menos intensos. Durante la sístole, la presión intramiocárdica es muy alta, y alcanza su máximo (~120 mm Hg) en el subendocardio, siendo menor en el subepicardio (figura 39-3B). Los vasos subendocárdicos se comprimen así en mucho mayor grado que los subepicárdicos, y el flujo sanguíneo hacia los capilares subendocárdicos casi se detiene durante la sístole. Los capilares subepicárdicos tienen una perfusión más adecuada durante la sístole. A pesar de esto, los capilares subendocárdicos son más numerosos y tienen calibre mayor. De ahí que reciban una perfusión más apropiada durante la diástole (figura 39-3A). Por lo general, los capilares subendocárdicos y subepicárdicos tienen una perfusión similar buena en condiciones normales.

Control nervioso. Los vasos sanguíneos coronarios se encuentran inervados tanto por fibras simpáticas como vagales. Las fibras simpáticas constriñen, y las fibras vagales dilatan, a los vasos coronarios. A pesar de esto, en condiciones fisiológicas la estimulación simpática genera vasodilatación coronaria, puesto que al efecto vasoconstrictor directo de la descarga simpática se sobrepone la vasodilatación intensa que trae consigo el aumento de la demanda de oxígeno del miocardio que se vincula con la estimulación simpática del corazón.

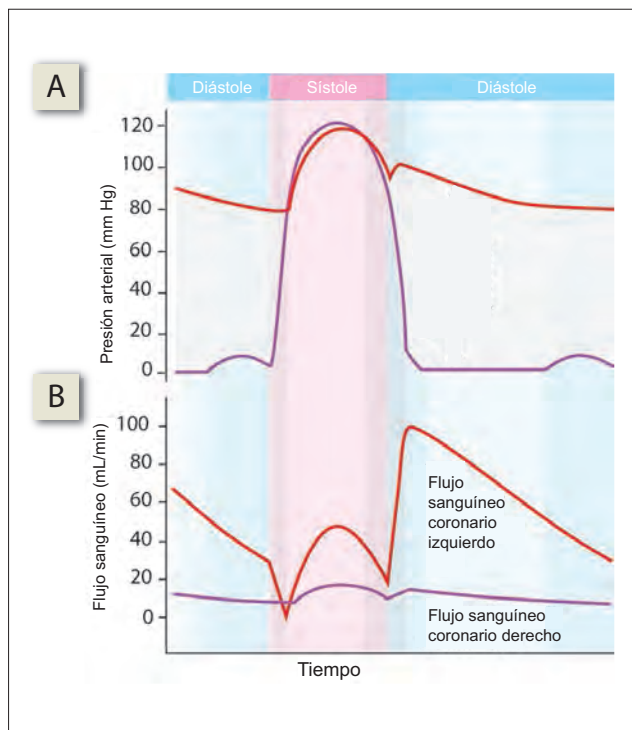


Figura 39-2. A) Presión aórtica (rojo) y del ventrículo izquierdo (violeta). B) Flujo sanguíneo en las coronarias izquierda y derecha. El flujo sanguíneo en la coronaria izquierda depende de la presión aórtica y de la resistencia de los vasos coronarios, que aumentan cuando las paredes de los ventrículos se contraen durante la sístole.

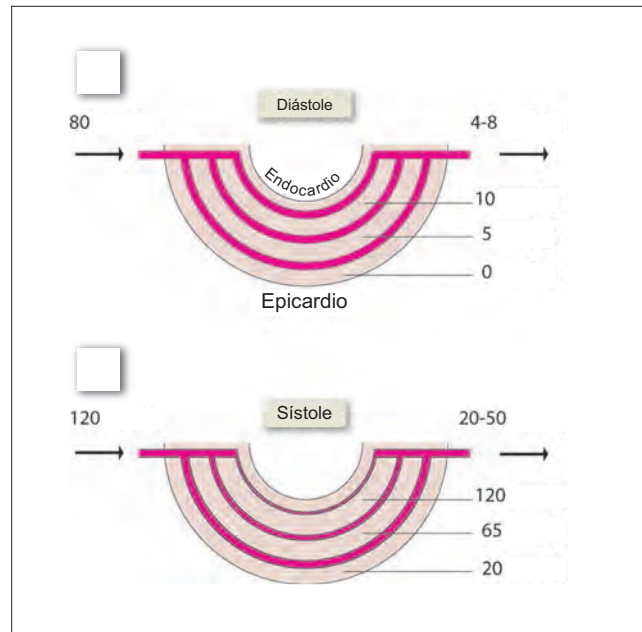


Figura 39-3. Presiones tisulares en las distintas capas del miocardio durante A) la diástole y B) sístole.

Insuficiencia coronaria

La causa más frecuente de la insuficiencia coronaria (disminución del flujo sanguíneo) es la estenosis ateromatosa de las arterias coronarias (que de ordinario se denomina arteriopatía coronaria). También puede ocurrir por espasmo de una arteria coronaria. Las arterias coronarias son arterias terminales (no cuentan con anastomosis), que perfunden su propio lecho capilar exclusivo. De ahí que la insuficiencia coronaria desencadene isquemia del miocardio, en especial en las capas subendocárdicas, que tienen mayor tendencia a la isquemia que las capas subepicárdicas. El infarto del miocardio (necrosis de las células del miocardio) comienza a desarrollarse después de ~20 min de isquemia miocárdica continua.

La alteración de la función cardíaca depende de la extensión de la necrosis del miocardio. Un infarto que abarca más de 25% del ventrículo izquierdo produce signos de insuficiencia cardíaca. El infarto de más de 40% induce choque cardiogénico. El área infartada desencadena impulsos ectópicos que conducen a la fibrilación ventricular. Entre las complicaciones mecánicas se encuentran las que se deben a algún defecto de origen isquémico que deriva del infarto en el tabique interventricular y la perforación de la estructura, y las secundarias a la regurgitación mitral que deriva del infarto y de la rotura de un músculo papilar.

A pesar de esto, la insuficiencia coronaria no siempre desencadena isquemia o infarto. En algunos individuos el miocardio se ajusta a la insuficiencia coronaria al reducir su demanda de oxígeno. Este fenómeno se nombra **hibernación miocárdica**. La disminución del metabolismo miocárdico reduce la fuerza de la potencia de la bomba cardíaca y tiende a desencadenar insuficiencia. El mecanismo preciso de la hibernación miocárdica no se comprende, no obstante parece vincularse con una disminución de la entrada de calcio (Ca^{2+}) a la célula del músculo cardíaco durante la contractión.

Consecuencias de la isquemia miocárdica. Durante la isquemia, el metabolismo del miocardio deja de ser aeróbi-

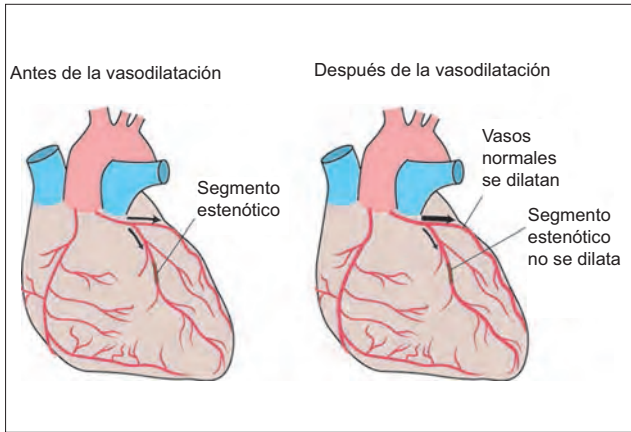


Figura 39-4. Cuando existe un vaso coronario con estenosis, la administración de un vasodilatador puede desencadenar secuestro coronario. Las arterias normales se dilatan en mayor medida que la arteria estenótica; por tanto, el flujo sanguíneo se desvía hacia los vasos normales y se aleja del vaso afectado.

co y se convierte en anaeróbico, lo que desencadena acidosis. El H^+ en concentración alta compite con el Ca^{2+} por los sitios de unión en las cabezas de miosina, lo que inhibe el ciclado del puente cruzado y reduce la contractilidad del miocardio. Puesto que la generación de trifosfato de adenosina (ATP) es menor en el metabolismo anaeróbico, se presenta una depleción progresiva del ATP. Esta depleción de ATP reduce la recaptura del Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico, y con ello altera la relajación diastólica. La depleción de ATP también afecta las bombas de iones, y produce pérdida del K^+ intracelular y acumulación intracelular de sodio (Na^+) y agua. Estos cambios despolarizan al músculo, con lo que incrementan su excitabilidad y desencadenan arritmias. El dolor anginoso característico que se relaciona con la isquemia del miocardio se debe a la adenosina que se obtiene ante la degradación del ATP.

Tratamiento de la isquemia del miocardio. Se administran nitratos para dilatar las arterias coronarias. No obstante, su uso conlleva el riesgo de **secuestro coronario**, en el que el flujo a través de la arteria coronaria estenótica dismi-

nuye, en vez de aumentar, tras la administración del vasodilatador. Esto se debe a que el vasodilatador actúa sobre otras arterias coronarias dispuestas en paralelo a la arteria estenótica, pero no puede dilatar en grado suficiente la arteria enferma (figura 39-4). La mayor parte de la sangre fluye así hacia las arterias dilatadas (que ofrecen menos resistencia), en vez de dirigirse hacia la arteria afectada.

La base de la terapia médica consiste en reducir la carga de trabajo cardíaca, para disminuir a su vez la demanda miocárdica de O_2 . Esto se logra al controlar la frecuencia cardíaca mediante la administración de β -bloqueadores, y reducir la poscarga y precarga con vasodilatadores, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} y nitratos. Una estrategia interesante para aliviar la isquemia del miocardio es proveer **contrapulsaciones** para mejorar la perfusión diastólica. Para ello, se inserta un balón a través de la arteria femoral y se coloca por debajo de la arteria subclavia izquierda, pero por arriba del nivel de las arterias renales. El balón insuflado incrementa la presión diastólica dentro de la aorta. Ya que la provisión sanguínea coronaria ocurre sobretudo durante la diástole, este "incremento diastólico" ayuda a perfundir mejor las coronarias.

La intervención quirúrgica es necesaria sólo cuando existe una reducción mayor de 75% del diámetro del vaso (figura 39-5). La estenosis de los vasos epicárdicos puede solucionarse mediante puenteo quirúrgico (injerto para puenteo coronario) con la utilización de conductos arteriales o venosos que se toman a partir de las arterias mamaria interna o radial, o la vena safena del paciente. La estenosis de la arteria coronaria también puede solucionarse mediante la inserción de un balón a través de la arteria femoral o la braquial, e introducirlo hasta alcanzar la arteria coronaria. El balón se infla en el sitio de la estenosis, y la obliga a dilatarse (angioplastia coronaria). Para evitar la recurrencia de la estenosis, se coloca un stent (una malla tubular diminuta con tamaño similar al de los vasos coronarios) en el sitio de la estenosis.

Reserva coronaria de vasodilatadores

La estenosis coronaria podría no causar isquemia miocárdica durante el reposo, pues el flujo se mantiene por efecto de la dilatación posestenótica compensadora en la arteria. Esta dilatación compensadora es posible sólo en tanto exista una

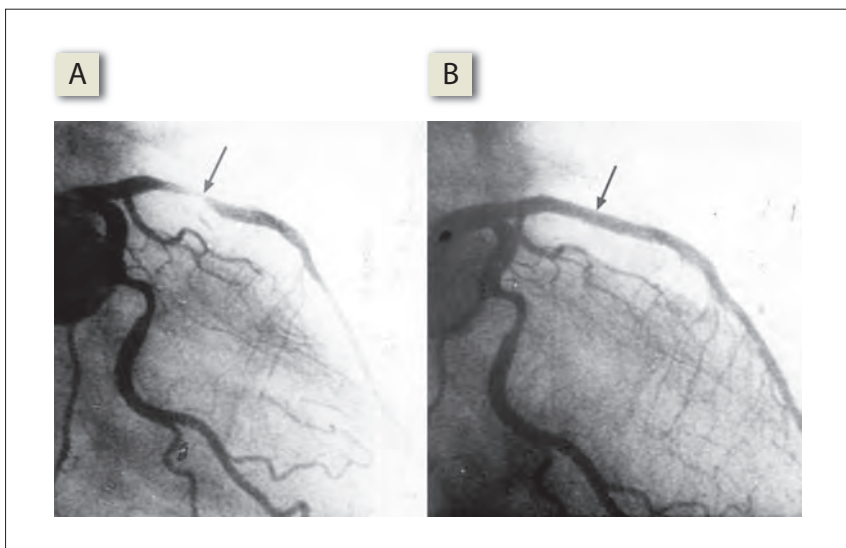


Figura 39-4. Angiograma coronario. **A)** Bloqueo de la arteria descendente anterior izquierda (flecha). **B)** Restablecimiento de la circulación tras la angioplastia y la colocación de un stent (flechas).

reserva coronaria vasodilatadora. Cuando la reserva es baja, aparece isquemia del miocardio durante el ejercicio físico. Cuando la reserva se agota, la isquemia del miocardio ocurre cuando se realizan esfuerzos mínimos. De esta manera, es importante tener una estimación de la reserva vasodilatadora coronaria del individuo. La reserva es baja si el consumo miocárdico de oxígeno es alto o si la perfusión diastólica de los vasos coronarios es escasa.

Consumo miocárdico de oxígeno (mVO_2). En el corazón existe una densidad alta de capilares (quizá un capilar por fibra miocárdica). Cuando hay hipertrofia cardíaca, el diámetro de cada fibra muscular aumenta y existe una intensificación concomitante del consumo de O_2 , pero sin que tenga lugar el incremento correspondiente de la vascularidad. El resultado es que los corazones con crecimiento son más vulnerables a la insuficiencia circulatoria. La mVO_2 también es alta cuando la contractilidad miocárdica lo es.

Resumen

- El flujo sanguíneo hacia el corazón (circulación coronaria) corresponde a 4 y 5% del gasto cardíaco.
- La determinante principal del flujo sanguíneo coronario es la demanda miocárdica de oxígeno; los productos de la contracción del músculo miocárdico son vasodilatadores potentes (en particular, la adenosina).
- La tensión dentro las paredes de los ventrículos también es una determinante importante de la perfusión; las presiones altas que existen durante la sístole aumentan en gran medida la resistencia y por tanto reducen la perfusión.

Aplicación del conocimiento

39-1. La respuesta del señor Wright (véase sección III) a la anestesia incluyó una taquicardia de desarrollo rápido. ¿Qué efecto tuvo esto sobre el flujo sanguíneo coronario del señor Wright? Explique su respuesta.

40 Circulación cerebral

Flujo sanguíneo cerebral

El flujo sanguíneo hacia el cerebro es de ~750 mL/min, que corresponde a 15% del gasto cardiaco (GC) en reposo. El peso del cerebro es de ~1 500 g; por tanto, el flujo sanguíneo cerebral es de 50 mL/min/100 g de tejido cerebral. De todos los órganos en el cuerpo, el cerebro es el que se daña con más facilidad por la isquemia. Una reducción del flujo sanguíneo cerebral por debajo de 30 mL/min/100 g durante ~5 seg desencadena síncope (desmayo). La isquemia prolongada genera disfunción, daño y muerte de las neuronas.

El cerebro recibe sangre a partir de dos pares de arterias grandes: un par de arterias vertebrales y el otro de arterias carótidas internas (figura 40-1). Las arterias vertebrales se unen para formar una sola arteria basilar, que se divide en dos arterias cerebrales posteriores (sistema vertebrobasilar). Juntas, constituyen la circulación posterior del cerebro.

La arteria carótida se divide en arterias cerebrales anterior y media (sistema carotídeo) y constituye la circulación anterior del cerebro. Las circulaciones anterior y posterior se comunican a través de la arteria comunicante posterior, una rama de la arteria cerebral media. Las circulaciones de los dos hemisferios se comunican a través de una arteria comunicante anterior, rama de la arteria cerebral anterior. Las tres arterias cerebrales (anterior, medio y posterior) y las dos arterias comunicantes (anterior y posterior) forman una red arterial que se conoce como polígono de Willis, que se ubica por debajo del hipotálamo.

La sangre de cada arteria carótida se distribuye en gran medida hacia el hemisferio cerebral ipsilateral, y una cantidad muy baja de las dos circulaciones se mezcla, no obs-

tante su interconexión por medio del polígono de Willis. Esta separación tiene lugar puesto que la presión arterial es casi igual en las dos arterias carótidas, de tal manera que no existe un gradiente de presión entre ambas. Además, las arterias comunicantes son muy pequeñas para permitir un flujo significativo cuando existe oclusión súbita de una de las arterias carótidas. De ahí que a pesar de la presencia de las arterias comunicantes la oclusión de una arteria carótida interna desencadene isquemia cerebral y daño cerebral ipsilaterales.

Las superficies laterales de los hemisferios cerebrales se encuentran irrigadas por ramas terminales de las arterias cerebrales anterior, media y posterior. Las regiones limítrofes entre las áreas que irrigan estas arterias apenas reciben una cantidad adecuada de sangre y por tanto son vulnerables al daño isquémico durante la hipotensión súbita (infartos en territorios vasculares limítrofes).

Cuantificación del flujo sanguíneo cerebral

Método de Kety. En este método el sujeto respira una mezcla de gases con 15% de óxido nitroso (N₂O), 21% de oxígeno (O₂) y 64% de nitrógeno durante 10 min, que es tiempo suficiente para que se equilibre el N₂O entre los tejidos cerebrales y la sangre venosa cerebral. Se extraen de manera simultánea muestras de sangre arterial (de cualquier arteria) y de sangre venosa mezclada (de la vena yugular interna) al inicio y a intervalos de 1 min, durante 10 min. A partir de esta información es posible calcular el flujo sanguíneo cerebral mediante la ecuación de Fick. Puesto que las concentraciones arterial y venosa cambian de manera continua al transcurrir el tiempo, es necesario calcular la diferencia arteriovenosa (A-V) promedio en el periodo de 10 min.

$$\text{Flujo sanguíneo cerebral} = \frac{\text{captación de N}_2\text{O por el cerebro en } 10 \text{ min}}{\text{diferencia A-V promedio N}_2\text{O en 10 min}} \quad (40.1)$$

Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral total

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) se mantiene constante en un intervalo considerable de cambios de presión arterial sistémica (60 a 140 mm Hg). Esta autorregulación es importante puesto que las presiones por debajo de 60 mm Hg inducen síncope, en tanto las presiones superiores a 140 mm Hg producen alteración de la barrera hematoencefálica y edema cerebral. Estos factores que contribuyen a la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral total son el compartimento rígido dentro del cual se ubica el cerebro (doctrina Monro-Kellie), reflejo de Cushing y autorregulación miogénica.

Doctrina Monro-Kellie. Existen tres elementos, cerebro, líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre, que se encuentran incluidos en la cavidad craneal rígida. Los líquidos, por supuesto, no son sensibles de compresión. Por tanto, si cualquiera de los tres elementos aumenta, debe ser a expensas de los otros dos. Por ejemplo, cuando una persona se pone de pie a partir de la posición supina, o si el organismo se acelera hacia arriba (Gz+ alta), la sangre se desplaza hacia

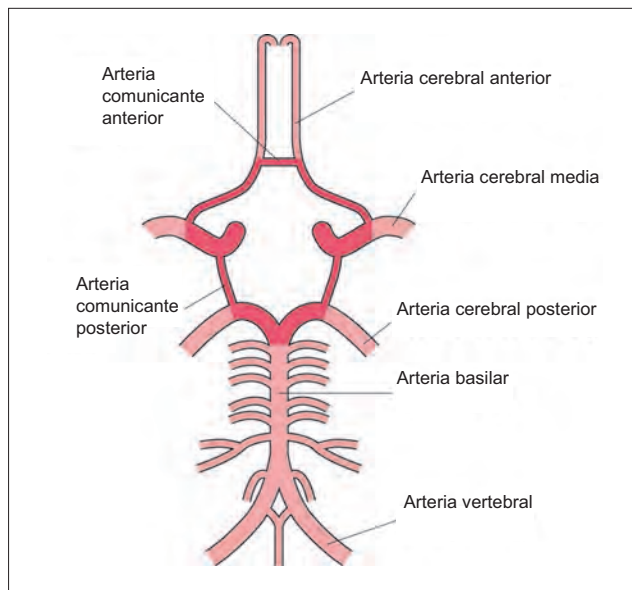


Figura 40-1. Arterias cerebrales (rojo claro) y el polígono de Willis (rojo intenso).

los pies y la presión dentro de la arteria carótida en el nivel de la cabeza disminuye. Sin embargo, el flujo sanguíneo cerebral no disminuye en gran medida puesto que la presión intracraneal cae de manera simultánea, lo que reduce la presión dentro de la arteria. Lo opuesto ocurre ante una Gz baja o negativa, caso en que la presión arterial carotídea aumenta. Puesto que la presión intracraneal también aumenta, el diferencial de presión a través de la pared vascular no lo hace y los vasos no se rompen.

Reflejo de Cushing. Cuando aumenta la presión intracraneal, el flujo sanguíneo cerebral disminuye al tiempo que se comprimen los vasos sanguíneos cerebrales, lo que desencadena isquemia. La isquemia cerebral produce estimulación directa del área vasomotora, que genera el aumento de la presión arterial y la recuperación de un flujo sanguíneo cerebral adecuado. La elevación de la presión arterial es proporcional a la elevación de la presión intracraneal sólo hasta cierto límite, más allá del cual cesa la circulación cerebral.

El aumento de la presión intracraneal también se relaciona con bradicardia refleja (debida al aumento de la presión arterial, por mediación del reflejo barorreceptor) y la abolición de la respuesta de constricción pupilar a la luz (secundaria al efecto de compresión directa de los nervios constrictores de la pupila cercanos al acueducto). La tensión intracraneal aumenta en las fases tardías de evolución de un hematoma peridural, y los signos de hipertensión intracraneal (presión arterial, frecuencia cardíaca y pupila), tienen así un significado ominoso para el cirujano.

Autorregulación miogénica. Al igual que en otros lechos circulatorios, el esfínter precapilar cerebral es sensible al estiramiento y responde al aumento de la presión arteriolar con elevación del tono miogénico, con lo que limita el aumento del flujo sanguíneo.

Regulación metabólica del flujo sanguíneo cerebral regional

Durante la realización de alguna tarea mental específica, el flujo sanguíneo aumenta hacia el área cerebral activa (figura 40-2) ya que las neuronas activadas generan metabolitos que producen vasodilatación local. El flujo sanguíneo cere-

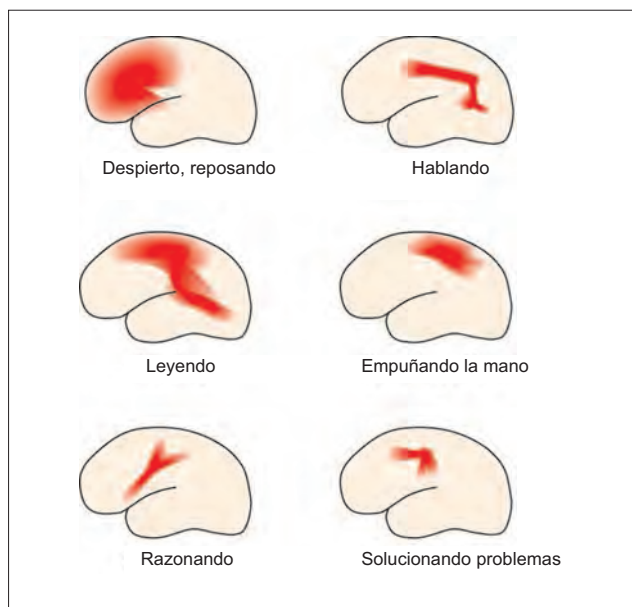


Figura 40-2. Aumento del flujo sanguíneo regional con distintos tipos de actividades cerebrales.

bral total permanece sin cambios ante la actividad neuronal local.

El factor metabólico principal que se implica en la vasodilatación vinculada con la actividad cerebral es el dióxido de carbono (CO_2) que se produce en las neuronas activas. La vasodilatación cerebral también se genera a partir de una elevación de la presión parcial del dióxido de carbono (PCO_2) en la sangre, puesto que el CO_2 se difunde con rapidez hacia el líquido extracelular (LEC) del cerebro y el LCR. Por el contrario, la disminución de la PCO_2 , como ocurre durante la hiperventilación, causa una reducción del FSC.

El efecto vasodilatador del CO_2 es indirecto y se encuentra mediado por la formación de iones hidrógeno (H^+), que tiene un efecto vasodilatador directo sobre los vasos sanguíneos cerebrales. Una reducción del pH en el LEC cerebral o el LCR tiene así la misma capacidad para inducir vasodilatación. Sin embargo, una caída del pH arterial no puede desencadenar vasodilatación cerebral si la PCO_2 arterial se mantiene constante. Los hidrogeniones no pueden atravesar la barrera hematoencefálica: el aumento de la concentración arterial de H^+ aumenta el flujo sanguíneo cerebral sólo cuando la PCO_2 de la sangre se incrementa de manera simultánea.

Otros factores que modifican el flujo sanguíneo cerebral son el potasio (K^+) y la adenosina. La concentración de K^+ en el LEC cerebral y el LCR aumenta durante las fases iniciales de la hipoxia, convulsiones y terapia electroconvulsiva. La elevación inicial del flujo sanguíneo cerebral en estas condiciones podría así deberse al aumento de K^+ . Un mediador que tiene más probabilidad de explicar la vasodilatación es la adenosina, cuya síntesis aumenta con rapidez ante la hipoxia tisular y permanece elevada durante el periodo hipóxico.

Modelos generales: energía

Las neuronas cerebrales dependen en gran medida del metabolismo oxidativo de la glucosa para obtener el ATP que provee la energía para todas sus actividades. De esta manera, resulta esencial que el flujo sanguíneo hacia el cerebro, que lleva oxígeno y glucosa, sea proporcional a la actividad cerebral y que el flujo sea ininterrumpido. La circulación cerebral cuenta con controles metabólicos poderosos y es independiente de la regulación refleja de la presión arterial.

Síncope

El síncope (o desmayo) es una pérdida súbita y transitoria del estado de conciencia por efecto de un FSC inadecuado. De manera invariable se relaciona con una caída, lo que salva la vida puesto que el cambio de la postura aumenta el flujo sanguíneo cerebral. El síncope puede ser de origen cardíaco o no cardíaco. El síncope cardíaco se debe a la reducción del GC. El síncope no cardíaco puede tener distintas etiologías, algunas se analizan más adelante.

El **síncope vasovagal** (o desmayo común) se relaciona con hipotensión y bradicardia. Se desencadena por algún elemento (ver sangre, una experiencia emocional) que hace que los controladores cardiovasculares en el SNC aumenten la actividad parasimpática del nervio vago y disminuyan la actividad simpática. El **síncope ortostático** es el desmayo que se debe a una respuesta vasomotora inadecuada ante la reducción de la presión arterial que ocurre al pasar de la posición sedente o en decúbito a la pedestación. El **síncope del seno carotídeo** se debe a la sensibilidad excesiva del seno carotídeo a la compresión,

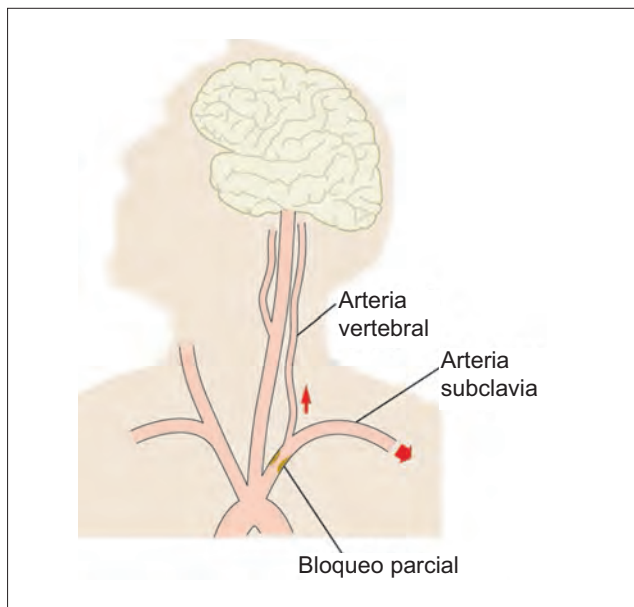


Figura 40-3. Secuestro subclavio. La ejercitación muscular atrae más sangre hacia la extremidad superior izquierda a través de la arteria subclavia, lo que disminuye el flujo sanguíneo de la arteria vertebral hacia el cerebro.

como por efecto de un cuello ajustado. Estos tipos de síncope son frecuentes en pacientes ancianos. Los **síncopes situacionales** pueden relacionarse con tos, micción o defecación. Estas actividades se relacionan con la maniobra de Valsalva, que incrementa la presión intratorácica. La micción y defecación se relacionan además con una reducción súbita de la presión intraabdominal. La unión de los dos factores (la presión intratorácica alta y la intraabdominal baja) desencadena una reducción del GC, cuyas consecuencias son hipotensión y síncope. Otros factores, por ejemplo la hipotensión ortostática que se relaciona con levantarse de la cama antes de orinar, podrían contribuir a los síncope situacionales. La hipoglucemia o hiperventilación pueden inducir al **síncope metabólico**. La hipoglucemia inhibe al centro vasomotor, en tanto la hiperventilación desencadena hipocapnia, misma que induce vasoconstricción cerebral e isquemia.

El **síndrome de secuestro subclavio** se observa en casos en que la arteria subclavia presenta algún bloqueo proximal al sitio de origen de la arteria vertebral. El ejercicio con el brazo del lado afectado puede extraer la sangre de la arteria vertebral y dirigirla hacia el brazo, lo que reduce el flujo sanguíneo a través de la arteria basilar y desencadena isquemia cerebral (figura 40-3).

Líquido cefalorraquídeo

El LCR es un filtrado (trasudado) claro, transparente y casi libre de proteínas, que deriva de la sangre. Se localiza en torno al cerebro y médula espinal (dentro del espacio subaracnoideo), así como dentro del cerebro y médula espinal (en sus ventrículos y el conducto endimario, respectivamente).

El **espacio subaracnoideo** se ubica entre la aracnoides y la piamadre. Presenta dilataciones en algunos sitios, de forma que se constituyen las cisternas subaracnoideas (figura 40-4). Es posible acceder con facilidad a algunas de estas cisternas (la cisterna magna y cisterna espinal) utilizando

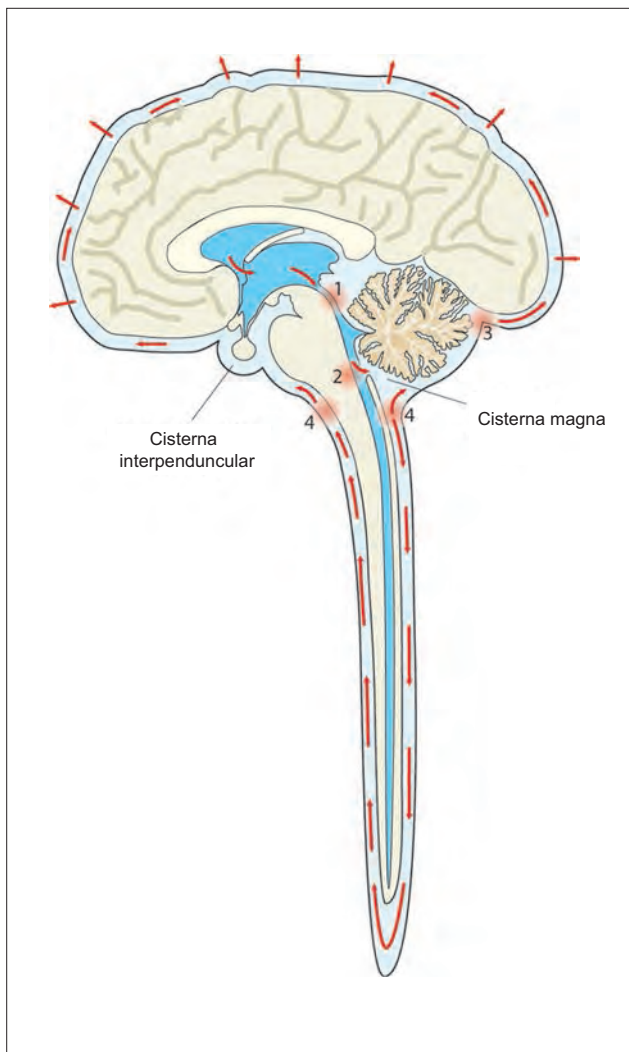


Figura 40-4. Circulación del LCR en los ventrículos y espacio subaracnoideo. La obstrucción en los sitios 1 (acueducto) y 2 (agujeros de Magendie y Luschka) desencadena hidrocefalia interna. La obstrucción en los sitios 3 (abertura del tentorio) y 4 (foramen magno) genera hidrocefalia externa. También se muestran las cisternas subaracnoideas.

una aguja que se inserta a través de la piel, de manera que se aprovecha para la extracción de muestras de LCR. Los nervios craneales perforan la duramadre, pero llevan sobre sí un recubrimiento de aracnoides y piamadre. De esta manera, el espacio subaracnoideo se extiende sobre los nervios craneales. La continuación del espacio subaracnoideo a lo largo del nervio óptico conduce a la formación del papiledema en las condiciones en que existe hipertensión intracraneal. El espacio subaracnoideo también se continúa a lo largo de los vasos sanguíneos cerebrales a manera de espacio perivascular (que se conoce también como espacio de Virchow-Robin).

Circulación del líquido cefalorraquídeo

Formación del LCR. Éste se secreta a partir del plexo coroides, que se constituye por la fusión de la piamadre del cerebro con el epéndimo de los ventrículos. Este último contiene en su interior a los capilares coroides. Cada día se forman alrededor de 500 mL de LCR. Esta tasa de producción elevada mantiene una presión discreta de ~150 mm H₂O dentro del espacio subaracnoideo. La porción acuosa del

LCR se genera por trasudado, pero cada uno de sus constituyentes se transporta por medios activos. El sodio (Na^+) se secreta hacia el LCR con ayuda de la Na^+/K^+ -ATPasa. La glucosa ingresa al LCR mediante difusión facilitada, que conduce el transportador de glucosa de la membrana GLUT-1. El bicarbonato (HCO_3^-) se secreta hacia el LCR con la ayuda de la anhidrasa carbónica, un mecanismo que también se observa en los túbulos renales.

Circulación del LCR. A partir de los ventrículos laterales, el LCR fluye a través del foramen intraventricular (agujero de Monro) hacia el tercer ventrículo. Desde ahí, pasa por el acueducto (de Silvio) en el mesencéfalo, hacia el cuarto ventrículo. Por último, sale del cuarto ventrículo por los agujeros medio (de Magendie) y los dos laterales (de Luschka) para circular a través del espacio subaracnoideo en torno al cerebro y la médula espinal.

Absorción del LCR. El LCR se absorbe hacia el sistema venoso en su mayor parte por efecto de vellosidades pequeñas que se nombran granulaciones aracnoideas, que se proyectan hacia los senos de la duramadre (figura 40-5). Cerca de 20% del LCR se absorbe hacia las venas a través de las granulaciones aracnoideas espinales; el resto se absorbe en las granulaciones aracnoideas cerebrales. La absorción depende sobretudo de la diferencia de la presión oncótica coloidal entre el LCR (cercana a cero) y el plasma (25 mm Hg). También se facilita gracias a la presión hidrostática, que es un poco superior en el LCR que en los senos de la duramadre.

Funciones del líquido cefalorraquídeo

El cerebro pesa ~1 500 g, pero su peso en el LCR corresponde a 50 g debido a la flotación. La importancia de esta flotación se hace aparente ante la existencia de alguna cefalea ocasional por tracción que se desencadena tras la extracción del LCR por punción lumbar (véase más adelante). La extracción de LCR reduce la flotación e incrementa el peso del cerebro, que ejerce presión sobre la duramadre sensible al dolor, de la cual pende por medio de las venas cerebrales que drenan hacia los senos de la duramadre. Por otra parte, el cerebro ejerce una presión mayor sobre el piso de la cavidad craneal, lo que genera dolor por la presión sobre los nervios craneales en la base del cerebro.

El LCR constituye un amortiguador en torno al cerebro y lo protege de la lesión. A pesar de esto, el cerebro se lesiona en ocasiones. Por ejemplo, si ocurre un golpe intenso sobre la cabeza, el cráneo se desplaza con rapidez en direc-

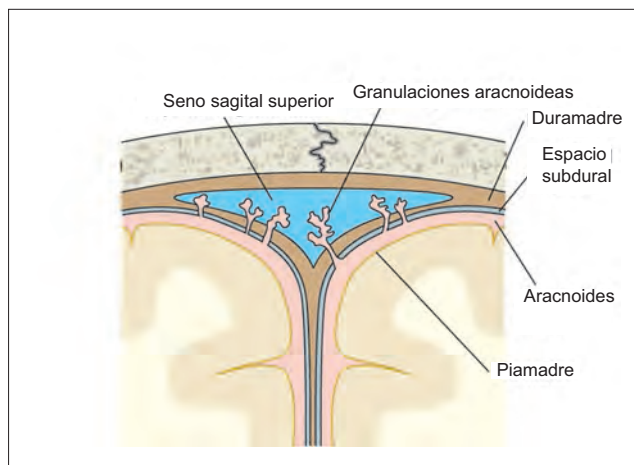


Figura 40-5. Meninges y granulaciones aracnoideas. (Reproducida con autorización de Dr. M. Abid Geelani, Professor of Cardiothoracic Surgery, GB Pant Hospital, Maluana Azad Medical College, New Delhi, India).

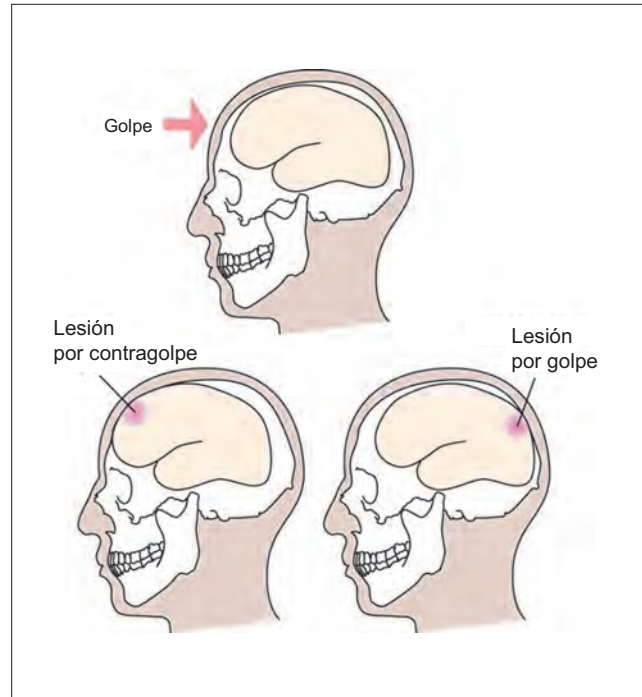


Figura 40-6. Lesiones por golpe y contragolpe.

ción al golpe, pero el cerebro queda detrás por efecto de la inercia. Esto desencadena una **lesión por golpe**. Momentos después, el movimiento del cráneo se detiene, pero el cerebro sigue desplazándose por la inercia. El resultado es que el cerebro golpea el cráneo en el lado opuesto al golpe. Esto se llama **lesión por contragolpe** (figura 40-6).

El LCR provee un medio óptimo (ambiente interior) para las neuronas, que son muy sensibles a los cambios del medio externo. Actúa como un medio para el intercambio de nutrientes. Las proteínas que salen de los capilares y se dirigen al líquido intersticial cerebral drenan por medio del LCR y retornan al torrente sanguíneo. De esta manera, el LCR desempeña el papel de los linfáticos, que no existen en el cerebro.

Análisis del líquido cefalorraquídeo

Punción lumbar. Si bien es posible extraer muestras de LCR mediante punción lumbar, de las cisternas o ventrículos, la vía más conveniente y de uso más frecuente es la punción lumbar (figura 40-7). Puede realizarse con seguridad entre las vértebras L3 y L4, o L4 y L5, puesto que la médula espinal termina en el nivel L1, en tanto la duramadre y la aracnoideas se extienden hasta S2. Además de obtener una muestra de LCR, la punción lumbar permite calcular la presión del LCR cuando se conecta la aguja para punción a un manómetro.

Las características físicas del LCR se muestran en el cuadro 40-1, y su composición química en el cuadro 40-2. Las sustancias que existen en concentración más alta que en el plasma son el cloro (Cl^-) y CO_2 . Las sustancias que se encuentran en la misma concentración que en el plasma son Na^+ y urea. Entre las sustancias que se encuentran en concentración más baja en el plasma se encuentran K^+ , Ca^{2+} , fosfatos, proteínas y glucosa. La mayor parte de las otras sustancias no pasan del plasma hacia el LCR, excepto en trazas.

Las anomalías en el LCR incluyen las siguientes: 1) turbidez, que indica aumento del contenido de proteínas y

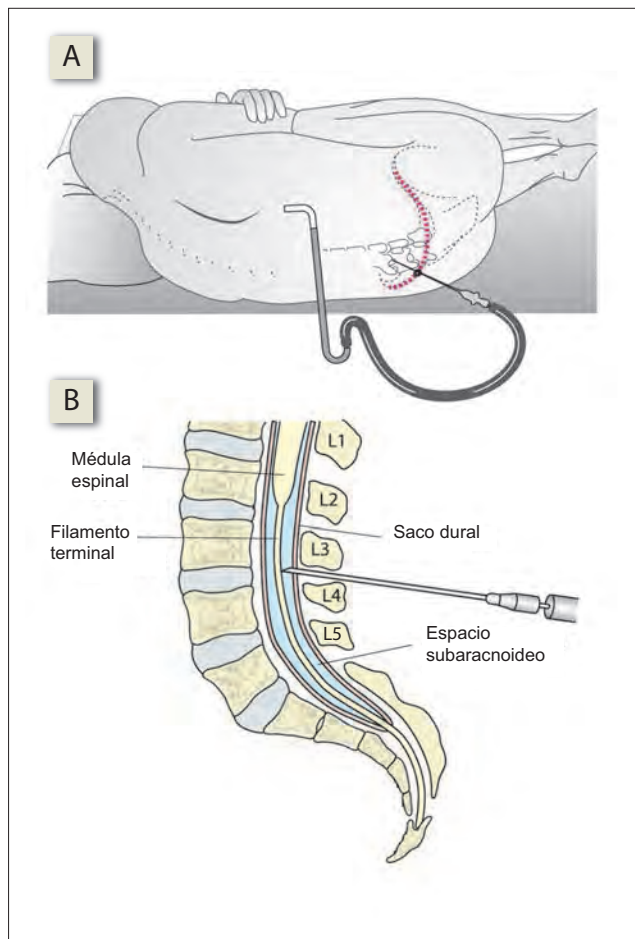


Figura 40-7. Punción lumbar. **A)** Colocación del paciente para la punción lumbar. **B)** Ubicación de la aguja dentro del espacio subaracnoideo.

células, y revela meningitis; 2) la glucosa en el LCR es baja en la meningitis por efecto de su consumo por los microbios; 3) los neutrófilos en gran cantidad (entre 1 000 y 10 000 células/mL) revelan meningitis bacteriana o absceso cerebral; 4) un número elevado de linfocitos (200 a 300 células/mL) sugiere sífilis meningea; 5) el conteo elevado de eritrocitos indica hemorragia subaracnoidea.

Presión del líquido cefalorraquídeo

La presión del LCR, que se cuantifica al tiempo de la punción lumbar, es de ~150 mm H₂O cuando el paciente se mantiene en posición supina. La presión que se registra es más alta si el paciente se encuentra sentado. El aumento de

Cuadro 40-1. Características físicas normales del LCF

Volumen	125 a 150 mL
Gravedad específica	1.007, cercana a la del tejido cerebral
pH	7.33
Presión	70 a 200 mm H ₂ O (con el paciente en posición horizontal)
Potencial	+5 mV (LCF positivo)
Células	< 5 células/mm ³ (con predominio de linfocitos)

Cuadro 40-2. Comparación de las composiciones químicas del LCR y plasma

	Concentración en plasma (mEq/kg)	Concentración en LCR (mEq/kg)
Cl ⁻	100	130
PCO ₂ (mm Hg)	40	50
K ⁺	4.5	3.0
Proteínas	6 000	20 (predominio de albúmina)
PO ₄ ³⁻	4.5	3.5
Ca ²⁺	4.5	2.5
Glucosa	100	60

la presión intracraneal puede inducir daño neuronal o comprimir los capilares cerebrales, para desencadenar así daño isquémico. Se presenta daño adicional si parte del cerebro se hernia a través de los orificios de los huesos del cráneo o el tentorio.

Un signo característico de elevación de la presión del LCR es el papiledema (abombamiento del disco óptico), que se presenta cuando el aumento de la presión intracraneal induce compresión de las venas oftálmicas. La sangre aún puede fluir a través de las arterias y llegar al disco, pero su retorno se obstruye. El líquido exuda a partir de los capilares y desencadena edema en el disco óptico. Otros signos que se vinculan con aumento de la presión del LCR son los que corresponden al reflejo de Cushing y la alteración de la conciencia, como desorientación, estupor y coma.

Barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica es una barrera fisiológica al desplazamiento de diversas sustancias hacia dentro y fuera del cerebro. Mantiene un ambiente constante dentro y en torno al cerebro, impide el escape de neurotransmisores y protege a las neuronas de sustancias lesivas que pudieran encontrarse en la sangre. La mayor parte de las sustancias que logran entrar al LEC cerebral o LCR se transportan por medios activos a través del endotelio de los capilares cerebrales. La densidad elevada de mitocondrias en el endotelio capilar cerebral refleja la actividad metabólica alta de estas estructuras vasculares.

La composición del líquido intersticial cerebral y el LCR es un poco distinta; por ello, en ocasiones la barrera hematoencefálica (que se ubica entre la sangre y el líquido intersticial del cerebro) se distingue de aquella que existe entre la sangre y el LCR. Las sustancias que difunden a través de la **barrera sangre-LCR**, es decir, a partir de los capilares coroideos hacia el LCR, deben atravesar dos barreras funcionales efectivas (figura 40-8): las uniones estrechas entre las células endoteliales de los capilares y las del epitelio coroideo. La piamadre y la membrana basal capilar no constituyen barreras efectivas. Las sustancias que se difunden a través de la **barrera hematoencefálica**, a partir de los capilares cerebrales y hacia el intersticio cerebral, deben cruzar sólo la barrera endotelial, puesto que el epitelio coroideo está ausente. Los procesos podálicos de los astrocitos, que circundan a los capilares cerebrales y constituyen un manguito completo en torno a ellos, no conforman una barrera efectiva. Contribuyen a la barrera hematoencefálica puesto que inducen la formación de uniones estrechas entre las células endoteliales.

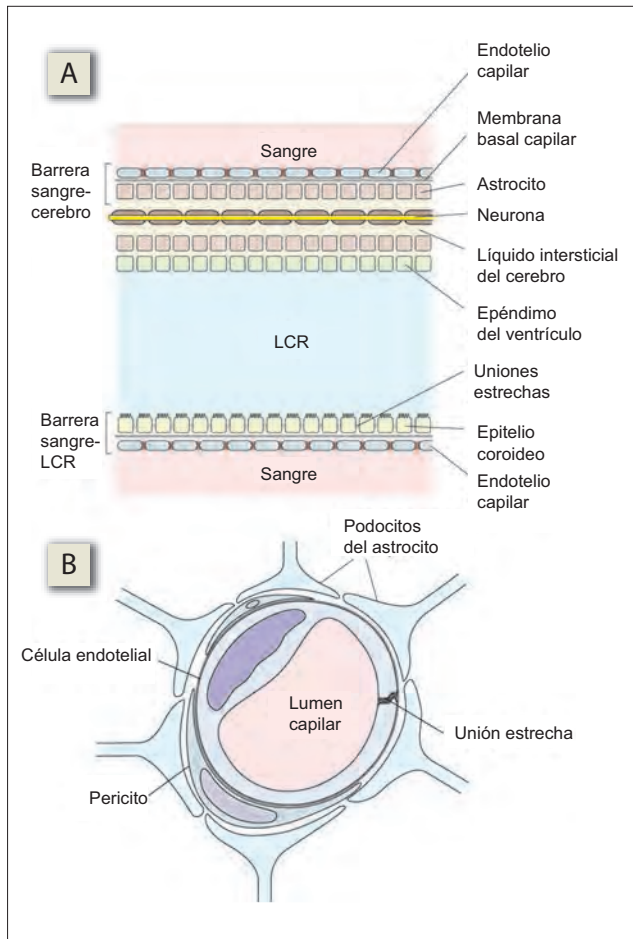


Figura 40-8. A) Las barreras sangre-cerebro y sangre-líquido cefalorraquídeo (LCR). B) Uniones estrechas y procesos podócitos de los astrocitos en un capilar cerebral. Compárese con la figura 36-1.

Deficiencia de la barrera hematoencefálica. La barrera hematoencefálica no se encuentra bien desarrollada durante la infancia; por tanto, la concentración alta de bilirrubina en el suero desencadena su acumulación en el cerebro y produce kernicterus. La barrera hematoencefálica también muestra defecto en el sitio en que existe un tumor cerebral, puesto que los capilares nuevos que proliferan en el tumor no se encuentran circundados por astrocitos. Un aminoácido radiomarcado que se introduce en la circulación se concentra en el tumor y no en otras regiones del cerebro. Esto ofrece una ventaja evidente para la radiología diagnóstica. La inflamación del cerebro y las meninges debilita la barrera hematoencefálica. Así, los antibióticos que de ordinario no atraviesan la barrera hematoencefálica pueden hacerlo cuando existe inflamación. La interrupción experimental de la barrera hematoencefálica puede producirse mediante la exposición de los capilares cerebrales a una solución hiperosmolar. Ésta actúa al deshidratar las células endoteliales, lo que hace más permeables a las uniones estrechas.

La barrera hematoencefálica es muy permeable al agua, CO_2 , O_2 , a sustancias liposolubles como el alcohol y a la mayor parte de los anestésicos. Tiene cierta permeabilidad a los electrolitos, Na^+ , Cl^- y K^+ , y es por completo impermeable a las proteínas plasmáticas y a las moléculas orgánicas insolubles en lípidos. Estas características de permeabilidad

resultan evidentes a partir de la composición del LCR (cuadro 40-2).

Estructuras carentes de barrera hematoencefálica. Ciertas regiones del cerebro cuentan con capilares fenestrados y por efecto de su permeabilidad se dice que carecen de barrera hematoencefálica. Estas áreas se localizan sobretudo en torno al tercer ventrículo y se nombran por ello **órganos circunventriculares**. Algunos de ellos son órganos neurosecretores que liberan neurotransmisores polipeptídicos, que necesitan tener capacidad para ingresar con libertad hacia la circulación; otros corresponden a áreas quimiorreceptoras para la detección de sustancias que provienen de la sangre y deben tener acceso al cerebro. Las **áreas neurosecretoras** son el lóbulo posterior de la hipófisis y la eminencia media del hipotálamo. Las **áreas quimiorreceptoras** corresponden al área póstrama, órgano subfornical y órgano vasculoso de la lámina terminal. La glándula pineal e hipófisis anterior también cuentan con capilares fenestrados y se encuentran excluidas de la barrera hematoencefálica, pero ambas son órganos endocrinos y no parte del cerebro.

Si bien la barrera hematoencefálica no está presente en los órganos circunventriculares, la barrera sangre-LCR en estos órganos es bastante efectiva debido a la presencia de uniones estrechas entre las células modificadas del epéndimo del tercer ventrículo, que se conocen como **tanicitos**. Así, las sustancias que se fugan de los capilares en los órganos circunventriculares no pueden ingresar al LCR.

Resumen

- El flujo sanguíneo cerebral es muy abundante, y corresponde a 15% del GC. El cerebro es muy sensible a la isquemia (disminución del flujo).
- El flujo sanguíneo cerebral regional muestra una autorregulación potente como resultado de la vasodilatación que inducen los productos locales del metabolismo.
- La barrera hematoencefálica impide la difusión de sustancias entre el LCR y la sangre.

Aplicación del conocimiento

40-1. Cuando la Srita. Adams (véase sección II) contrae de manera repetida los músculos de sus brazos o tronco, las estructuras presentan fatiga con rapidez y su fuerza de contracción se reduce. ¿Qué cambio del flujo sanguíneo cerebral en las regiones motoras de la corteza esperaría usted observar cuando este fenómeno ocurre? Explique su respuesta.

41 Circulación pulmonar y pleural

Circulación pulmonar

La vasculatura pulmonar ofrece una resistencia relativamente baja a la sangre que fluye del ventrículo derecho hacia la aurícula izquierda. También es un sistema muy distensible. La distensibilidad de la vasculatura pulmonar la convierte en un sistema de presión baja (cuadro 41-1) y capacitancia alta. La poscarga del ventrículo derecho es por tanto, menor que la que enfrenta el ventrículo izquierdo. En comparación con la aorta, la arteria pulmonar es más corta, tiene un diámetro mayor y su pared tiene una tercera parte del grosor de aquélla. Esto también es válido para las arteriolas pulmonares en relación con sus contrapartes sistémicas.

Los bronquios reciben sangre oxigenada a través de las arterias bronquiales, que son arterias sistémicas (figura 41-1). Cierta parte de la sangre venosa desoxigenada del sistema bronquial se mezcla con la sangre oxigenada de la vena pulmonar (véase figura 44-3). Esta interconexión entre las circulaciones bronquial y pulmonar se denomina **cortocircuito fisiológico**. Este cortocircuito reduce en forma discreta la saturación de oxígeno (O_2) en la sangre arterial.

Existen linfáticos en las paredes de los bronquiolos terminales. El material particulado que ingresa al alveolo se elimina en parte a través de estos canales. Las proteínas también se eliminan de los tejidos pulmonares por estas vías, lo que ayuda a prevenir el edema.

Presión arterial pulmonar. La presión en la circulación pulmonar se cuantifica mediante la inserción de un catéter a través de las cavidades derechas del corazón y hasta la arteria pulmonar, donde es posible hacer una lectura de la presión. Si el catéter se presiona al interior de una de las ramas pequeñas de la arteria pulmonar hasta que se ajusta al vaso (figura 41-2), la presión que se cuantifica en ese punto se llama **presión pulmonar en cuña**, y corresponde a ~5 mm Hg. Puesto que el catéter detiene el flujo sanguíneo hacia la arteria y se ubica de frente al lado venoso del circuito pulmonar, la cuantificación se aproxima más al valor de la presión venosa pulmonar que a la presión arterial pulmonar. La presión media en las venas pulmonares y aurícula izquierda es de ~2 mm Hg con el paciente en decúbito. La presión en cuña es entre 2 y 3 mm Hg mayor que la que existe en la aurícula izquierda.

El **volumen sanguíneo pulmonar** es de ~600 mL, en su mayoría se aloja en las arterias y venas pulmonares. Cuando existe hemorragia a partir de la circulación sistémica, la pérdida se compensa en parte por la translocación de sangre a partir de este reservorio pulmonar. El volumen sanguíneo pulmonar aumenta cuando la posición cambia de la erecta al decúbito, y disminuye cuando se incrementa la presión intratorácica, por ejemplo durante una maniobra de

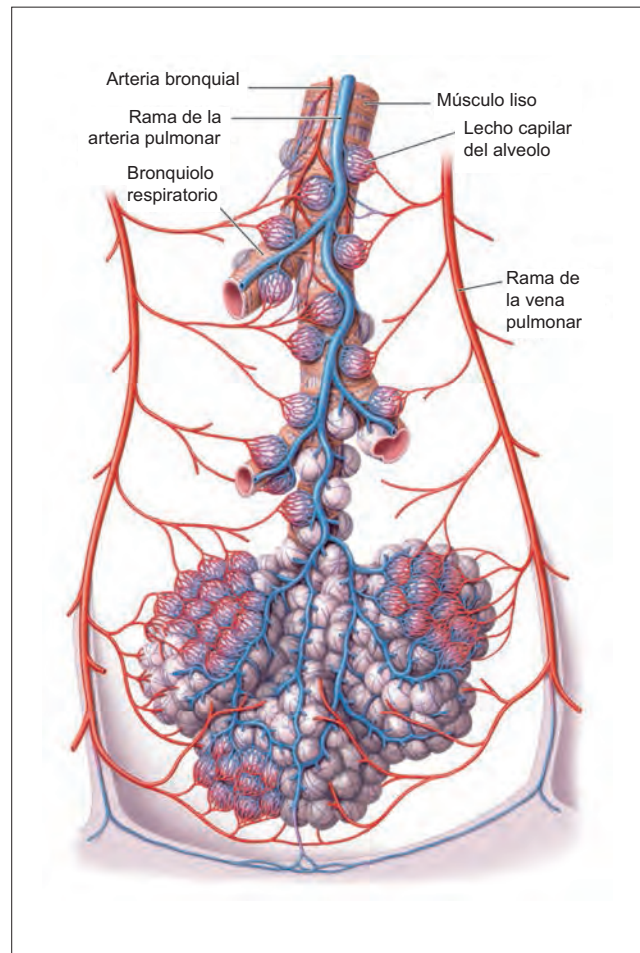


Figura 41-1 Vasos sanguíneos pulmonares y bronquiales.

Valsalva. También se eleva en condiciones patológicas como la estenosis e insuficiencia mitrales.

Efecto de la gravedad. En el individuo normal en posición erecta, la presión arterial pulmonar varía entre las bases y los ápices pulmonares (figura 41-3). En comparación con la presión arterial pulmonar en el nivel del corazón (que se localiza casi a la mitad de los pulmones), la presión apical es de 15 mm Hg menos, en tanto la presión basal es 8 mm Hg más alta. Existen diferencias correspondientes en cuanto al flujo sanguíneo regional, que constituyen la base para la definición de dos zonas pulmonares: la zona basal, que se llama zona 3 y se extiende 10 cm por encima del nivel del corazón; y una zona apical que se denomina zona 2. Una tercer zona, que se llama zona 1 aparece en condiciones patológicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (véase capítulo 52).

La **zona 3** tiene flujo sanguíneo continuo, ya que la presión capilar es mayor que la presión de aire dentro del alveolo durante todo el ciclo cardíaco.

La **zona 2** tiene flujo sanguíneo intermitente, mismo que tiene lugar sólo durante los picos máximos de presión arterial pulmonar. Las presiones pulmonares sistólica y diastólica son de 25 y 8 mm Hg cuando se cuantifican en el nivel del corazón. Las presiones correspondientes en el ápice,

Cuadro 41-1. Presiones en la circulación pulmonar

Presión sistólica	25 mm Hg
Presión diastólica	8 mm Hg
Presión media	15 mm Hg
Presión del pulso	17 mm Hg

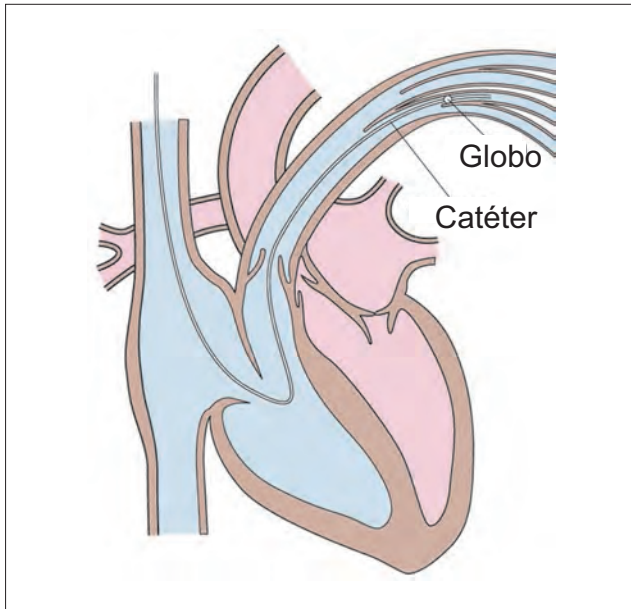


Figura 41-2. Cuantificación de la presión en cuña de la arteria pulmonar.

donde la presión es 15 mm Hg menor, corresponderían a 10 y -7 mm Hg, de manera respectiva. La presión de aire dentro de los alveolos es de 0 mm Hg. Por tanto, durante la diástole los capilares alveolares se colapsan y la sangre no fluye por ellos. Sin embargo, en la posición en decúbito no existe alguna región del pulmón que tenga más que unos centímetros por encima del nivel del corazón. De esta manera todo el pulmón, lo que incluye al ápice, adquiere equivalencia a la zona 3 y recibe un flujo sanguíneo continuo.

En la **zona 1** no existe flujo sanguíneo en ninguna fase del ciclo cardiaco, puesto que la presión capilar local nunca rebasa la presión alveolar. Por lo general la zona 1

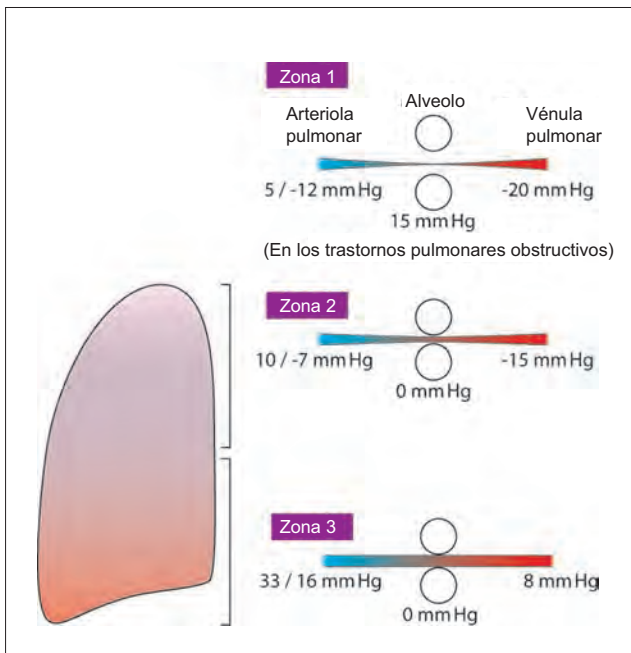


Figura 41-3. Zonas de la circulación pulmonar. La zona 3 sólo se desarrolla en condiciones patológicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

no existe: se desarrolla cuando la presión arterial sistólica pulmonar es demasiado baja (como en el caso de hipovolemia) o si la presión alveolar es demasiado alta (como en los trastornos pulmonares obstructivos) para permitir el flujo sanguíneo.

Efecto del ejercicio. El flujo de la sangre en todas las regiones del pulmón aumenta durante el ejercicio, en ocasiones hasta siete veces. Este flujo adicional se hace posible por la apertura (reclutamiento) de capilares inactivos y la expansión de los vasos pulmonares distensibles. Juntos, estos dos factores disminuyen la resistencia vascular pulmonar en tal grado que la presión arterial pulmonar aumenta muy poco, incluso durante la ejercitación máxima. Sin embargo, la elevación de la presión es suficiente para proveer un flujo sanguíneo continuo hacia los ápices, de manera que, en efecto, todo el pulmón adquiere equivalencia a la zona 3 durante el ejercicio.

La habilidad del pulmón para permitir que gran cantidad de sangre fluya a través de él durante el ejercicio reduce la carga que existe sobre el lado derecho del corazón. También previene una elevación significativa de la presión capilar pulmonar y de esa forma impide el desarrollo del edema pulmonar durante el ejercicio.

Efecto de la insuficiencia ventricular izquierda

La presión en la aurícula izquierda aumenta a la par de la gravedad de la insuficiencia ventricular izquierda (incapacidad del ventrículo para generar un flujo hacia la circulación sistémica que permita cubrir los requerimientos metabólicos del organismo). Una elevación de la presión en la aurícula izquierda hasta de 7 mm Hg no genera elevación de la presión arterial pulmonar por efecto de la gran distensibilidad de las vénulas pulmonares y la apertura de un número mayor de capilares pulmonares. El incremento resultante de la capacidad vascular pulmonar limita la elevación de la presión. Sin embargo, presiones mayores de 7 mm Hg se transmiten hacia las arterias pulmonares, lo que impone una poscarga alta al ventrículo derecho. Al tiempo que la presión se transmite a través de los capilares, la presión hidrostática capilar pulmonar aumenta. Cuando la presión auricular izquierda excede 25 mm Hg, la presión capilar es suficiente para desencadenar edema pulmonar.

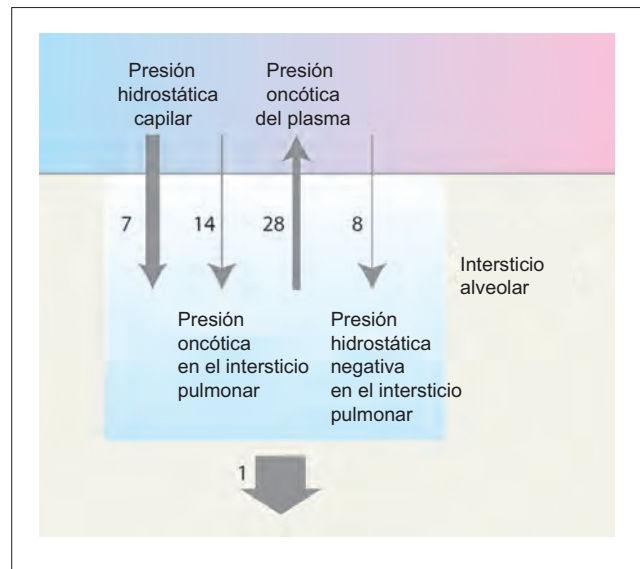


Figura 41-4. Fuerzas de Starling en los capilares pulmonares.

Control nervioso de la circulación pulmonar

El control eferente de los vasos pulmonares se ejerce sólo a través de fibras simpáticas, que causan una intensificación discreta de la resistencia vascular pulmonar. No obstante, este efecto es insignificante y carece de relevancia fisiológica. La función primordial de la descarga simpática es constreñir los vasos grandes de capacitancia pulmonar, en especial las venas, lo que genera el desplazamiento de la sangre pulmonar hacia la circulación sistémica.

Control aferente. Los barorreceptores pulmonares se ubican en la adventicia del tronco de la pulmonar y en las arterias pulmonares izquierda y derecha. Estos receptores detectan elevaciones de la presión arterial pulmonar y generan una inhibición refleja de la descarga simpática hacia la vasculatura pulmonar. El arco aferente ocurre a través del nervio vago.

Control químico de la circulación pulmonar

La disminución de la presión parcial de oxígeno (PO_2) en el intersticio pulmonar (fuera de las arteriolas), induce vasoconstricción pulmonar. Esto es justo lo opuesto de lo que ocurre en la circulación sistémica, sitio en que la hipoxia genera vasodilatación. La relevancia fisiológica de este fenómeno (que se llama **vasoconstricción hipóxica**) consiste en la desviación del flujo sanguíneo pulmonar de los alveolos con ventilación deficiente hacia aquellos con ventilación más adecuada. El músculo liso de las arterias pulmonares contiene canales de potasio (K^+) sensibles al O_2 , que se cierran cuando la PO_2 cae. El cierre los canales de K^+ se relaciona con despolarización y contracción del músculo liso.

La vasoconstricción que se relaciona con la hipoxia crónica desencadena aumento intenso de la presión arterial pulmonar (hipertensión pulmonar), que impone una postcarga alta sobre el ventrículo derecho y desencadena

su hipertrofia e insuficiencia eventual (*cor pulmonale*). La hipertensión pulmonar es frecuente en quienes habitan a grandes altitudes y en pacientes con EPOC (véase capítulo 52).

Dinámica de los capilares pulmonares

Tiempo de flujo pulmonar. La sangre pasa a través de los capilares pulmonares en ~ 0.75 seg (el tiempo de flujo). El aumento del gasto cardiaco (GC) durante la ejercitación acorta el tiempo de flujo hasta ~ 0.3 seg, que apenas es adecuado para completar la oxigenación de la sangre (véase figura 47-7). El tiempo de flujo sería menor si no se abrieran varios capilares inactivos durante el ejercicio. La apertura de los capilares inactivos aumenta el área de corte transversal capilar total, lo que reduce la velocidad lineal del flujo sanguíneo y prolonga el tiempo de flujo.

Fuerzas de Starling en los capilares pulmonares. El equilibrio de las fuerzas de Starling en la membrana capilar se muestra en la figura 41-4. Obsérvese que la presión hidrostática en el intersticio pulmonar tiene un valor negativo de -8 mm Hg. La presión neta de filtración de 1 mm Hg ($14 + 8 + 7 - 28$) genera una filtración discreta de líquido a partir de los capilares pulmonares y hacia los espacios intersticiales. Excepto por un volumen pequeño que mantiene húmedo el recubrimiento de los alveolos, este líquido retorna a la circulación a través del sistema linfático pulmonar.

Edema pulmonar. Una causa frecuente de edema pulmonar es la insuficiencia del ventrículo izquierdo. Se vincula con aumento de la presión hidrostática en los capilares pulmonares, misma que produce trasudado (aumento de la filtración capilar) de líquidos hacia el intersticio alveolar. La permeabilidad capilar también aumenta después de la exposición a gases irritantes. El resultado es el exudado, es

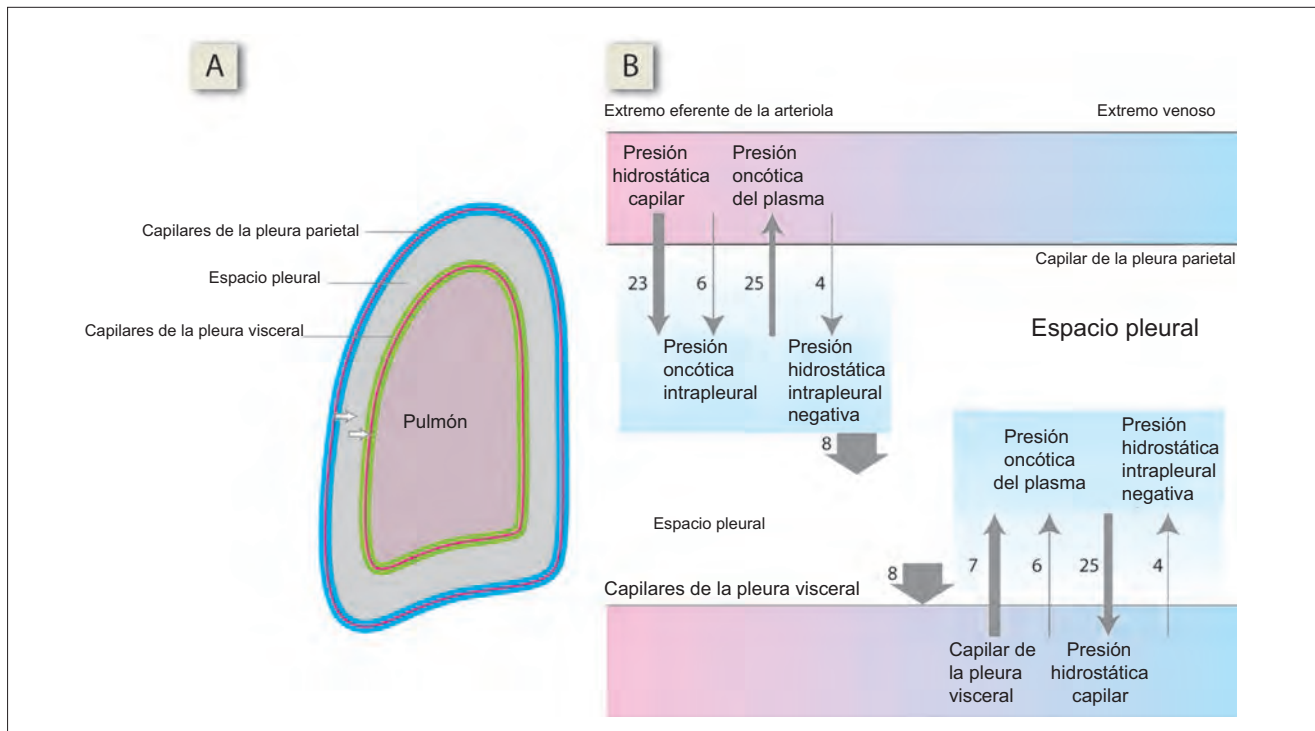


Figura 41-5. A) Movimiento del líquido a partir de los capilares en la pleura parietal (azul) hacia los capilares en la pleura visceral (verde). B) Fuerzas de Starling en los capilares pleurales.

decir, una fuga tanto del líquido como de proteínas plasmáticas a partir de los capilares.

En casos agudos, el edema pulmonar se presenta cuando la presión hidrostática en los capilares pulmonares excede 28 mm Hg. En casos crónicos, existe un aumento compensatorio del drenaje linfático y por tanto la presión capilar debe aumentar más para generar edema. El edema al inicio se mantiene confinado al espacio intersticial. Una vez que la presión en el espacio intersticial se vuelve positiva, el líquido comienza a ingresar a los alveolos. El edema, de manera independiente a donde se distribuya el líquido, disminuye la oxigenación de la sangre en los pulmones.

Circulación pleural

Existe una presión intrapleural negativa de ~ -4 mm Hg durante la respiración normal. Las presiones oncóticas tanto en los capilares de la pleura parietal como de la visceral son las mismas, -es decir, 25 mm Hg. Puesto que existe muy poca proteína en el líquido pleural normal, la presión oncótica pleural es de sólo ~6 mm Hg. La presión hidrostática en los capilares de la pleura parietal, que determinan las arterias sistémicas, es de ~23 mm Hg. La presión hidrostática en los capilares de la pleura visceral, que determinan las arterias pulmonares, es de sólo ~7 mm Hg (figura 41-5).

De esta manera, existe un gradiente neto de presión de 8 mm Hg que impulsa al líquido pleural a pasar de los capilares parietales hacia el espacio pleural. De manera similar, existe una fuerza neta de 8 mm Hg que conduce al líquido pleural desde el espacio pleural hasta los capilares viscerales y linfáticos. Este gradiente de presión asegura que el líquido que se filtra hacia el espacio pleural a partir de los capilares de la pleura parietal se absorba con rapidez a través de los capilares de la pleura visceral. Las proteínas y partículas que ingresan al espacio pleural se eliminan con lentitud, por medio de los linfáticos que desembocan en la pleura parietal.

Resumen

- La circulación pulmonar corresponde al gasto cardiaco total (a partir del ventrículo derecho).
- Muestra resistencia baja al flujo y distensibilidad alta. Una consecuencia es que las presiones en la circulación pulmonar son menores que aquéllas en la circulación sistémica.
- Otra consecuencia es que las presiones en la circulación pulmonar se incrementan poco cuando el gasto cardiaco aumenta.
- Las arteriolas pulmonares se constriñen cuando existe hipoxia en el intersticio pulmonar.
- En un individuo en posición erecta, los efectos de la gravedad generan una perfusión desigual en distintas regiones de los pulmones.

Aplicación del conocimiento

41-1. La Sra. Daniels padece tanto estenosis como insuficiencia de la válvula mitral. Es probable que las dos condiciones se hayan desarrollado de manera más o menos gradual, y generaran un aumento progresivo del volumen de la aurícula izquierda y, así, la elevación de la presión en la misma cavidad. Esto, a su vez, habría hecho que las presiones pulmonares aumentarían. ¿Por qué es probable que la presión en la arteria pulmonar de la Sra. Daniels se incrementara con más lentitud que la presión en su aurícula izquierda?

41-2. Si la Sra. Daniels fuera de visita a la cima de *Pike's Peak* (que se encuentra a más de 4 200 m de altura) durante unas vacaciones, ¿cómo se afectaría su condición? Explique su respuesta.

42 Circulación cutánea, muscular y esplácnica

Circulación cutánea

La necesidad de oxígeno y nutrimentos que tiene la piel es baja. Por ello, el control de la circulación cutánea depende menos de su actividad metabólica que de los requerimientos de la termorregulación (véase capítulo 43). El control metabólico del flujo sanguíneo cutáneo se hace evidente a partir de la presencia de **hiperemia reactiva** —el incremento del flujo sanguíneo que ocurre tras un periodo de oclusión. Los metabolitos locales se acumulan en la piel durante el periodo de oclusión y dilatan los esfínteres precapilares de los capilares cutáneos, lo que genera hiperemia una vez que se soluciona la oclusión. El control metabólico se ve rebasado por el control termorregulador; de esta manera, no tiene capacidad para aliviar la isquemia que desencadena la vasoconstricción inducida por el frío.

En el choque, la vasoconstricción cutánea desvía la sangre hacia tejidos vitales y con mayor actividad metabólica. No obstante, si la temperatura ambiental es alta el flujo cutáneo aumenta a expensas de la reducción del aporte sanguíneo hacia los tejidos vitales. El fenómeno puede predominar sobre otros reflejos que tienden a reducir el flujo sanguíneo cutáneo. Sin embargo, éste **no** es siempre el caso y el flujo sanguíneo cutáneo se reduce con el ejercicio intenso; no obstante, la producción de calor se incrementa en gran medida (véase cuadro 37-2).

El flujo sanguíneo cutáneo en reposo es el flujo que se verifica cuando una persona se encuentra en equilibrio térmico con el ambiente, entre ~ 25 y 27 °C (zona de neutralidad térmica; véase capítulo 43), y es de 450 mL/min o ~ 13 mL/min/100 g de tejido cutáneo. A temperaturas inferiores a la zona de neutralidad térmica, los vasos cutáneos se constriñen con intensidad y el flujo sanguíneo se desvía hacia los tejidos más profundos. Con base en el grado de sudoración, el flujo sanguíneo cutáneo varía entre una décima y hasta 10 veces el flujo sanguíneo en reposo. El flujo sanguíneo cutáneo máximo que se presenta ante la exposición al calor impone una carga circulatoria intensa al corazón, que puede generar hipotensión y choque.

El control termorregulador del flujo sanguíneo cutáneo puede ser local o reflejo. El control termorregulador local se genera a partir de un efecto directo de la temperatura cutánea sobre los músculos lisos vasculares, que se contraen cuando se enfrían y se relajan cuando se calientan. El centro del reflejo de termorregulación se ubica en el hipotálamo, que controla los impulsos simpáticos de salida del centro vasomotor en el tallo encefálico. Esto explica la razón por la cual los reflejos cardiovasculares que tienen lugar en el centro vasomotor son sobrepasados por los reflejos de termorregulación que controla el hipotálamo.

Triple respuesta al trauma. Al trazar con firmeza e intensidad sobre la piel una línea utilizando una punta roma se evocan tres respuestas secuenciales: eritema local, eritema periférico y edema. La reacción de **eritema local** corresponde a la línea roja que aparece a lo largo del trazo. Se debe a la dilatación de los esfínteres precapilares. La dilatación no tienen mediación neural, sino que produce por la histamina y bradisinina que se liberan a partir de la piel lesionada. El **eritema periférico** corresponde a un área eritematosa (enrojecida) cálida que se forma en torno a la línea original. Se debe a la dilatación de las arteriolas, arteriolas terminales y

esfínteres precapilares. La dilatación se encuentra mediada por el reflejo axónico que ocurre en las fibras C cutáneas. El **edema** es un aumento de volumen que se presenta a lo largo y en torno a la línea del trazo. Se produce por daño capilar, que desencadena aumento de la permeabilidad capilar y exudación del plasma.

Ciertas características de la circulación cutánea difieren en la piel de tipo apical y no apical. La piel apical se ubica en las regiones del cuerpo expuestas, pero con aislamiento deficiente, como las palmas de las manos, plantas de los pies, cara y pabellones auriculares. El resto de la piel se considera no apical.

Las arteriolas de la **piel apical** tienen un tono simpático basal intenso, que se encuentra bajo control corticohipotalámico. La exposición al calor reduce el tono simpático y dilata las arteriolas. Por el contrario, la exposición al frío constriñe las arteriolas. Sin embargo, cuando la temperatura de la piel desciende por debajo de 10 °C, las arteriolas se dilatan. La lesión que el frío causa a los tejidos desencadena la liberación de histamina, que excita las terminales sensitivas de los nervios cutáneos y produce vasodilatación sostenida por efecto del reflejo axónico. La vasodilatación aumenta el flujo sanguíneo cutáneo para calentar la piel, e impedir la lesión por congelamiento de la piel apical con exposición intensa. Esto se conoce como **vasodilatación por frío**.

La piel apical también contiene anastomosis arteriovenosas (A-V), que se encuentran bajo un control nervioso similar al de las arteriolas (figura 42-1). Estas anastomosis A-V producen incrementos más rápidos y mayores del flujo sanguíneo cutáneo, lo que las hace en especial importantes en la vasodilatación por frío. El cambio rápido del flujo sanguíneo cutáneo que generan las anastomosis A-V también desencadena cambios rápidos del color de la piel. Por esta causa, las emociones se revelan con rapidez en la coloración de la piel: la vergüenza e ira desencadenan inhibición simpática, lo que produce sonrojoamiento por dilatación de esos vasos, en tanto el temor y ansiedad producen palidez por efecto de la vasoconstricción simpática.

Carencia de anastomosis A-V en la piel no apical. El control nervioso de las arteriolas en la piel no apical es simi-

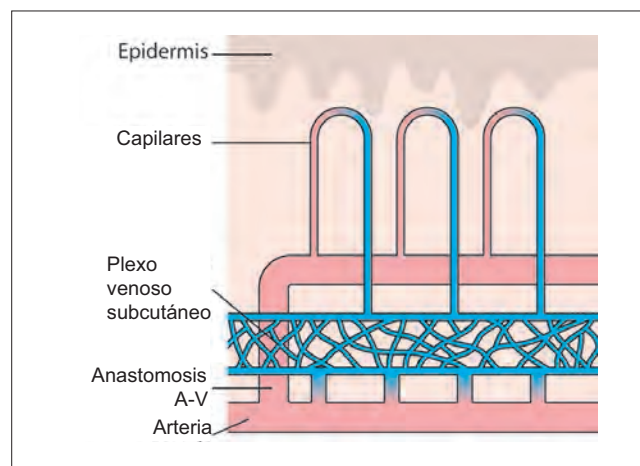


Figura 42-1. Organización de los vasos sanguíneos cutáneos. A-V, arteriovenosa.

lar al de la piel apical. En ese sitio las arteriolas tienen un tono miogénico intrínseco alto y un tono simpático bajo. La eliminación del tono simpático no produce demasiada vasodilatación por esta razón. La vasodilatación intensa de estas arteriolas se encuentra mediada por fibras simpáticas vasodilatadoras, que se dirigen a las glándulas sudoríparas. Las glándulas sudoríparas estimuladas liberan bradicinina, que provoca vasodilatación (véase figura 37-2).

Glándulas sudoríparas

Las glándulas sudoríparas son de dos tipos: ecrinas y apocrinas. Ambas se ubican en la dermis, y las dos producen secreción excesiva en los estados emocionales. Sin embargo, tienen varias diferencias que se resumen en el cuadro 42-1. Existen entre 3 y 4 millones de glándulas sudoríparas en todo el organismo, que corresponderían al tamaño de un riñón y que pueden secretar hasta 10 L de sudor por día en un individuo aclimatado. Éstos explican el incremento del flujo sanguíneo cutáneo que se genera durante la exposición al calor. El flujo sanguíneo hacia las glándulas sudoríparas con secreción activa aumenta por efecto de la bradicinina. Puesto que las glándulas ecrinas se encuentran inervadas por fibras simpáticas colinérgicas, la sudoración y el aumento relacionado del flujo sanguíneo cutáneo se inhiben con atropina y en las enfermedades del sistema nervioso autónomo.

Circulación muscular

Los vasos sanguíneos del músculo esquelético conforman el lecho vascular más grande de todo el organismo. Durante el ejercicio, la resistencia vascular en el músculo cae en grado masivo, lo que permite un incremento hasta de 20 veces del flujo sanguíneo. Por tanto, durante el reposo o ejercicio los vasos de resistencia del músculo ejercen un efecto considerable sobre la presión arterial.

Flujo sanguíneo hacia los músculos tónicos y fásicos. A diferencia de las fibras musculares fásicas (blancas), las fibras musculares tónicas (rojas) recurren al metabolismo aeróbico y se contraen todo el tiempo. De esta manera, su demanda de oxígeno (O_2) es mayor. Su flujo sanguíneo en reposo (30 mL/min/100 g), excede por mucho el de los músculos fásicos (3 mL/min/100 g). A pesar de esto, puesto que sólo comprenden una fracción de la masa muscular, su irrigación sanguínea total en reposo es sólo del doble que la que reciben las fibras blancas. Las fibras rojas cuentan con mioglobina, que les per-

mite enfrentar los periodos breves de isquemia que se generan por la compresión capilar durante la contracción del músculo. Sin embargo, durante una contracción sostenida de 10 seg o más se consume el O_2 que contiene la mioglobina, y el metabolismo del músculo se vuelve anaeróbico, lo que da como resultado fatiga y dolor isquémico.

Autorregulación miogénica. Los vasos precapilares de resistencia en el músculo tienen un tono miogénico basal alto. El aumento de la presión arterial desencadena una contracción inducida por estiramiento en el esfínter precapilar (contracción miogénica), que impide una elevación excesiva de la presión dentro del capilar. La respuesta es importante en los músculos de las piernas, donde disminuye la tasa de filtración capilar en la posición erecta e impide el edema podálico.

Control metabólico. En el músculo en ejercitación, los productos del metabolismo se acumulan con más rapidez que con la que pueden ser eliminados por medio del flujo sanguíneo. Los metabolitos que se acumulan, como el dióxido de carbono (CO_2), potasio (K^+) e hidrógeno (H^+) producen vasodilatación de los esfínteres precapilares y generan disminución intensa de la resistencia vascular local. Esto incrementa en gran medida la dimensión del lecho capilar que se perfunde, y el flujo sanguíneo se multiplica (hiperemia del ejercicio). El flujo de sangre aumenta en respuesta de la demanda de O_2 de los músculos que se ejercitan. Es por esta causa que la diferencia A-V de O_2 disminuye durante el ejercicio. La presión hidrostática capilar se intensifica en forma aguda y existe aumento del trasudado hacia el intersticio, lo que reduce el volumen plasmático y genera hemoconcentración. Una vez que se suspende el ejercicio intenso, el flujo sanguíneo no se detiene de manera inmediata sino se reduce en forma exponencial a partir del nivel alto que alcanza durante el ejercicio hasta sus valores en reposo. Esto se debe a la falta de oxígeno que genera el ejercicio.

El control metabólico también explica la hiperemia reactiva que se presenta en los músculos tras un periodo de oclusión circulatoria. La oclusión genera la acumulación de metabolitos en el lecho capilar, que se dilatan al máximo. La liberación de la oclusión permite el ingreso rápido de la sangre a través de los capilares dilatados, con lo que se eliminan los metabolitos.

Control neural. Los vasos de resistencia del músculo poseen un tono basal alto, que puede atribuirse en gran medida al tono miogénico intrínseco del músculo liso vascular. El tono neurogénico que genera la descarga simpática es mucho menor. De ahí que la descarga simpática sea tan efectiva para producir vasoconstricción (existe un margen amplio para el incremento), pero es más bien deficiente para la generación de vasodilatación (existe poco margen para la disminución). Así, resulta evidente que una reducción de la descarga simpática no puede ser responsable de la hiperemia masiva que ocurre durante el ejercicio, y se debe por completo a factores metabólicos. Más bien, la descarga simpática limita la hiperemia del ejercicio que ocurre en el músculo.

El papel de la descarga simpática sobre los capilares del músculo es otro. 1) La descarga simpática aumenta el índice de resistencia precapilar-poscapilar, y con ello promueve la absorción del líquido intersticial hacia el interior de los capilares. En el ejercicio ocurre un trasudado de líquidos a partir de los capilares y hacia el líquido intersticial. La descarga simpática limita el trasudado, no obstante no puede detenerlo por completo. 2) Durante el choque circulatorio, la vasoconstricción simpática reduce el flujo sanguíneo al músculo en forma intensa. Puesto que el lecho capilar del músculo es muy amplio, esto ayuda a dirigir un volumen sustancial de sangre hacia el corazón, lo que facilita la elevación de la presión arterial en el choque circulatorio.

Cuadro 42-1. Diferencias entre las glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas

Ecrinas	Apocrinas
Existen en todo el organismo, pero muestran más densidad en la cabeza, y alcanza su densidad máxima en las palmas y plantas	Se encuentran en las axilas, la región perianal, en torno a los pezones, en el monte de Venus y en los labios mayores
Se abren en la superficie de la piel	Se abren hacia el canal del folículo piloso
Secretan gran cantidad de agua y sudor hipotónico	Secretan un fluido lechoso sobre el cual actúan las bacterias para liberar un olor característico
Reciben inervación y estimulación de las fibras simpáticas colinérgicas; son importantes para la termorregulación	No presentan inervación, pero reciben estimulación de la adrenalina circulante; no desempeñan papel alguno en la termorregulación

Mezcladas con las fibras simpáticas que se dirigen al músculo se encuentran las fibras simpáticas especiales que contienen acetilcolina, y no noradrenalina, como neurotransmisor. Estas **fibras vasodilatadoras simpáticas** se activan por vías corticohipotálamicas-reticulospinales, que son un tanto distintas de la vía centro vasomotor-médula toracolumbar. No reciben la influencia de las aferentes barorreceptoras y quimiorreceptoras, y no participan en los reflejos cardiovasculares usuales. Sino que generan vasodilatación en estados emocionales.

Las fibras vasodilatadoras simpáticas no aumentan el flujo sanguíneo nutricional hacia los músculos, ya sea durante o antes de la ejercitación (figura 42-2). Su importancia recae en la prevención de la elevación excesiva de la presión arterial antes del inicio del ejercicio. La confrontación con una situación de lucha o fuga desencadena la "reacción de defensa", que se relaciona con una descarga simpática considerable que produce vasoconstricción generalizada en los lechos musculares. El resultado es que la resistencia periférica total y la presión arterial se incrementan hasta niveles peligrosos. En ese momento, la descarga de los nervios vasodilatadores simpáticos reduce la presión arterial hasta valores seguros. Lo hace al dilatar las arteriolas en el músculo. La apertura de estas arteriolas no mejora el flujo nutricional hacia los músculos puesto que la mayor parte de los esfínteres precapilares aún se encuentra cerrada, y el flujo adicional que llega a los músculos a través de las arteriolas dilatadas sale a través de las venas por medio de los canales preferenciales. Una vez que comienza el ejercicio, los esfínteres precapilares se dilatan por efecto de los metabolitos locales y la mayor parte de la sangre fluye por las arteriolas hacia los capilares del músculo, que ofrecen en ese momento menos resistencia que los canales preferenciales. La importancia de la vasodilatación simpática no está iden-

tificada en el humano, no obstante quizá subyazca al síncope vasovagal.

Bomba muscular. La contracción rítmica del músculo durante el ejercicio dinámico ejerce un efecto de propulsión sobre la circulación (véase capítulo 34, "bombeo" venoso). Por otra parte, la contracción muscular sostenida potente del ejercicio estático comprime el lecho vascular y detiene el flujo sanguíneo a través de los músculos.

Circulación esplácnica

Los lechos vasculares del intestino, hígado y bazo se llaman en conjunto **circulación esplácnica**. El flujo sanguíneo esplácnico total es de ~1.5 L/min. En el intestino, la mucosa recibe un volumen sanguíneo casi cuatro veces mayor que el que alcanza el músculo liso de sus paredes. Si todo el tubo gastrointestinal se activara de manera simultánea, el flujo sanguíneo esplácnico se incrementaría ~4 L/min. Sin embargo, puesto que durante la digestión y absorción se activan de manera secuencial distintas porciones del tubo gastrointestinal, la circulación esplácnica máxima es de ~3 L/min.

Circulación mesentérica

Control hormonal. La ingesta de alimentos incrementa el flujo sanguíneo intestinal. Los mediadores de esta hiperemia incluyen la gastrina, colecistocinina y los productos de la digestión, como glucosa y ácidos grasos. El flujo sanguíneo intestinal también aumenta por efecto del proceso de absorción del alimento. El alimento sin digerir no ejerce influencia vasoactiva alguna.

El **control nervioso** de la circulación mesentérica es casi por completo simpático. El aumento de la actividad simpática constriñe tanto las arteriolas como las venas mesentéricas. Se estimulan los receptores adrenérgicos α y β , pero predomina el efecto adrenérgico α (vasoconstrictor).

Las fibras simpáticas que se dirigen al intestino tienen actividad tónica. Cuando se les estimula, estas fibras desencadenan una elevación de la presión arterial sistémica. La razón principal de este aumento no es el incremento de la resistencia periférica, sino la constricción venosa, que expulsa la sangre de la circulación mesentérica y aumenta la PVC y gasto cardíaco (GC). Esta translocación de la sangre resulta benéfica en una situación de lucha o fuga, en que debe disponerse de más sangre para el corazón, los músculos y cerebro, en comparación que la que requieren los intestinos.

La **autorregulación** del flujo sanguíneo en la circulación intestinal no está tan bien desarrollada. El mecanismo principal que se encarga de la autorregulación es de tipo metabólico, no obstante quizá también contribuya un mecanismo miogénico. La adenosina es un vasodilatador potente del lecho vascular mesentérico y podría ser el principal mediador metabólico de la autorregulación. A pesar de esto, la concentración de potasio y la alteración de la osmolalidad del plasma podrían contribuir a la autorregulación.

Sistema de contracorriente de las vellosidades. La dirección del flujo sanguíneo en los capilares y vénulas de una vellosidad se opone a la que existe en la arteriola principal. Esta disposición define un intercambiador de contracorriente, que tiene tanto ventajas como desventajas (figura 42-3).

1. Las sustancias liposolubles que se absorben y transportan a través de las porciones venosas del asa vascular se difunden hacia el interior del asa arterial por un gradiente

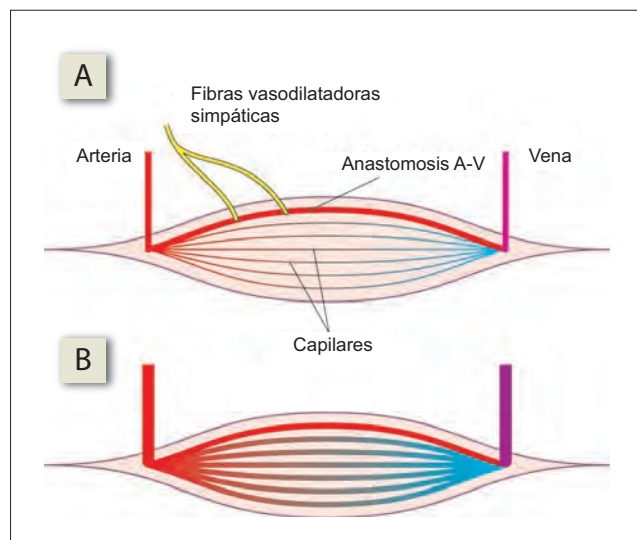


Figura 42-2. Papel de las fibras vasodilatadoras simpáticas en el músculo. **A)** Antes del ejercicio las arteriolas se encuentran dilatadas por la descarga de las fibras vasodilatadoras simpáticas. El flujo sanguíneo a través de los capilares es mínimo, puesto que la mayor parte de él se desvía hacia los canales preferenciales. **B)** Después del ejercicio el flujo sanguíneo capilar aumenta de forma intensa por efecto de la autorregulación, y excede por mucho el flujo que pasa a través de los canales preferenciales. Obsérvese que la desaturación de oxígeno que sufre la sangre sólo tiene lugar en los capilares y no en los canales preferenciales. A-V, arteriovenosa.

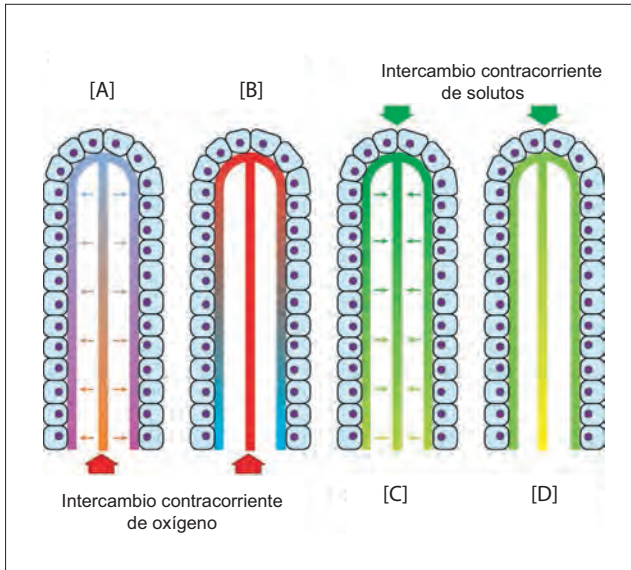


Figura 42-3. Intercambios de contracorriente en las vellosidades. **A, B)** Por efecto del intercambio contracorriente, la sangre arterial que ingresa la vellosidad tiene una oxigenación más baja, y la sangre venosa se encuentra menos desoxigenada de lo que estaría si no existiera el intercambio. **C, D)** Por efecto del intercambio contracorriente, la sangre arterial que llega a la punta de la vellosidad es más rica en solutos (color verde), por lo que sólo tiene capacidad de absorber una cantidad limitada de solutos a partir del lumen.

te de concentración. De esta manera, se alcanzan concentraciones altas de las sustancias absorbidas en las porciones externas de la vellosidad, que salen con lentitud relativa a través del drenaje venoso. Un sistema de este tipo reduce en forma automática la velocidad de ingreso de solutos de absorción rápida hacia la sangre, de tal manera que el hígado pueda disponer de ellos de manera efectiva.

2. El intercambio contracorriente también permite la difusión de O₂ de las arteriolas a las vénulas. Con velocidades de flujo bajas, una porción sustancial del O₂ de la sangre se deriva de las arteriolas hacia las vénulas cerca de la base de la vellosidad. Así, la provisión de O₂ hacia las células de la mucosa que se ubican en la punta de la vellosidad es baja. Cuando el flujo sanguíneo intestinal es muy lento, la derivación de O₂ es exagerada y puede generar necrosis extensa de la vellosidades intestinales.

Circulación hepática

La definición de la unidad funcional del hígado ha cambiado a lo largo de los años (figura 42-4). El concepto más temprano correspondía a una unidad funcional nombrada **lóbulo hepático**, que tenía configuración poligonal y una vena (denominada vena central) en el centro. Durante la primera mitad del siglo XX, se prefirió el concepto de un **lóbulo porta triangular**. Se centraba en la triada porta. En la actualidad la unidad funcional del hígado se llama **acino hepático**, y tiene forma elipsoidal. Presenta una disposición simétrica a los lados de una línea que conecta dos venas centrales. Puesto que la vena central no ocupa una posición central

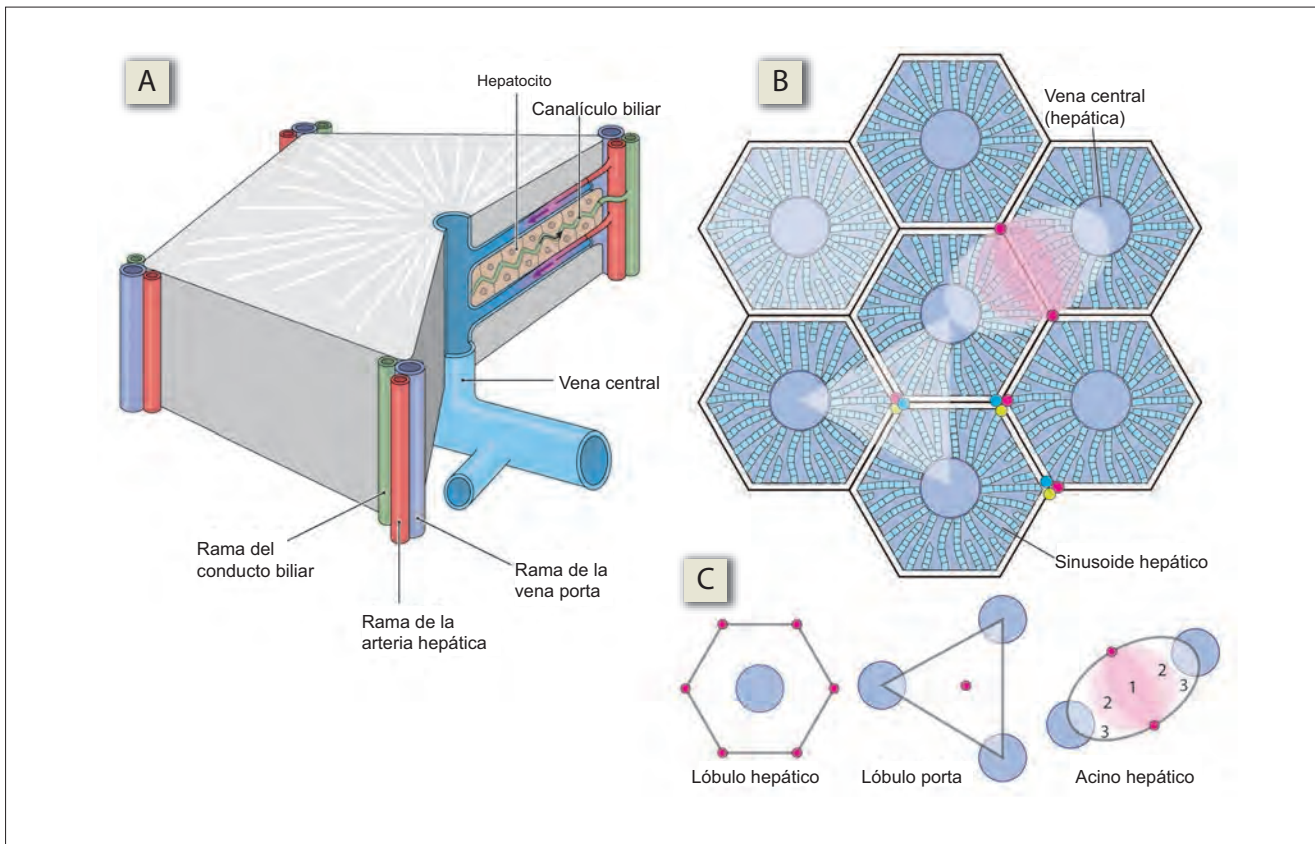


Figura 42-4. **A)** Representación clásica (estructural) de un lóbulo hepático, que muestra la disposición de los vasos que llevan la sangre hacia el hígado, las ramas de la arteria hepática y la vena porta, así como el vaso que drena la sangre del hígado, la vena hepática central. **B)** Corte a través del hígado, que muestra tres modelos de la unidad funcional hepática. **C)** Tres modelos de la unidad funcional hepática: lóbulo hepático, lóbulo porta y acino hepático.

en el acino hepático, ahora se le denomina vena hepática terminal.

El concepto de acino hepático como unidad funcional ayuda a explicar el patrón de degeneración celular que se observa en el daño hipóxico y tóxico al hígado. El acino hepático cuenta con tres zonas concéntricas. La **zona 1** es un área elipsoidal que circunda las inmediaciones de la arteriola y de la vénula porta terminal. Las células en ese sitio reciben una oxigenación adecuada. El área contiene sobre todo las enzimas que participan en el metabolismo oxidativo y la gluconeogénesis. La **zona 2** es intermedia en todos los sentidos. Contiene un conjunto mixto de enzimas. La **zona 3** en la región periférica del acino. Es la zona menos oxigenada; de esta manera, es la más susceptible a lesión anóxica. Contiene gran cantidad de enzimas que participan en la glucólisis y en el metabolismo de lípidos y fármacos.

Las ramas pequeñas de la vena porta y la arteria hepática dan origen a las vénulas porta terminales y a las arteriolas hepáticas, de manera respectiva. Estos vasos terminales ingresan al acino hepático en su punto central. La sangre fluye a partir de estos vasos terminales hacia los sinusoides, que constituyen la red capilar del hígado. Los sinusoides irradian hacia la periferia del acino, donde se conectan con las vénulas hepáticas terminales. La sangre de estas vénulas terminales drena hacia ramas cada vez mayores de las venas hepáticas, que son tributarias de la vena cava inferior.

Flujo sanguíneo dual hacia el hígado. A pesar de tener una demanda baja de O_2 , el hígado recibe una irrigación sanguínea abundante. Esto se debe a que sólo 25% de su provisión sanguínea deriva de la arteria hepática y se destina a cubrir sus requerimientos metabólicos. De la vena porta proviene 75% remanente. Ambos flujos se encuentran en los sinusoides. El flujo sanguíneo dentro de los sistemas venoso porta y arterial hepático varía en sentido recíproco; cuando uno se reduce, el otro genera una compensación parcial. El flujo sanguíneo hepático se autorregula; el porta no se autorregula, se incrementa después de una comida.

La presión arterial hepática media es de ~90 mm Hg; la presión en la vena hepática es de sólo 5 mm Hg. Tanto los sistemas arterial hepático como porta convergen en los sinusoides (figura 42-5). De esta manera, podría esperarse que la presión en el sinusoide fuera muy alta. Sin embargo esto no es así como resultado de la resistencia presinusoidal alta en las arteriolas hepáticas. La presión sinusoidal es de

sólo 10 mm Hg. Por otra parte, la resistencia postsinusoidal es baja y cualquier cambio de la presión venosa hepática se transmite con rapidez hacia los sinusoides, lo que afecta en grado profundo el intercambio de líquidos a través de los mismos. Este fenómeno tiene importancia clínica para la comprensión de la ascitis y anastomosis portocava, como se explica más adelante.

La ascitis, la presencia de líquido en la cavidad abdominal, ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva porque la elevación de la PVC se transmite en sentido retrógrado hacia las venas hepáticas, vena porta y capilares mesentéricos. La elevación de la presión hidrostática en la circulación mesentérica genera transudación intensa de líquido hacia la cavidad abdominal.

La ascitis también se presenta en la cirrosis hepática, en la que existe fibrosis extensa en el hígado. La fibrosis desencadena un incremento marcado de la resistencia sinusoidal hepática. El incremento resultante de la presión venosa porta se transmite en sentido retrógrado hacia la circulación mesentérica.

Lo contrario ocurre cuando se establece una circulación colateral entre la vena porta y las venas sistémicas (anastomosis portocava). En estos casos, la presión aumenta en grado sustancial en las venas sistémicas que se anastomosan con la vena porta. Una anastomosis de este tipo se puede desarrollar, por ejemplo, en el tercio distal del esófago, y puede dilatarse en grado considerable para dar lugar a las várices esofágicas. Estas várices pueden romperse y producir una hemorragia interna grave, muchas veces mortal.

Provisión de oxígeno al hígado. Cerca de 70% del O_2 que utiliza el hígado deriva de la sangre porta. Esto es posible ya que la sangre porta que llega al hígado triplica el volumen de la sangre arterial hepática que alcanza este órgano. Además, la sangre porta no presenta desaturación intensa por efecto de las demandas bajas de O_2 de los tejidos gastrointestinales. Así, contiene ~17 mm O_2 /dL de sangre en comparación con 19 mL O_2 /dL de la sangre arterial hepática.

Un punto de vista sostiene que la sangre venosa porta tiene una desaturación más intensa durante la digestión y por ello representa una fuente de oxígeno poco confiable, que lo provee en la concentración más baja durante la digestión, momento en que la actividad hepática alcanza su máximo. El punto de vista opuesto es que existe un incremento intenso del flujo sanguíneo porta durante la digestión, de tal manera que si bien la presión parcial de oxígeno (PO_2) de la sangre porta se reduce, la provisión total de oxígeno se incrementa por efecto de la hiperemia. Aunque el aporte de oxígeno al hígado se mantiene en variación, el hígado muestra un consumo constante de O_2 y la extracción de este elemento varía a la par.

Almacenamiento de sangre en el hígado. El hígado funge como un reservorio sanguíneo, y existen ~400 mL de sangre en sus sinusoides. Los nervios simpáticos inducen constricción de las venas porta, lo que a su vez genera una reducción intensa de la capacitancia del sistema porta, que ayuda a desviar la sangre hacia el corazón.

Resumen

- La piel muestra actividad metabólica baja y el flujo sanguíneo cutáneo depende de la necesidad que tiene el organismo de regular la temperatura.
- Los vasos sanguíneos del músculo presentan un tono miogénico basal elevado, pero está bajo el control tanto de fenómenos metabólicos como nerviosos.

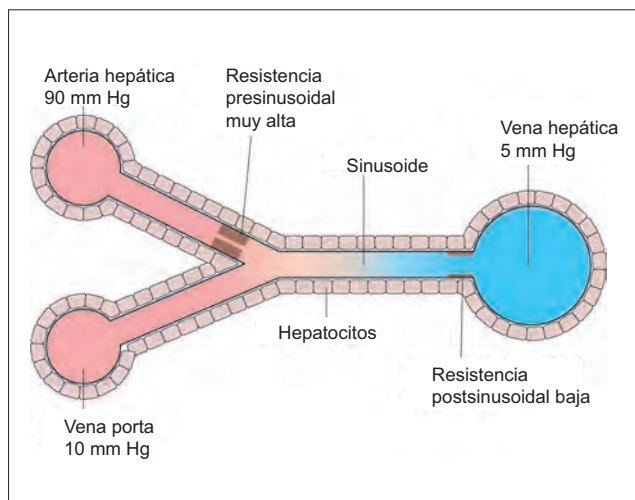


Figura 42-5. Presiones hidrostáticas en la arteria hepática, vena porta y vena hepática.

- La circulación esplácica (intestino, hígado, bazo) se controla por medio de hormonas gastrointestinales y del sistema nervioso simpático; su autorregulación es escasa.
- La circulación hepática es inusual en el sentido que el hígado recibe irrigación tanto de la arteria hepática (con presión alta) como de la vena porta (con presión baja).

Aplicación del conocimiento

42-1. El señor Wright (véase sección III) responde al anestésico que se le administra durante la cirugía con la fuga de Ca^{2+} que se encuentra almacenado en el retículo sarcoplásmico de sus músculos. El aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} genera una contracción sostenida de los músculos afectados. ¿Qué efecto tiene esto sobre el flujo sanguíneo hacia esos músculos? Explique su respuesta.

42-2. El Sr. Lundquist (véase sección IV) juega tenis con regularidad. ¿Cuál pudiera ser una consecuencia de ingerir una comida abundante antes de un partido de tenis?

43 Regulación de la temperatura corporal

Los humanos, al igual que los mamíferos y aves, son reguladores de la temperatura: tienen la capacidad para mantener una temperatura corporal constante ante los cambios térmicos ambientales y las modificaciones de la generación interna de calor. De esa manera, se llaman **endotermos**. Todos los animales inferiores se ajustan a la temperatura: la temperatura de su organismo se ajusta (igualada) a la temperatura ambiental, y se denominan **ectotermos**. Puesto que las enzimas que regulan el metabolismo tienen un intervalo de temperatura de función estrecho que coincide con la normal para el organismo, cualquier cambio térmico corporal afecta de manera adversa al metabolismo.

Existen muchos procesos implicados en el mantenimiento de la temperatura corporal, pero el intercambio de calor en la superficie del organismo, un proceso de los principales que media la circulación cutánea.

El organismo debe perder calor de manera constante

El mantenimiento de una temperatura corporal constante sólo es posible si el calor neto que pierde el organismo coincide de manera precisa con la que se genera en el cuerpo, agregada a la que se adquiere a partir del ambiente. El organismo pierde calor hacia el exterior durante el invierno pero, ¿existe una pérdida neta de calor hacia el exterior también durante el verano? Sí, ya que el organismo produce de manera constante calor metabólico, también debe perder calor de forma constante hacia el ambiente si ha de mantener la constancia térmica. Si la temperatura corporal es de 37 °C y se adquiere calor a partir del ambiente, la temperatura del organismo aumentaría y culminaría en la muerte. Incluso cuando se adquiere calor al mantenerse de pie en el sol o frente al fuego, éste también se pierde hacia el ambiente de manera simultánea. El resultado debe ser una pérdida neta de calor. Si existe una ganancia neta de calor resulta incómoda, y de manera instintiva ocurre un desplazamiento para alejarse de la fuente de calor. Una ganancia de calor neta y continua a partir del ambiente, implica la muerte certera.

Modelos generales: reservorio

El organismo es un reservorio de calor, y mientras más calor contenga, más alta será su temperatura. De esa manera, para mantener una temperatura corporal constante la cantidad de calor debe ser constante en su interior. Esto implica que la pérdida de calor y el calor que se adquiere deben ser equivalentes.

¿Cómo puede ser posible una pérdida de calor neta si la temperatura ambiental es de 45 °C? La respuesta yace en el enfriamiento mediante evaporación del organismo, a través del sudor. El enfriamiento por evaporación constituye casi el único método que impide que la temperatura corporal se eleve cuando la ambiental es alta. Ésa es la razón por la cual se tiene una sensación mayor de calor en un día húmedo, cuando hay disminución de la evaporación del sudor. Ésa es también la razón por la cual un simple ventilador resulta tan efectivo para enfriar el cuerpo. Resulta evidente que el mantenimiento de la tempera-

tura corporal en un ambiente frío es mucho más sencillo que en uno cálido, y los mecanismos de adaptación que responden al frío superan por mucho los mecanismos adaptativos que responden a la temperatura cálida. Resulta una experiencia común que las temperaturas ambientales con varios grados por debajo de la corporal –incluso temperaturas inferiores a los 0°– pueden soportarse de manera confortable mediante la aplicación de estrategias conductuales simples, en tanto las temperaturas con algunos grados por arriba de la corporal son mortales.

Temperatura corporal normal

La temperatura de la superficie del cuerpo (temperatura superficial) no es la misma que la temperatura al interior del organismo (temperatura central) o dentro del cráneo (temperatura intracraneal).

A la **temperatura superficial** la representa la temperatura cutánea. La forma práctica de cuantificar la temperatura cutánea es medirla en la axila. La temperatura cutánea es menor en las extremidades.

La **temperatura central** se representa en mejor grado a partir de la temperatura de la sangre en la aorta. La forma práctica para cuantificar la temperatura central es registrar la temperatura del recto. La temperatura oral (37 °C) es inferior a la rectal (37.5 °C), y se modifica por muchos factores, que incluyen ingerir líquidos calientes o fríos, mascar chicle, fumar y respirar por la boca.

La **temperatura craneal** está representada con más precisión por la temperatura en la membrana timpánica. Los termorreceptores centrales que se ubican en el hipotálamo perciben la temperatura intracraneal más que la temperatura general.

Variaciones fisiológicas de la temperatura corporal. 1) La temperatura central normal del humano sufre una fluctuación diurna de 0.5 a 0.7 °C, y alcanza su mínimo a las ~6 a.m. y su máximo durante la noche. Un cambio del ciclo sueño-vigilia (p. ej., laborar en turnos nocturnos) revierte la curva de temperatura. La actividad física puede contribuir a la curva de temperatura; no puede ser el único factor, puesto que se encuentra presente incluso durante el reposo continuo en cama. 2) En las mujeres existe una variación cíclica mensual de la temperatura, con una elevación de la temperatura basal en el momento de la ovulación (véase figura 84-2). 3) La regulación de la temperatura corporal es menos precisa en niños pequeños. Su temperatura corporal es 0.5 °C mayor que la de los adultos. Los ancianos tienen una temperatura normal más baja y tienen intolerancia a los extremos térmicos ambientales. 4) La temperatura corporal se eleva con la actividad física, en ocasiones hasta 40 °C. Esta elevación se debe en parte al reajuste del termostato hipotalámico a una temperatura mayor durante la ejercitación. La temperatura corporal aumenta de forma discreta durante la excitación emocional, quizá por efecto de una tensión inconciente de los músculos. 5) Cuando la temperatura corporal se mantiene elevada de manera crónica en adultos normales, la condición se llama **hipertermia constitucional**.

Intercambio del calor corporal con el exterior

El intercambio de calor entre el organismo y el ambiente puede considerarse como un proceso de dos pasos. El primer paso es la transferencia de calor entre el centro del organismo y su superficie (la piel). El segundo paso es la transferencia del calor a partir de la superficie del cuerpo y hacia el exterior (figura 43-1).

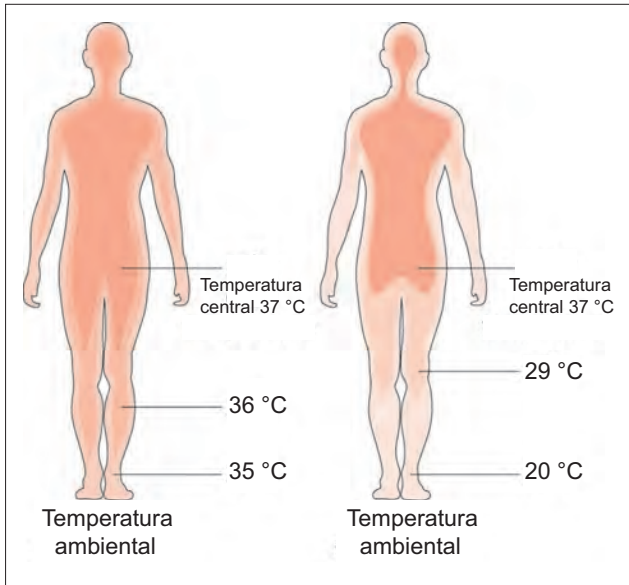


Figura 43-1. Temperaturas central y superficial. De manera independiente a la temperatura ambiental, la temperatura central se mantiene en 37 °C.

La transferencia de calor a partir del centro y hacia la superficie ocurre casi en su totalidad por medio de convección, y se encuentra regulada por el flujo sanguíneo cutáneo. Cuando los vasos sanguíneos se dilatan, la sangre fluye hacia la piel y lleva con ella el calor desde el centro hasta la superficie. Cuando los vasos cutáneos se constriñen, la sangre no fluye hacia la piel y el calor queda atrapado en el centro del organismo. Las arterias que irrigan las extremidades cuentan con venas acompañantes (*venae comites*), que funcionan como intercambiadoras de contracorriente para el calor. Estas intercambiadoras reducen al mínimo la transferencia de calor por convección, del núcleo a la superficie.

La transferencia de calor a partir de la superficie y hacia el exterior ocurre mediante conducción, convección, radiación y evaporación. La pérdida de calor mediante conducción en parte se regula en la capa de pelo que recubre la piel. El calor de la piel pasa al aire que queda atrapado entre el pelo, y desde el aire atrapado escapa hacia el exterior. La pérdida de calor por convección se determina por el movimiento del aire sobre la piel (ya sea que provenga del viento o de un ventilador). La pérdida de calor mediante evaporación se regula por medio del grado de sudoración. La pérdida de calor por radiación (por medios distintos a la evaporación) es proporcional a la diferencia que hay entre la temperatura de la piel y al ambiente externo.

A partir de la piel cabelluda se pierde gran cantidad de calor por efecto de su gran vascularidad. A temperaturas inferiores a 0 °C, en las personas calvas se pierde hasta 50% del calor corporal a partir de la piel cabelluda. Esto explica la razón por la cual los ancianos, quienes cuentan con una termorregulación menos eficiente, deben utilizar una gorra durante el invierno, en especial si sufren calvicie.

Mecanismos termorreguladores

La temperatura del cuerpo se determina a partir de un “termostato” que se ubica en el hipotálamo. El punto de referencia del termostato hipotalámico corresponde a 37 °C,

pero puede reajustarse. Cuando la temperatura corporal sube o baja respecto del punto de referencia, el termostato activa mecanismos efectores apropiados para restaurar la temperatura del cuerpo.

Los distintos mecanismos efectores que activa el hipotálamo (cuadro 43-1) pertenecen en forma general a tres categorías: los mecanismos de mediación simpática (vasoconstricción o vasodilatación, sudoración, termogénesis química), mecanismos somáticos (tiritar) y mecanismos conductuales (hiperactividad o letargo, hiperfagia o hipofagia).

Después de sufrir una lesión transversa en la médula espinal por encima de la referencia simpática toracolumbar, los mecanismos termorreguladores simpáticos y somáticos no permanecen bajo el control hipotalámico. Aún es posible cierto grado de vasodilatación local y sudoración a través de los reflejos espinales, pero son demasiado débiles para lograr un control efectivo de la temperatura corporal. Este tipo de pacientes debe depender en gran medida de mecanismos termorreguladores conductuales concientes.

Mecanismos de calentamiento corporal

La **vasoconstricción cutánea** tiene mediación simpática y ocurre en forma refleja en respuesta al frío. Reduce el flujo sanguíneo cutáneo. Así, se reduce al mínimo la pérdida de calor desde el centro hasta la superficie del cuerpo. La vasoconstricción cutánea ocurre a través de un efecto directo sobre los músculos lisos y reflejos locales, así como en respuesta a una orden hipotalámica descendente. Cuando los vasos sanguíneos cutáneos se enfrían, se hacen más sensibles a las catecolaminas, y las arteriolas y vénulas se contraen. Este efecto local del frío desvía a la sangre lejos de la piel.

Termogénesis química. La descarga simpática y la adrenalina generan un incremento inmediato de la tasa de metabolismo por efecto del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, es decir, la oxidación de los alimentos se vincula con una liberación de calor más que con la producción de trifosfato de adenosina (ATP). A la producción de calor por esta vía se le nombra termogénesis química.

Cuadro 43-1 Mecanismos termorreguladores efectores

Mecanismos que se activan con el frío
Incrementa la producción de calor
Tiritar
Hiperfagia
Hiperactividad
Incremento de la secreción de noradrenalina y adrenalina
Disminución de la pérdida de calor
Vasoconstricción cutánea
Posición fetal
Erizamiento
Mecanismos que se activan por el calor
Incremento de la pérdida de calor
Vasodilatación cutánea
Sudoración
Aumento de la respiración
Disminución de la producción de calor
Anorexia
Letargo

La intensidad de la termogénesis química es proporcional a la cantidad de grasa parda que contienen los tejidos. La grasa parda contiene gran cantidad de mitocondrias especiales, en las que ocurre la oxidación desacoplada. Estas células cuentan con inervación simpática. Los adultos carecen de grasa parda; por tanto, la termogénesis química contribuye con menos de 15% a la producción total de calor en ellos. Los neonatos y lactantes cuentan con cierta cantidad de grasa parda en la región interescapular, por lo que son capaces de duplicar su producción de calor mediante termogénesis química. La tiroxina promueve la termogénesis química (véase capítulo 77). La temperatura baja estimula la liberación hipotalámica de la hormona liberadora de tirotropina (TRH), que a su vez estimula la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), misma que induce la secreción de tiroxina. A pesar de esto, se requieren varias semanas de exposición al frío para que la glándula tiroides secrete más tiroxina.

El **tiritar** es un reflejo cortical en el que la estimulación de los receptores de frío de la piel incrementa el tono muscular del organismo. Cuando el tono muscular aumenta por encima de cierto umbral, genera movimientos musculares clónicos, que se nombran de forma común como tiritar. El temblor o incluso el incremento del tono muscular, se relaciona con actividad metabólica más intensa y generación mayor de calor. Un centro motor primario para el tiritar se localiza en el hipotálamo posterior.

El **erizamiento** es un encrespamiento de las plumas o la erección del pelo que se observa en los animales en respuesta al frío: atrapa el aire entre sus capas y reduce la pérdida de calor a partir de la piel. El erizamiento no se observa en el humano; lo que se observa en él es la piloercción: –la contracción inducida por frío de los músculos piloerectores que se insertan en el vello cutáneo, y que genera la “piel de gallina”.

Mecanismos conductuales. La temperatura ambiental fría también estimula distintos mecanismos conductuales, como la hiperactividad e hiperfagia. La hiperfagia ayuda puesto que el efecto térmico de los alimentos incrementa el metabolismo corporal. La hiperactividad genera exceso de calor corporal. Un tipo particular de hiperactividad es el frotamiento de las manos: genera calor por fricción en las palmas y las mantiene calientes. Un mecanismo conductual para reducir al mínimo la pérdida de calor es colocarse en posición fetal durante el sueño. La posición fetal reduce el área de superficie corporal que entra en contacto con el ambiente. Las respuestas conductuales en el invierno incluyen la búsqueda de fuentes de calor y el uso de prendas abrigadoras. El comportamiento de búsqueda de calor incluye el colocarse bajo el sol o al lado del fuego, y consumir alimentos y bebidas calientes.

Mecanismos de enfriamiento corporal

La **pérdida de calor por medios distintos a la evaporación** corresponde a una pérdida por radiación. Es proporcional a la diferencia entre la temperatura corporal y la ambiental. Al tiempo que la temperatura ambiental disminuye, existe un incremento lineal de la pérdida de calor.

Perspiración insensible. Alrededor de 50 mL de agua se evapora en cada hora a partir de la piel en forma constante. Esto se denomina perspiración insensible y genera pérdida de calor obligatoria por evaporación.

Vasodilatación y sudoración. El incremento de la temperatura ambiental genera vasodilatación cutánea y sudoración. La sudoración produce el enfriamiento de la piel mediante evaporación. La vasodilatación incrementa

el flujo sanguíneo cutáneo y promueve la transferencia de calor a partir del centro hacia la superficie, más fresca. Al igual que la vasoconstricción, la vasodilatación y sudoración se generan a partir de una respuesta local, un reflejo espinal y uno hipotalámico. Las personas que se encuentran aclimatadas en regiones cálidas pueden sudar más que otras. Su sudor tiene una concentración baja de sodio (Na^+) por efecto del incremento de la secreción de aldosterona; por tanto, pueden sudar al tiempo que su organismo presenta una pérdida lenta de sodio.

Mecanismos conductuales. La elevación de la temperatura ambiental también induce respuestas conductuales como el letargo e hipofagia. También se observa búsqueda de sombra y preferencia por los alimentos y bebidas fríos. Algunos mamíferos pierden calor por medio de jadeo. Esta respiración rápida y superficial incrementa en gran medida la cantidad de agua que se evapora por la boca y las vías respiratorias; de esta manera la cantidad de calor que se pierde aumenta. Puesto que la respiración es superficial, no existe un cambio intenso de la composición del aire alveolar.

Termoneutralidad y bienestar térmico

La zona de neutralidad térmica (ZNT), que también se llama zona de esfuerzo termorregulador menor, se define como el intervalo de temperatura ambiental (por lo general 25 a 27 °C) en el cual el calor que se produce en el organismo se encuentra equilibrado con las pérdidas de calor por medios distintos a la evaporación y evaporación obligatoria, sin que se estimule algún mecanismo reflejo de calentamiento o enfriamiento en el organismo. El límite inferior de la ZNT se denomina **temperatura crítica**, bajo la cual se incrementa la producción metabólica de calor para mantener el equilibrio térmico.

La zona de neutralidad térmica no es lo mismo que la **temperatura ambiental preferida**, que es el intervalo de temperatura ambiental que se vincula con el bienestar térmico. Cuando la humedad es alta, la temperatura que se prefiere es menor que la ZNT, en tanto si existe movimiento rápido del aire, la temperatura ambiental que se prefiere es mayor que las ZNT. El bienestar térmico también depende del grado de actividad y cantidad de ropa. El bienestar térmico es máximo cuando la temperatura cutánea es de ~33 °C.

La figura 43-2 muestra el equilibrio térmico con una temperatura ambiental creciente. Deben apreciarse varios puntos en la gráfica. 1) La temperatura corporal profunda mantiene una constancia notoria a través de un intervalo amplio de temperaturas ambientales. Sólo se modifica en los extremos de la temperatura ambiente, lo que genera hipotermia o hipertermia. 2) Cualquier descenso de la temperatura ambiental por debajo de la crítica se relaciona con un incremento progresivo de la producción de calor metabólico. Por encima de la temperatura crítica, la producción de calor metabólico permanece constante, en el nivel mínimo necesario para la tasa de metabolismo basal. La producción de calor se incrementa de nuevo a temperatura ambiental alta si existe hipertermia, lo que desencadena un incremento no regulado de la tasa metabólica del organismo. 3) La pérdida de calor por medios distintos a la evaporación es nula a los 37 °C. Aumenta en forma lineal al tiempo que disminuye la temperatura ambiente. La elevación es menor en la zona de neutralidad térmica por efecto de la vasoconstricción cutánea, que reduce al mínimo el desplazamiento del calor desde el centro del organismo hasta la superficie. 4) A temperaturas ambientales bajo la zona de

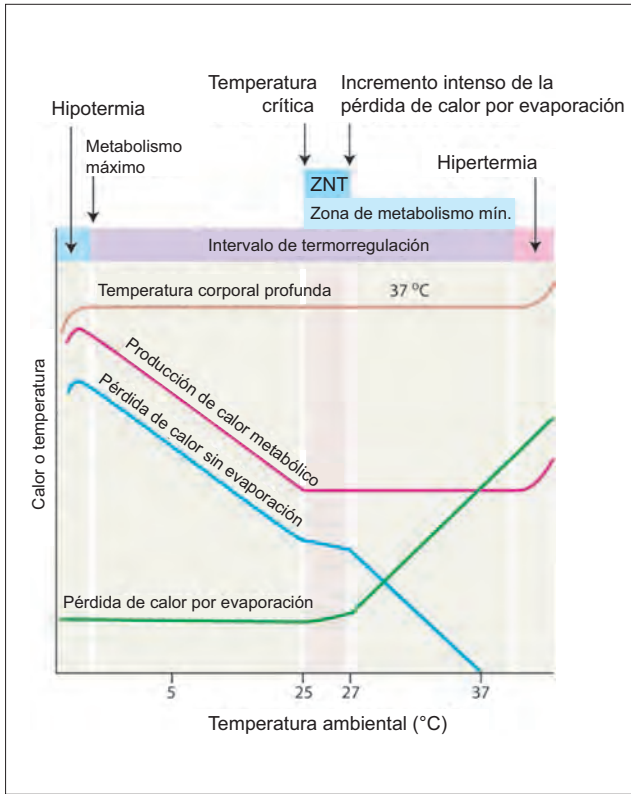


Figura 43-2. Cambios en la intensidad de los mecanismos termorreguladores ante el incremento de la temperatura ambiental.

neutralidad térmica, la pérdida de calor por evaporación es mínima y puede atribuirse a la que ocurre mediante perspiración insensible. Por encima de la zona de neutralidad térmica, la pérdida de calor por evaporación se incrementa en forma lineal, por efecto de la producción de sudor y evaporación.

En resumen, existe una elevación aguda de la producción de calor metabólico cuando la temperatura ambiente cae por debajo de la zona de neutralidad térmica, y existe un incremento rápido de la pérdida de calor mediante evaporación cuando la temperatura rebasa la zona de neutralidad térmica. Los dos procesos se mantienen al mínimo en el intervalo de la zona de neutralidad térmica. Esta última puede definirse como el intervalo de temperatura ambiental en el cual una persona ni tiembla ni suda.

Receptores de temperatura

La regulación de la temperatura depende de la información que se origina tanto en los receptores centrales como en los periféricos. Los **termorreceptores centrales** se encuentran en el hipotálamo y médula espinal. Detectan la temperatura de la sangre que fluye a través de ellos. Los **termorreceptores periféricos** son de dos tipos: termorreceptores cutáneos, que detectan la temperatura ambiental, y termorreceptores viscerales, que se ubican en las vísceras abdominales y dentro o en torno de las grandes venas. Tanto los receptores cutáneos como los viscerales detectan el frío más que el calor.

Los termorreceptores centrales y periféricos rara vez aportan información idéntica en cuanto a la temperatura corporal. Al analizar la temperatura corporal, el hipotálamo posterior calcula la temperatura integrada a partir de la información que proviene tanto de los receptores centrales como de los periféricos.

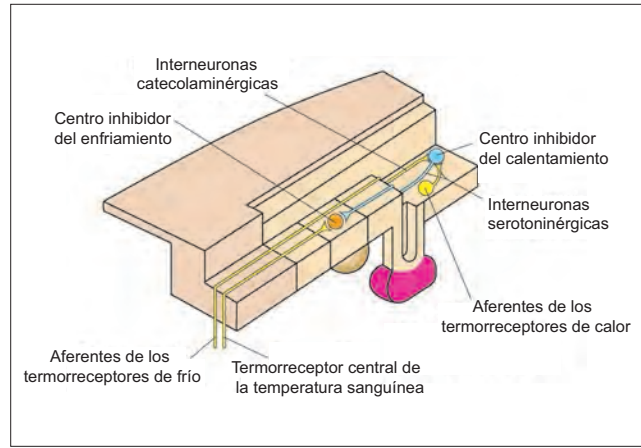


Figura 43-3. Centros termorreguladores hipotalámicos. ZNT, zona de neutralidad térmica.

Mecanismos de termorregulación hipotalámica

El hipotálamo cuenta con dos mecanismos termorreguladores, uno se destina a incrementar y el otro a reducir la temperatura del organismo (figura 43-3). Los dos sistemas cuentan con su propia temperatura de referencia, la cual activan o desactivan los mecanismos de calentamiento o enfriamiento (figura 43-4).

Centro inhibidor del calentamiento. La región anterior o rostral del hipotálamo actúa como un centro de pérdida de calor (disipación o inhibición de la elevación del calor) y se opone a cualquier elevación de la temperatura corporal. La estimulación de esta región, en especial el área preóptica, genera pérdida de calor por vasodilatación cutánea, sudoración y jadeo, y quizá mediante disminución de la generación de calor. El centro inhibidor del calentamiento recibe aferentes catecolaminérgicos que derivan de los termorreceptores periféricos y centrales. La destrucción de la región rostral del hipotálamo desencadena hipertermia (fiebre neurogénica).

Centro inhibidor del enfriamiento. La región posterior o caudal del hipotálamo, cercana al cuerpo mamilar, guarda relación con la producción de calor (centro inhibidor del enfriamiento). La estimulación de esta región activa la producción de calor mediante el tiritío y el incremento de la secreción de la TSH. También disminuye la pérdida de calor al inducir vasoconstricción cutánea. El centro inhibidor del

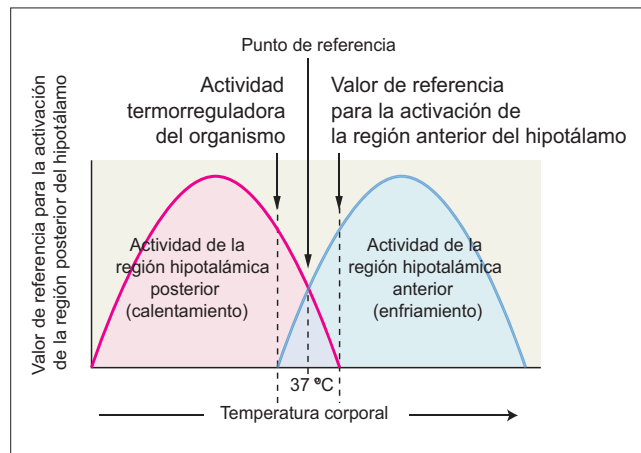


Figura 43-4. Gráfica que muestra el punto de referencia hipotalámico y las temperaturas de referencia para la activación de las regiones posterior y anterior del hipotálamo.

enfriamiento recibe aferentes serotoninérgicas provenientes de los termorreceptores periféricos del frío. No cuenta con alimentación directa de los termorreceptores centrales, pero se inhibe por medio de los impulsos que derivan del centro anterior y se generan cuando la temperatura de la sangre aumenta. También los estimulan los pirógenos provenientes de la sangre, como los virus y toxinas.

Trastornos de la termorregulación

Hipertermia

La hipertermia es una elevación de la temperatura corporal por arriba del intervalo normal. Puede presentarse por distintas razones.

La **fiebre** es un incremento súbito de la temperatura del organismo, que se desarrolla cuando el punto de referencia hipotalámico se reestablece hasta un nivel mayor, lo que genera la activación de los mecanismos de producción y conservación de calor hasta que la temperatura corporal se iguala al punto de referencia. El punto de referencia hipotalámico se eleva por efecto de sustancias que generan fiebre y se nombran pirógenos. Estas sustancias se generan como parte de la respuesta del organismo a la infección.

Las endotoxinas lipopolisacáridas que derivan de las membranas celulares de las bacterias se denominan **pirógenos exógenos**. Las citocinas, interleucinas B y 6, los interferones β y γ , y el factor de necrosis tumoral α , que se liberan a partir de los monocitos y macrófagos en fagocitosis activa, se llaman **pirógenos endógenos (leucocitarios)**. Las citocinas actúan al inducir la síntesis y liberación de prostaglandina (PG) E_2 . Los antipiréticos, como el ácido acetilsalicílico, impiden la síntesis de PGE_2 a partir del ácido araquidónico. Las citocinas actúan sobre el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLТ), que se ubican por fuera de la barrera hematoencefálica. A su vez, el OVLТ eleva el punto de referencia hipotalámico.

El inicio de la fiebre se manifiesta por los “escalofríos”, y su terminación por la “crisis”. Los **escalofríos** se perciben en la fiebre cuando los mecanismos de generación y conservación del calor del organismo se encuentran activos. Estos mecanismos continúan activos hasta que la temperatura corporal alcanza el punto de referencia hipotalámico alto de la fiebre. La **crisis** se caracteriza por sudoración súbita. Se presenta cuando el punto de referencia hipotalámico de pronto retorna a la normalidad, y se activan los mecanismos de disipación del calor.

El núcleo septado, que se ubica por delante del área preóptica, funge como área antipirética. Esta área contiene neuronas que secretan vasopresina y reestablecen el termostato. La inyección de vasopresina en el área reduce de manera directa la fiebre.

La fiebre se presume benéfica ya que muchos microbios crecen mejor a una temperatura específica y la elevación de la misma inhibe su crecimiento. Por otra parte, la producción de anticuerpos aumenta cuando la temperatura corporal se eleva. Antes del advenimiento de los antibióticos, se inducía fiebre por medios artificiales para el manejo de la neurosífilis, y resultaba benéfica. La hipertermia también reduce la velocidad de crecimiento de ciertos tumores.

Las temperaturas corporales superiores a 41°C (hiperpirexia) son dañinas. La hiperpirexia se acompaña de taquicardia, taquipnea, debilidad, cefalea, confusión y daño cerebral, con pérdida de la conciencia. La persistencia de la temperatura arriba de 43 °C es incompatible con la vida.

La **hipertermia maligna** es una condición que se desencadena a partir de la administración de anestésicos volátiles durante la cirugía, en individuos con defectos del receptor

de la rianodina. La respuesta consiste en una liberación espontánea de calcio y, por tanto, una contracción muscular sostenida. La contracción muscular que resulta incrementa en gran medida la producción de calor y conduce a la hipertermia, que resulta letal si no se trata.

La **hipertermia inducida por el ejercicio** puede ocurrir cuando se realizan esfuerzos intensos, en particular si la temperatura ambiental y la humedad son altas. El organismo produce y adquiere calor a una velocidad mayor de la que puede equilibrarse a partir de su disipación.

Agotamiento por calor y golpe de calor. El agotamiento por calor se presenta como consecuencia de la sudoración excesiva que desencadena insuficiencia circulatoria. El **choque de calor** ocurre a temperaturas ambientales muy elevadas, que alteran el equilibrio térmico normal del organismo y conducen a la elevación de la temperatura corporal. La hipertermia altera la capacidad termorreguladora del hipotálamo y desencadena una elevación adicional de la temperatura corporal. Se establece así un círculo vicioso, que culmina con la pérdida de la conciencia.

Hipotermia

Los mecanismos termorreguladores fallan cuando la temperatura corporal desciende a 32 °C. Suele presentarse la muerte cuando la temperatura central cae por debajo de 25 °C. El mecanismo de regulación de la temperatura en las personas ancianas con frecuencia es deficiente, por lo que en los países fríos muchas personas ancianas mueren cada año por hipotermia.

En ocasiones se induce una hipotermia de ~27 °C por medios artificiales, de tal manera que la demanda de oxígeno en los tejidos se reduce en gran medida, y la circulación puede suspenderse durante 15 a 20 min, lo que permite la realización de cirugías que involucran al corazón y los grandes vasos. La inducción de hipotermia durante la cirugía se facilita con el uso de anestésicos y relajantes musculares, que evitan el desarrollo de temblor. El paciente se calienta con lentitud durante la recuperación. La fibrilación ventricular es una complicación frecuente de la hipotermia.

Poiquilotermia

La termorregulación puede alterarse cuando existen lesiones hipotalámicas o del tallo encefálico que interrumpen las fibras hipotalámicas que descienden hacia la médula espinal. La temperatura corporal se vuelve lábil, y se eleva y cae con frecuencia. El paciente desarrolla poiquilotermia: si se encuentra cubierto con cobertores, la temperatura corporal se eleva con rapidez y puede alcanzar un nivel peligroso. Una lesión experimental del hipotálamo caudal genera poiquilotermia, ya que las eferentes de los centros inhibidores del calentamiento y el enfriamiento descienden a través de esa región del hipotálamo.

Resumen

- La temperatura corporal se mantiene más o menos constante por medio de un mecanismo homeostático.
- En la mayor parte de las circunstancias, el organismo debe perder calor para mantener una temperatura constante.
- La temperatura corporal puede disminuir (se puede perder calor) mediante la vasodilatación cutánea (que permite una pérdida mayor de calor desde el organismo y hacia el ambiente), y a partir de la pérdida de calor por sudoración y evaporación.

- La temperatura corporal puede incrementarse (se puede ganar calor) mediante la vasoconstricción cutánea (que reduce la pérdida de calor hacia el ambiente) y el tiriteo (la contracción desordenada de las fibras del músculo esquelético).
- Los receptores de temperatura se ubican a nivel central (en el hipotálamo y médula espinal) y periférico (en la piel).
- El hipotálamo es el sitio en que se ubica el centro de control de la temperatura corporal.

Aplicación del conocimiento

43-1. Cuando la temperatura central del señor Wright (véase sección III) alcanzó un nivel alto peligroso, se utilizaron bolsas de hielo para reducir su temperatura. ¿Mediante qué mecanismos modificó esto su temperatura?

43-2. El Sr. Lundquist (véase sección IV) juega tenis durante un día cálido y soleado, pero también húmedo. ¿Qué es lo que le sucede a su temperatura corporal? Explique los mecanismos que participan en ese fenómeno.

Respuestas para aplicar su conocimiento

Capítulo 32

1. La Sra. Daniels tiene un ECG con ritmo sinusal normal. Esto implica que su nodo SA funciona como el marcapasos. Describa las propiedades de la membrana de las células del nodo SA que dan origen a su función de marcapasos.

La membrana de las células del nodo SA (y las del nodo auriculoventricular [AV]) es muy distinta de aquélla de las células musculares del ventrículo. Las células ventriculares cuentan con una fase 1 de despolarización muy rápida, una meseta larga de fase 2 y un potencial de reposo estable de fase 4. Las células del nodo SA muestran una fase 4 en la cual el potencial de la membrana no es constante; después de terminado el potencial de acción, la membrana del nodo SA se despolariza con lentitud hasta alcanzar el nivel umbral. En ese punto se desencadena un potencial de acción. Este potencial de “marcapasos” de fase 4 es consecuencia de las propiedades de los canales de membrana que conducen corrientes de potasio (K^+), sodio (Na^+) y calcio (Ca^{2+}). Véase una descripción más completa en el capítulo 19.

2. Se observan signos de dilatación auricular e hipertrofia ventricular en el ECG de la Sra. Daniels. Explique la forma en que estos cambios de su corazón dan origen a las alteraciones de su ECG.

El tamaño y orientación en el espacio del dipolo cardiaco se determinan a partir de la dimensión del límite entre la porción despolarizada del corazón y las regiones en reposo o en repolarización del mismo. El aumento del tamaño de la aurícula y ventrículo (ya sea por un aumento del tamaño de la cavidad –dilatación–, por un aumento del número y tamaño de sus células –hipertrofia–, o ambos) cambia la orientación del dipolo cardiaco. El número mayor de células ventriculares modifica la amplitud del dipolo. El resultado es una modificación reconocible en la forma del trazo del ECG.

3. La Sra. Daniels presenta taquicardia sinusal; su frecuencia cardiaca es de 90 latidos/min. No existe evidencia de que esta taquicardia se deba a alguna patología o a algún mecanismo fisiopatológico cardiaco. Por tanto, es más probable que se deba a cambios de las señales simpáticas y parasimpáticas que llegan a su nodo SA. ¿Qué cambios esperaría usted que existieran en esas señales?

Existe más probabilidad de que una taquicardia con ritmo sinusal normal (con el nodo SA funcionando como marcapasos) sea resultado de cambios reflejos de la inervación autónoma del nodo SA. Un aumento reflejo de la frecuencia cardiaca deriva del **incremento** de la actividad simpática y la **disminución** simultánea de la actividad parasimpática. Estos cambios de los impulsos nerviosos hacia las células del nodo SA modifican la frecuencia a la cual se despolariza la membrana durante la fase 4 del potencial de marcapasos (véase capítulo 19).

Capítulo 33

1. Durante la auscultación, el segundo ruido (S_2) cardiaco de la Sra. Daniels muestra un componente pulmonar reforzado. Explique el mecanismo que genera el aumento de intensidad de ese componente del S_2 respecto de lo normal.

Las presiones en la circulación pulmonar de la Sra. Daniels se encuentran elevadas por efecto de la válvula mitral, que muestra estenosis e insuficiencia. En consecuencia, la poscarga del ventrículo derecho ha sido alta (tiene que bombear contra una presión mayor) y éste se hipertrofió. Esto le permite generar la presión más intensa que se requiere para abrir la válvula pulmonar durante la sístole. Ya que la presión en la arteria pulmonar es grande, cuando el ventrículo derecho se relaja (diástole) y la presión en él cae de manera abrupta, la presión elevada en la arteria pulmonar cierra la válvula pulmonar con más “fuerza” y se genera un sonido más intenso.

2. La Sra. Daniels presenta un soplo diastólico. ¿Cómo es que la estenosis modifica las propiedades de la válvula, y cómo afecta esto al flujo a través de la misma? Describa el mecanismo por el cual su válvula mitral estenótica genera un soplo.

La válvula estenótica tiene un área de corte transversal menor que una válvula normal. Esto trae consigo dos consecuencias hemodinámicas. 1) La resistencia al flujo, R , que representa la válvula se incrementa en gran medida puesto que es proporcional a $1/r^4$. Esto desencadena una caída de presión mayor ($P_{AI} - P_{VI}$) a través de la válvula mitral. 2) La velocidad de flujo a través de la válvula aumenta ya que el área se encuentra reducida en mayor grado que cualquier reducción de flujo que pudiera ocurrir. Si la velocidad de flujo a través de la válvula mitral abierta aumenta en grado suficiente, se genera turbulencia y se produce un soplo durante la sístole, al tiempo que se llena el ventrículo izquierdo. Debe observarse que, si bien la disminución del tamaño de la válvula modifica tanto la resistencia como la velocidad del flujo, el cambio de la resistencia no es responsable de manera directa de la modificación de la velocidad de flujo.

Capítulo 34

1. A partir de los datos disponibles, calcule el valor del volumen latido del ventrículo derecho de la Sra. Daniels.

La forma más simple para hacerlo es reconocer que los gastos de los ventrículos derecho e izquierdo de la Sra. Daniels son idénticos (en ausencia de alguna vía de flujo anómala). Se sabe que los datos del cateterismo cardiaco detectaron un gasto cardiaco (GC) de 3.6 L/min. Por tanto, al dividir su GC, 3.6 L/min, por la frecuencia cardiaca (FC) de 68 latidos/min durante el procedimiento, es posible calcular su volumen latido (VL), ~53 mL/latido.

Si se desconoce si existe alguna vía de flujo anómala, es posible utilizar el método de Fick para calcular el gasto del ventrículo derecho utilizando la diferencia pulmonar arteriovenosa (A-V) de oxígeno. En este caso, el cálculo arroja el mismo GC y, por tanto, el mismo VL.

$$GC = \frac{\text{consumo de O}_2}{\text{diferencia A-V de O}_2}$$

$$GC = \frac{262 \text{ mL O}_2/\text{min}}{7.2 \text{ mL O}_2/100 \text{ mL de sangre}}$$

$$GC = 3\,600 \text{ mL/min} = 3.6 \text{ L/min}$$

$$VL = \frac{GC}{FC}$$

$$VL = \frac{3\,600 \text{ mL/min}}{68 \text{ latidos/min}}$$

$$VL = 53 \text{ mL/latido}$$

2. La válvula mitral estenótica de la Sra. Daniels causaría reducción de su volumen latido, y por tanto de su gasto cardiaco, si no se presentara compensación. ¿Qué mecanismos ayudan a mantener el volumen latido del ventrículo izquierdo? Explique su respuesta.

Lo más probable es que la Sra. Daniels tenga aumento tanto de la contractilidad como del llenado. Una caída descompensada del gasto cardiaco reduciría la presión arterial y generaría una respuesta refleja de los barorreceptores, con aumento de la descarga simpática hacia el corazón. Esto incrementaría la frecuencia cardiaca y también la contractilidad del miocardio. Se sabe que existe aumento de la frecuencia cardiaca, de tal manera que es probable que la contractilidad también sea alta. Hay evidencia de que el llenado está aumentado; la presión diastólica final del ventrículo izquierdo se encuentra de hecho en el extremo superior del valor normal. De esta forma, tanto la contractilidad como el llenado se encuentran incrementados, lo que mantiene un GC cercano al normal.

Sin embargo, esta respuesta puede ser contraproducente si el llenado se incrementa en demasía. Un ventrículo dilatado no bombea de manera efectiva como el ventrículo normal, y así en cierto momento el GC comienza a caer de nuevo.

3. Si bien sus venas yugulares no presentan ingurgitación, la Sra. Daniels muestra algunos signos de elevación de la PVC (edema pulmonar y podálico). ¿Qué podría hacerse para reducir su PVC y con ello mejorar su condición?

El incremento del GC genera una disminución de la PVC, ya que se transfiere un volumen mayor de sangre a partir del compartimento venoso hacia el arterial. Así, cualquier procedimiento que aumente su GC disminuirá la PVC. Existen por lo menos dos clases de medicamentos que actúan sobre el corazón para incrementar el GC: 1) fármacos que actúan para incrementar la contractilidad al estimular los receptores de catecolaminas en los miocitos ventriculares, y 2) glucósidos cardiacos que aumentan la contractilidad al elevar la concentración intracelular de Ca^{2+} .

Capítulo 35

1. Durante el procedimiento del cateterismo cardiaco se cuantificó la presión pulmonar en cuña (que se cuantificó cuando el catéter delgado que se utilizaba se hizo pasar a través del corazón derecho y se “acuñó” en el extremo arteriolar del lecho capilar pulmonar) de la Sra. Daniels. Bajo estas condiciones de medición, la presión cuantificada en la punta del catéter es un reflejo de la presión en la aurícula izquierda. Calcule la presión que existiría en la aurícula izquierda de la Sra. Daniels. Explique su respuesta.

La presión pulmonar en cuña cuantificada fue de 30 mm Hg. Ya que existe flujo hacia la aurícula, la presión distal en la aurícula izquierda debe ser menor de 30 mm Hg.

2. El Sr. Lundquist (véase sección IV) padece anemia perniciosa, que reduce su conteo eritrocitario. Al tiempo que el Sr. Lundquist se recupere de su condición tras el inicio del tratamiento con vitamina B_{12} , su conteo eritrocitario irá en aumento. ¿Cómo se afectará la viscosidad de su sangre ante el incremento del conteo eritrocitario? ¿Qué pasará con su resistencia periférica total al tiempo que mejora su condición? Explique su respuesta.

De acuerdo con la ley de Poiseuille, la viscosidad de la sangre (η) es uno de los determinantes de la resistencia al flujo en la circulación. La viscosidad es una función del número de eritrocitos en la sangre. Puesto que el Sr. Lundquist formará un número mayor de eritrocitos, la viscosidad de su sangre se incrementará y de esa manera la resistencia periférica total también lo hará. Por supuesto, el reflejo barorreceptor compensará esto, al reducir el GC y vasodilatar las arteriolas.

Capítulo 36

1. La Sra. Daniels cursa con edema periférico leve (edema de los pies y manos). ¿Por qué son las manos y pies los sitios del cuerpo en el que es más frecuente observar edema?

Cuando la Sra. Daniels se encuentra en posición erecta, existe una columna vertical de líquido (sangre) en la circulación de sus manos y pies. El efecto de la gravedad es incrementar las presiones en los compartimentos arterial y venoso. Aunque esto deja al gradiente de presión entre arterias y venas sin modificar, el aumento de la presión hidrostática venosa eleva la presión hidrostática capilar y favorece la formación de edema.

El edema es en particular visible en las manos y pies ya que se trata de estructuras con un componente óseo prominente, y una cantidad escasa de tejidos blandos en torno al hueso. La acumulación de una cantidad discreta del líquido en los tejidos de las extremidades se vuelve visible.

2. La Sra. Daniels muestra varios signos que sugieren que presenta edema pulmonar, así como edema periférico. ¿Cuál es la causa más probable de su edema pulmonar? Explique su respuesta.

El edema pulmonar de la Sra. Daniels es resultado de su hipertensión pulmonar. La presión hidrostática en todos sus vasos pulmonares es mayor que la normal por efecto de la

estenosis mitral (véase los datos del cateterismo cardiaco en la Presentación del caso). No existe alguna razón para creer que cualquiera de las otras fuerzas de Starling que actúan en los capilares sea anormal.

La Sra. Daniels duerme utilizando tres almohadas, ya que esto mantiene sus pulmones en posición más vertical y el efecto de la gravedad sobre la perfusión de estos órganos reduce al mínimo la formación de edema pulmonar y disnea.

Capítulo 37

1. La Sra. Daniels refiere que incluso la actividad modesta (ejercicio) le genera disnea. ¿Qué cambios deben ocurrir en su sistema cardiovascular cuando ella se ejercita? ¿Cómo puede explicarse su disnea?

Durante la ejercitación, la frecuencia cardiaca aumenta, al igual que la contractilidad. Estos cambios contribuyen al incremento del GC. Al incrementarse el GC, la perfusión hacia los músculos que se ejercitan puede aumentar, de manera que se aporte el oxígeno y los nutrimentos que se requieren para mantener el ejercicio.

El daño (estenosis y regurgitación) de la válvula mitral de la Sra. Daniels impide a su corazón incrementar su GC hasta el nivel que se requiere para mantener incluso grados discretos de ejercitación.

Además, la presión arterial de oxígeno de la Sra. Daniels es baja (74.9 mm Hg) y su saturación de hemoglobina se encuentra un poco reducida (92%). Así, el contenido de oxígeno de su sangre es bajo, lo que quizá agrave su sensación de disnea.

2. La digoxina es un medicamento que inhibe a la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ de la membrana de las células cardiacas. De esta manera, genera acumulación de Na^+ en las células cardiacas. ¿Qué efecto tendrá esto sobre la función de las células ventriculares? ¿Cómo podría mejorar esto la condición de la Sra. Daniels? Explique sus respuestas.

La digoxina induce un incremento de la concentración de Ca^{2+} en las células ventriculares. La disminución de la velocidad de funcionamiento de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ incrementa la concentración intracelular de Na^+ . Esto, a su vez, reduce la velocidad del antiportador $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$, que expulsa al Ca^{2+} de la célula. El resultado es una concentración más alta de Ca^{2+} en los miocitos. Esto, por supuesto, tiene un efecto inotrópico positivo: la contractilidad cardiaca aumenta y también lo hace el volumen latido.

La Sra. Daniels sería capaz de incrementar su grado de ejercitación (ejercicio) ya que ahora podría elevar su GC en mayor medida que lo que hubiera podido hacer con anterioridad.

Capítulo 38

1. Prediga que ocurriría a la PVC si alguna respuesta refleja generara aumento del GC en la Sra. Daniels. Explique su respuesta.

Cuando se incrementa el GC, el flujo de sangre que sale del compartimento venoso también sale. El incremento del flujo en el compartimento arterial requiere algún tiempo (hasta 1 min) para alcanzar el compartimento venoso. Durante este periodo, el volumen del compartimento venoso disminuye (una cantidad mayor de sangre sale en con-

traste con la que retorna), y la presión en el compartimento debe disminuir. Así, el aumento del GC genera una disminución de la PVC.

2. La Sra. Daniels pregunta si puede donar un poco de sangre a un sobrino que va a someterse en poco tiempo a una cirugía (tiene el mismo tipo sanguíneo). Si fuera a hacerlo, ¿qué cambios se presentarían de inmediato en su sistema cardiovascular tras el procedimiento? ¿Qué cambios se desarrollarían después de 1 o 2 días?

La pérdida de una unidad de sangre (~0.5 L) reduciría la PVC y con ello el llenado ventricular. El VL disminuiría y también el GC. El resultado sería una caída de la presión arterial.

La reducción de la frecuencia de disparo de los barorreceptores induciría un reflejo barorreceptor. Esto consistiría en el aumento de la descarga de los nervios simpáticos que inervan al corazón, con lo que se incrementarían la frecuencia y contractilidad cardiacas. También se presentaría un aumento del disparo de los nervios simpáticos que inervan al músculo liso de las arteriolas. La resistencia periférica total se acrecentaría así. Los nervios simpáticos que inervan los vasos venosos también incrementarían su frecuencia de disparo, lo que reduciría la capacidad del compartimento venoso y movilizaría cierta cantidad de sangre para restaurar una presión arterial más cercana a lo normal.

El resultado es un retorno reflejo de la presión arterial hacia su nivel normal. Sólo se requieren algunos minutos para que esta respuesta ocurra.

El aumento de la descarga simpática generaría un aumento de la liberación de renina a partir del riñón, y con ello de la concentración circulante de angiotensina II (AII). Se trata de un vasoconstrictor muy potente que ayudaría a restaurar la presión arterial. Además, la AII estimularía la corteza suprarrenal para liberar aldosterona (véase capítulo 79), que haría que los riñones reabsorbieran una cantidad mayor de Na^+ , y con ello más agua. Esto compensaría de manera parcial la pérdida del volumen sanguíneo. Esta respuesta requiere un tiempo mayor que el reflejo barorreceptor.

Capítulo 39

1. La respuesta del señor Wright (véase sección III) a la anestesia incluyó una taquicardia de desarrollo rápido. ¿Qué efecto tuvo esto sobre el flujo sanguíneo coronario del señor Wright? Explique su respuesta.

La taquicardia del señor Wright induce a su corazón a realizar más trabajo. De esa manera, los requerimientos metabólicos del miocardio aumentan. Para cubrir esos requerimientos, el flujo sanguíneo coronario se incrementa, al tiempo que los vasodilatadores de producción local reducen la resistencia en las arterias coronarias.

Sin embargo, existe otro efecto que debe considerarse. El flujo sanguíneo coronario alcanza su máximo durante la diástole cardiaca, cuando la compresión de los vasos coronarios por el músculo cardiaco en contracción es mínima. El incremento de la frecuencia cardiaca genera una reducción del periodo diastólico. El acortamiento de la diástole tiende a disminuir el flujo sanguíneo coronario si la frecuencia cardiaca se eleva en grado suficiente.

En el corazón normal, el aumento del flujo sanguíneo coronario secundario a la vasodilatación metabólica es mayor que cualquier disminución del flujo sanguíneo por efecto de la compresión física más intensa de los vasos sanguíneos dentro de las paredes del corazón.

Capítulo 40

1. Cuando la Srita. Adams (véase sección II) contrae de manera repetida los músculos de sus brazos o tronco, las estructuras presentan fatiga con rapidez y su fuerza de contracción se reduce. ¿Qué cambio del flujo sanguíneo cerebral en las regiones motoras de la corteza esperaría usted observar cuando este fenómeno ocurre? Explique su respuesta.

Las acciones motoras voluntarias implican el disparo de las neuronas motoras de la corteza. El incremento de la actividad metabólica de estas neuronas generaría vasodilatación local y aumento focal del flujo sanguíneo (cerebral).

La disminución de la contracción muscular que experimenta la Srita. Adams no es un fenómeno cortical, sino un evento periférico que tiene lugar en la unión neuromuscular. Así, si la Srita. Adams intenta continuar contrayendo un grupo de músculos, el flujo sanguíneo en su corteza motora seguiría elevándose aun cuando las contracciones cesaran.

Capítulo 41

1. La Sra. Daniels padece tanto estenosis como insuficiencia de la válvula mitral. Es probable que las dos condiciones se hayan desarrollado de manera más o menos gradual, y generaran un aumento progresivo del volumen de la aurícula izquierda y, así, la elevación de la presión en la misma cavidad. Esto, a su vez, habría hecho que las presiones pulmonares aumentaran. ¿Por qué es probable que la presión en la arteria pulmonar de la Sra. Daniels se incrementara con más lentitud que la presión en su aurícula izquierda?

La vasculatura pulmonar tiene complianza alta (distensibilidad) y por ello puede ajustarse a los cambios intensos del volumen de líquido con sólo cambios discretos en su presión. Dos características de la circulación pulmonar hacen que esto sea posible. Primero, existe un número grande de vías de flujo paralelas que de ordinario no se encuentran abiertas, pero que pueden hacerlo cuando el volumen o el flujo se incrementan. Segundo, cada uno de los vasos pulmonares es muy distensible (más que vasos sanguíneos similares en la circulación sistémica).

De esta forma, la estenosis e insuficiencia mitrales generan aumento del volumen en la aurícula izquierda y de la presión en esa cavidad. Sin embargo, la presión en la circulación pulmonar se incrementa en un grado mucho menor por cada volumen adicional de sangre que se desplaza hacia ella, en comparación con la aurícula derecha.

2. Si la Sra. Daniels fuera de visita a la cima de *Pike's Peak* (que se encuentra a más de 4 200 m de altura) durante unas vacaciones, ¿cómo se afectaría su condición? Explique su respuesta.

A gran altitud, la presión parcial de oxígeno (PO_2) en el aire se reduce. En consecuencia, se presenta vasoconstricción hipóxica, que eleva la presión sanguínea pulmonar. Esto se agrega al incremento de la presión sanguínea pulmonar que deriva del aumento del volumen que contienen los vasos pulmonares. Así, un viaje hacia la cima de *Pike's Peak* agravaría la hipertensión y edema pulmonares que padece la Sra. Daniels. Su disnea se intensificaría ante la (PO_2) baja del aire inspirado y la intensificación del edema pulmonar.

Capítulo 42

1. El señor Wright (véase sección III) responde al anestésico que se le administra durante la cirugía con la fuga de Ca^{2+} que se encuentra almacenado en el retículo sarcoplásmico de sus músculos. El aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} genera una contracción sostenida de los músculos afectados. ¿Qué efecto tiene esto sobre el flujo sanguíneo hacia esos músculos? Explique su respuesta.

Cuando los músculos del Sr. Wright comienzan a contraerse, su actividad metabólica aumenta. Esto quiere decir que consumen el oxígeno y generan dióxido de carbono (CO_2) a velocidades mayores. Estos y otros productos de la ejercitación producen vasodilatación local e incremento del flujo sanguíneo hacia el músculo.

Sin embargo, la contracción sostenida de sus músculos debe comprimir al mismo tiempo los vasos que allí se ubican, lo que limita el aumento del flujo sanguíneo que pudiera presentarse.

Al igual que en el corazón, los controles metabólicos del flujo sanguíneo hacia el músculo son de ordinario más potentes que los efectos de la compresión física de los vasos sanguíneos.

2. El Sr. Lundquist (véase sección IV) juega tenis con regularidad. ¿Cuál pudiera ser una consecuencia de ingerir una comida abundante antes de un partido de tenis?

El flujo sanguíneo mesentérico se incrementa después de comer. Este aumento del flujo facilita la absorción de los productos de la digestión. En el grado en que se encuentre incrementado el flujo sanguíneo mesentérico en el momento en que comience el ejercicio (y el flujo de sangre se desvíe hacia los músculos en ejercitación), se presentará una "competencia" por el flujo sanguíneo. La dilatación metabólica masiva de los músculos en ejercitación tiene probabilidad de desviar el flujo del tubo digestivo, lo que generaría la interrupción de todos los procesos digestivos que se estuvieran llevando a cabo ahí.

Capítulo 43

1. Cuando la temperatura central del Sr. Wright (véase sección III) alcanzó un nivel alto peligroso, se utilizaron bolsas de hielo para reducir su temperatura. ¿Mediante qué mecanismos modificó esto su temperatura?

Las bolsas de hielo enfrían al Sr. Wright mediante conducción. Generan una temperatura cutánea menor que la temperatura central, con lo que inducen un gradiente térmico que produce el aumento del flujo de calor a través de sus tejidos. Sin embargo, al enfriar la piel de esta manera el músculo liso de la vasculatura cutánea se contrae, lo que genera vasoconstricción cutánea y limita el flujo de sangre desde la región central caliente hasta la piel fría. Sin embargo, existe una pérdida rápida de calor y su temperatura se reduce.

2. El Sr. Lundquist (véase sección IV) juega tenis durante un día cálido y soleado, pero también húmedo. ¿Qué es lo que le sucede a su temperatura corporal? Explique los mecanismos que participan en ese fenómeno.

Un individuo que se ejercita en un día caliente, soleado y húmedo experimenta una elevación de la temperatura corporal. Los músculos en ejercitación generan calor a una velocidad mayor que la normal, lo que eleva la temperatu-

ra corporal. También se ganará calor por radiación a partir del sol y de todos los objetos calientes que se ubican en el ambiente (la cancha de tenis, etc.). La conducción del calor del aire tiene lugar si la temperatura del mismo es mayor que la de la piel. El único mecanismo por el cual él puede perder calor es mediante enfriamiento por sudoración y evaporación. Sin embargo, si la humedad es alta, sólo es posible un grado limitado de evaporación. Así, existe un riesgo real de hipertermia y agotamiento por calor o golpe de calor.

Análisis del caso de la Sección V: Doris Daniels presenta disnea

Perspectiva clínica

Revisión de la enfermedad de la paciente. La Sra. Daniels tiene un problema con su válvula mitral; presenta tanto estenosis (tiene un área de corte transversal menor) como insuficiencia (fuga). En consecuencia, cursa con hipertensión y edema pulmonares.

Etiología. La fiebre reumática deriva de una infección estreptocócica y aún se encuentra entre las causas más frecuentes de problemas en la válvula mitral, no obstante se ha hecho menos común a partir de que se cuenta con pruebas diagnósticas que detectan la presencia de bacterias, y antibióticos que se utilizan para tratar la infección.

Prevalencia. El desarrollo de problemas en la válvula mitral por efecto de la fiebre reumática es menos frecuente que hace 50 años. Sin embargo, el número de procedimientos quirúrgicos para corregir problemas valvulares graves se ubica entre 1 000 y 2 000 por año.

Diagnóstico. Los signos y síntomas que presenta la paciente (cansancio durante el ejercicio, disnea, soplos sistólico y diastólico, signos de crecimiento del ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda) sugieren el diagnóstico. La confirmación del mismo y determinación de la gravedad de la condición pueden lograrse mediante cateterismo cardiaco.

Tratamiento. El tratamiento de la enfermedad valvular de este tipo (estenosis y regurgitación) requiere reemplazo quirúrgico de la válvula dañada.

Comprensión de la fisiología

La **estenosis mitral** (reducción del área de corte transversal de la válvula) tiene consecuencias importantes. La resistencia al flujo de salida a través de la válvula aumenta. Esto genera un incremento del gradiente de presión (presión entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo) en la válvula. Ante la reducción del área de la válvula, la velocidad de flujo a través de la misma debe aumentar. Esto incrementa la posibilidad de que se genere turbulencia y se detecte un soplo diastólico.

Puesto que la resistencia al flujo a través de la válvula mitral es alta, el llenado del ventrículo izquierdo se reduce. Esto tiene dos consecuencias. La aurícula izquierda no se vacía en el mismo grado que lo haría en condiciones normales, por lo que su volumen aumenta. Esto implica que la presión en la aurícula izquierda aumenta, al igual que las presiones en la circulación pulmonar. Al mismo tiempo, la disminución del llenado del ventrículo izquierdo implica que el volumen latido disminuye, al igual que el gasto cardiaco. La presión arterial media (PAM) disminuye y también lo hace la perfusión tisular. Por supuesto, la disminución de la PAM desencadena el reflejo barorreceptor, que aumenta la contractilidad cardiaca (aumenta el volumen latido) y la resistencia periférica. Así, existe por lo menos una compensación parcial de la caída de la PAM.

La **regurgitación mitral** tiene otras consecuencias. Durante la sístole, existe flujo retrógrado a través de una apertura parcial de la válvula mitral. Si la velocidad de flujo es alta, se presenta turbulencia y aparece un soplo sistólico. El flujo retrógrado hacia la aurícula izquierda incrementa aún más el tamaño de esta cavidad y eleva la presión dentro de ella. Al mismo tiempo, el volumen latido del ventrículo izquierdo se reduce (cierta parte del volumen que se encuentra en él al final de la diástole regresará a la aurícula derecha; así, se encuentra disponible para bombearse hacia la circulación sistémica).

La válvula mitral de la Sra. Daniels es estenótica e insuficiente. Los dos problemas generan aumento de la presión en la aurícula izquierda y elevación de las presiones pulmonares. El aumento de la presión capilar pulmonar desencadena edema y reducción del intercambio de gases en los pulmones. Así, existe una captación de oxígeno menor. La consecuencia es la disnea, que se agrava con el ejercicio (durante el cual se incrementa el consumo de oxígeno). Cuando el edema alcanza intensidad suficiente, los cambios hidrodinámicos de la perfusión pulmonar que ocurren cuando ella se recuesta favorecen la formación de edema en un grado aún mayor, por lo que sólo puede dormir con su cabeza y el tórax en elevación (casi en posición vertical). Esto se llama ortopnea.

Si la estenosis y la insuficiencia tienen intensidad suficiente, las presiones altas se transmiten hacia el lado derecho del corazón. El aumento de la presión en la aurícula derecha incrementa la presión venosa central, y un resultado es el edema en los pies.

El diagrama de flujo que se presenta continuación ilustra las relaciones fisiológicas que dan origen a los signos y síntomas de la Sra. Daniels (figura V-1).

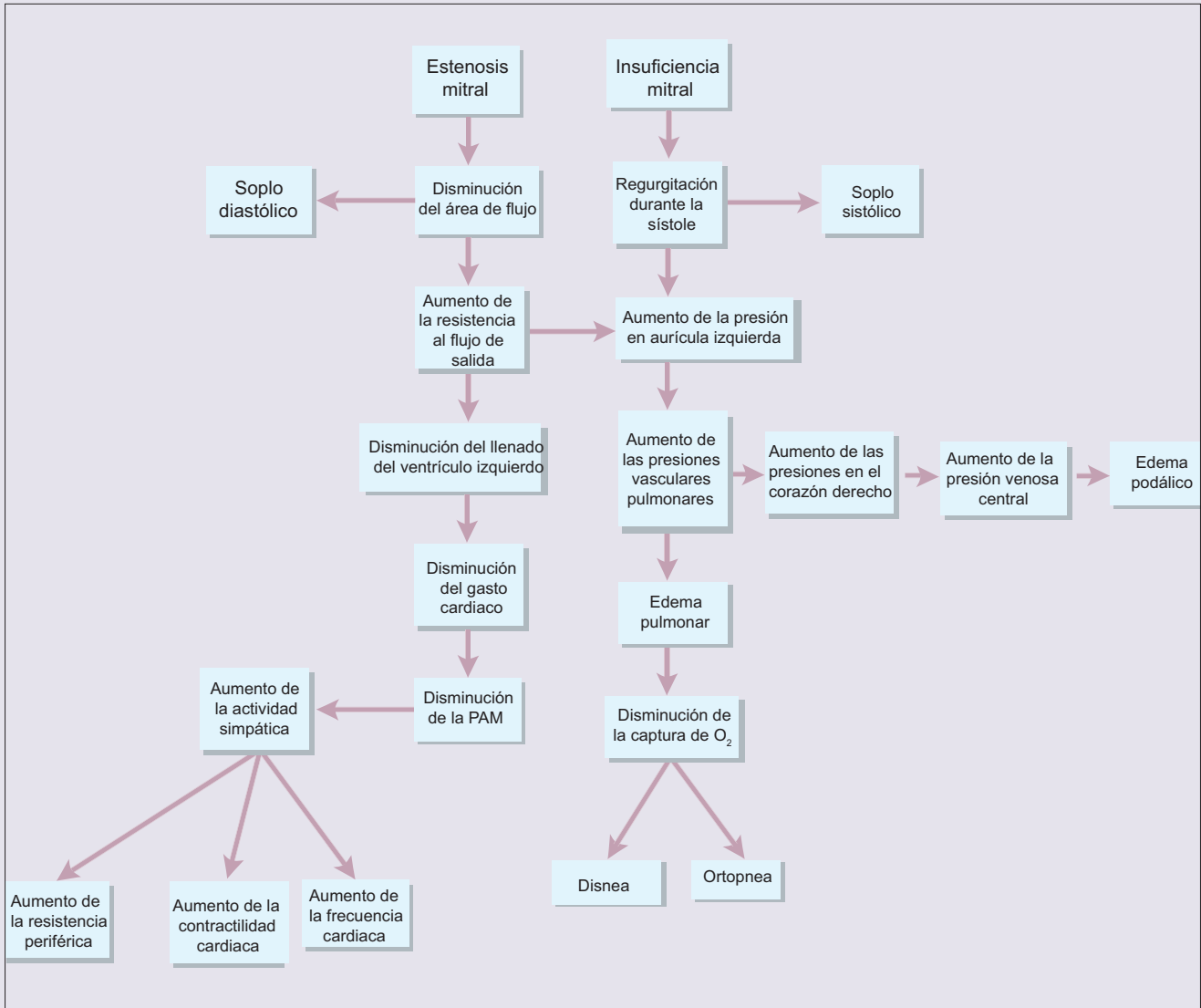


Figura V-1. La Sra. Daniels tiene una válvula mitral con dos defectos. Su estenosis mitral le genera disminución de la PAM y un reflejo barorreceptor que compensa de manera parcial. La insuficiencia mitral causa elevación de las presiones vasculares pulmonares, edema pulmonar y disnea.

Sección VI | Sistema respiratorio

Generalidades

Presentación de caso

Capítulos

- 44. Anatomía funcional del sistema respiratorio
- 45. Mecánicas de ventilación pulmonar
- 46. Medidas de ventilación pulmonar
- 47. Ventilación alveolar, perfusión e intercambio de gases
- 48. Transporte de gases
- 49. Control nervioso del ritmo respiratorio
- 50. Control químico de la ventilación pulmonar
- 51. Respiración en ambientes inusuales
- 52. Pruebas de función pulmonar y trastornos respiratorios

Respuestas para aplicar su conocimiento

Análisis del caso

Generalidades

Cada célula en el organismo requiere oxígeno, con el cual produce la energía que necesita para impulsar todos sus procesos (bombas de iones, síntesis de compuestos, contracción, etc.). El dióxido de carbono que se genera a partir de esos procesos metabólicos es un producto de desecho que debe eliminarse del organismo.

El trabajo del sistema respiratorio es obtener oxígeno que se requiere y disponer del dióxido de carbono indeseable.

Esto se logra mediante la interacción de una serie de mecanismos. Los pulmones y pared torácica funcionan como una bomba, que determina un gradiente de presión que desencadena el flujo de aire hacia el interior y exterior de los pulmones (ventilación). El aire que ingresa a los pulmones se hace entrar en contacto con una barrera de difusión muy delgada, pero con un área de superficie muy grande. Esta estructura incrementa al máximo la transferencia de gases entre la sangre y el aire en los pulmones.

El oxígeno se transporta en torno al organismo, en su mayoría unido a la hemoglobina. El dióxido de carbono que debe eliminarse se transporta en la sangre en distintas formas.

El sistema respiratorio ejerce una regulación homeostática de la presión parcial de oxígeno y del dióxido de carbono en la sangre arterial. Los valores de estos dos parámetros se cuantifican por medio de sensores y se utilizan para controlar la tasa de ventilación mediante la modificación de la contracción de los músculos respiratorios. El sistema respiratorio también hace una contribución importante a la regulación homeostática del pH (acidez) del organismo.

La disponibilidad y utilización del oxígeno en las células del organismo implican así la función integrada de sistemas que se distribuyen en todos los niveles de organización, desde el molecular hasta organismo en su totalidad.

Sección VI Presentación de caso:

Evelyn Eng presenta disnea

Malestar principal

Evelyn Eng, una escritora de diarios asiaticostadounidense de 24 años de edad, es llevada al servicio de urgencias con disnea intensa. Presenta sibilancias, tos y apenas puede hablar 2 o 3 palabras sin jadear.

Padecimiento actual

Ella logra indicarle lo siguiente. Se encontraba en la casa de una amiga y, mientras conversaba en la sala, dos gatos siameses brincaron a sus piernas. De inmediato ella comenzó a presentar sibilancias y a pesar de utilizar su albuterol (un agonista de los receptores adrenérgicos β_2) inhalable ha presentado empeoramiento progresivo.

Antecedentes médicos

Ella ha padecido “fiebre del heno” desde la niñez y muestra tendencia al desarrollo de infecciones respiratorias superiores prolongadas.

Después de varios años de episodios de disnea, se le diagnosticó asma hace seis meses. Se le indicó que utilizara el inhalador de albuterol cada vez que experimentara opresión torácica. También se le indicó que lo usara antes de exponerse a cualquier cosa que ella pudiera considerar que desencadenaría una crisis, como el aire frío, el humo del cigarrillo, los gatos o situaciones de estrés. Se había mantenido bien hasta el inicio del otoño, cerca de un mes antes. En ese momento comenzó a requerir el uso del inhalador 3 o 4 veces por día.

Antecedentes familiares

Su hermana mayor refiere presentar un problema similar en relación con los gatos y otras mascotas.

Exploración física

- Hábito externo. La Srta. Eng es una mujer delgada joven, con dificultad respiratoria evidente.
- Signos vitales
 - Presión arterial: 160/100 mm Hg.
 - Pulso: 130/min.
 - Respiración: 35/min.
 - Temperatura: 37.2 °C (oral).
- Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta. La exploración no muestra datos relevantes. De manera específica, no existe hipersensibilidad a la palpación de la región sinusal, no hay pólipos nasales y la nasofaringe se observa normal. No existen masas en cuello.
- Pulmones. La exploración revela el uso de músculos accesorios para la respiración, retracciones intercostales y taquipnea. Existen sibilancias inspiratorias y espiratorias en ambos campos pulmonares, con prolongación de la espiración.

- Cardiovascular. La exploración cardiaca es normal, excepto por la taquicardia.
- El resto de la exploración física es normal.

Estudios de laboratorio

Biometría hemática completa	Valor	Intervalo normal
Leucocitos	15.2 x 10 ³ /mL	4 a 10 x 10 ³
Eritrocitos	5.26 x 10 ⁶ /mL	4.0 a 5.2 x 10 ⁶ (m)
Concentración de hemoglobina	15.5 g/dL	12 a 16 (m)
Hematocrito	45.1 %	36 a 46 (m)
VCM	86 mL	80 a 100
HCM	29.5 pg/célula	26 a 34
CMHC	34.3 g/dL	31 a 37

Gasometría arterial (aire ambiente)	Valor	Intervalo normal
pH	7.39	7.35 a 7.45
PCO ₂	37 mm Hg	32 a 45 (m)
PO ₂	66 mm Hg	83 a 108
[HCO ₃ ⁻]	22.5 mM/L	24
Sat	91 %	95 a 98

Abreviaturas: VCM, volumen corpuscular medio; HCM, hemoglobina corpuscular media; CMHC, concentración media de hemoglobina corpuscular; Sat, saturación.

Estudios radiológicos

La radiografía de tórax muestra hiperinsuflación pulmonar discreta. No existen datos de infiltración del parénquima.

Tratamiento en el servicio de urgencias

Se administra a la paciente oxígeno complementario y se establece un acceso intravenoso. Se le administran 300 mg de aminofilina (un agonista adrenérgico) en el transcurso de 30 min, y luego se mantiene en infusión continua, a 0.5 mg/kg/h. Se administra terbutalina (un agonista adrenérgico) en dosis de 0.25 mg, por vía intramuscular. Se repite la dosis de terbutalina 45 min después, porque la paciente todavía presenta dificultad respiratoria intensa. Se aplica atropina (un antagonista muscarínico), 3 mg en 3 mL de solución salina, utilizando un nebulizador (un aparato que transforma el líquido en partículas volátiles muy pequeñas), al no observar mejoría después de 90 min.

Transcurridas varias horas, comienza a sentirse mejor e indica que su respiración es más adecuada. Una hora después se siente perfectamente normal, y la exploración revela que ya no presenta sibilancias.

Se le da de alta con indicaciones de continuar utilizando su inhalador y evitar la exposición a los gatos siameses. Se le solicita que haga una cita para seguimiento en su consultorio en una semana.

Consulta médica

Cuando usted atiende a la Srita. Eng en el consultorio una semana después, ella no presenta dificultad respiratoria evidente, aunque usted detecta sibilancias espiratorias bilaterales discretas.

Para obtener información de base en esta paciente, usted la refiere a un laboratorio de función pulmonar. Los resultados de sus pruebas son los que se muestran a continuación.

	Valor real	Valor predicho	% del valor predicho
Capacidad vital (L)	3.80	4.30	88
FEV ₁ (L)	2.47	3.46	71
FEV ₁ /FVC (× 100%)	6.5	8.0	
FEF ₂₅₋₇₅ (L/seg)	1.90	3.88	49
Flujo máximo (L/min)	2.80	4.09	57
CFR (L)	3.35	3.12	107
VPR (L)	2.23	1.73	129
CPT	6.00	6.03	100

Abreviaturas: FEV₁, volumen espiratorio forzado en 1 seg; FVC, capacidad vital forzada; FEF, flujo espiratorio forzado a la mitad de la espiración; CFR, capacidad funcional residual; VPR, volumen pulmonar residual; CPT, capacidad pulmonar total.

La administración de un broncodilatador y la repetición de las pruebas anteriores generó una mejoría significativa del FEV₁ y del FEV₁/FVC.

Se le vuelve a recomendar que evite la exposición a objetos o situaciones que tienen probabilidad de desencadenar un cuadro de dificultad respiratoria. Usted le asegura que existen medicamentos adicionales que pueden utilizarse para controlar su problema. Antes de irse, la Srita. Eng le pregunta si puede continuar realizando deportes acuáticos. Usted le asegura que el asma no debe impedirle nadar.

Puntos de reflexión

1. Se observa que la señorita utiliza sus músculos respiratorios accesorios. ¿Cómo es que la actividad de los músculos respiratorios genera el patrón normal de inspiración y espiración?
2. La Srita. Eng muestra prolongación de la espiración. ¿Qué factores determinan el tiempo que se requiere para completar una espiración?
3. La Srita. Eng presenta una presión parcial de oxígeno (PO₂) arterial baja. ¿Cuáles son los determinantes de esta PO₂ arterial?
4. La paciente ingresa al servicio de urgencias por presentar disnea. ¿Qué es lo que esto significa, y qué mecanismos pueden producir esa sensación?
5. ¿Cuál es el papel del sistema respiratorio? ¿Cuáles de los parámetros respiratorios presentan regulación homeostática, si es que alguno la tiene?

44 Anatomía funcional del sistema respiratorio

El proceso de respiración comprende la respiración externa –la captación de oxígeno (O_2) y la eliminación del dióxido de carbono (CO_2) del organismo– así como la respiración interna –el consumo del O_2 para liberar energía, la producción de CO_2 en las células y los intercambios gaseosos que ocurren entre estas últimas y su ambiente líquido extracelular.

Vías respiratorias

Las vías respiratorias se dividen desde la perspectiva funcional en superiores e inferiores. La vía respiratoria superior está compuesta por las cavidades nasal y oral, faringe y laringe. La vía respiratoria inferior está compuesta por el árbol traqueobronquial y el parénquima pulmonar.

Vía respiratoria superior

La cavidad nasal calienta el aire hasta la temperatura corporal, lo humidifica hasta una saturación de 100%, lo limpia y filtra su contenido particulado al conducirlo por un pasaje tortuoso a través de los cornetes. Las partículas se depositan en sus recodos, donde se adhieren al recubrimiento mucoso de la cavidad.

Los músculos intrínsecos de la laringe se dividen de manera general en abductores (que abren la glotis) y aductores (que cierran la glotis). Reciben innervación de la rama laríngea recurrente del nervio vago. Los músculos aductores (cricoaritenoides posterior) se contraen en una fase temprana de la inspiración, y separan las cuerdas vocales para abrir la glotis. Cuando los abductores se paralizan se genera estridor inspiratorio (el estridor es un silbido áspero, de tono alto, que se genera durante la respiración si existe obstrucción en la vía aérea). En pacientes inconcientes o anestesiados, o cuando los abductores se paralizan, el cierre de la glotis puede ser incompleto y el vómito puede ingresar a la tráquea, lo que produce una reacción inflamatoria en el pulmón (neumonía por aspiración). Los músculos aductores comienzan a contraerse en una fase temprana de la espiración, pero su contracción no es completa. Su función principal es de protección. Durante la deglución existe una contracción refleja de los músculos aductores, que cierran la glotis e impiden la aspiración de alimentos, líquidos o vómito hacia los pulmones. Otra función protectora de la glotis es el papel que desempeña en el reflejo de la tos (véase más adelante). Al contraerse durante la fase temprana de compresión de la tos, los aductores permiten que se desarrolle una presión intratraqueal alta.

Mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea superior. El mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea superior (abierta y sin obstrucción) es un paso importante en cualquier variante de reanimación. La víctima se coloca en posición supina y se abre la vía aérea mediante la colocación de una mano bajo el cuello y elevarlo, al tiempo que se ejerce presión sobre la frente de la víctima. Esto permite extender el cuello y aleja a la lengua de la pared posterior de la faringe (figura 44-1).

Vía respiratoria inferior

Árbol traqueobronquial. Después de pasar a través de las vías nasales y la faringe, donde se calienta y humedece, el aire inspirado baja por la tráquea y a través de los bronquios,

los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares, hasta llegar a los alveolos. Entre la tráquea y los sacos alveolares las vías aéreas se dividen 23 veces (figura 44-2). Las primeras 16 generaciones de pasajes constituyen la **zona conductora** de las vías aéreas. Está integrada por los bronquios, bronquiolos y bronquiolos terminales. Las siete generaciones restantes constituyen la **zona respiratoria**. Comprende bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y alveolos. El intercambio de gases con la sangre ocurre sólo en la zona respiratoria.

Por definición, los bronquiolos son vías aéreas con un diámetro menor de 1 mm, y el concepto de **vías aéreas pequeñas** se utiliza para designar a aquéllas con menos de 2 mm de diámetro (es decir, los bronquios pequeños y los bronquiolos). Las vías aéreas en la zona conductora cuentan con músculo liso en sus paredes. Los bronquiolos y vías aéreas más pequeñas tienen un epitelio cúbico; las vías aéreas mayores tienen epitelio cilíndrico. El epitelio alveolar está constituido por células planas (escamosas). La tráquea y bronquios contienen cartílago en sus paredes, pero con una cantidad escasa de músculo liso. Las paredes de los bronquiolos y bronquiolos terminales carecen de cartílago; en vez de esto, cuentan con una mayor cantidad de músculo liso.

Alveolos. Los alveolos se encuentran circundados por los capilares pulmonares. Las estructuras que se encuentran entre el aire alveolar y la sangre capilar, a través de las cuales se difunden el O_2 y CO_2 , son en extremo delgadas y constituyen la **membrana respiratoria** (véase figura 47-6).

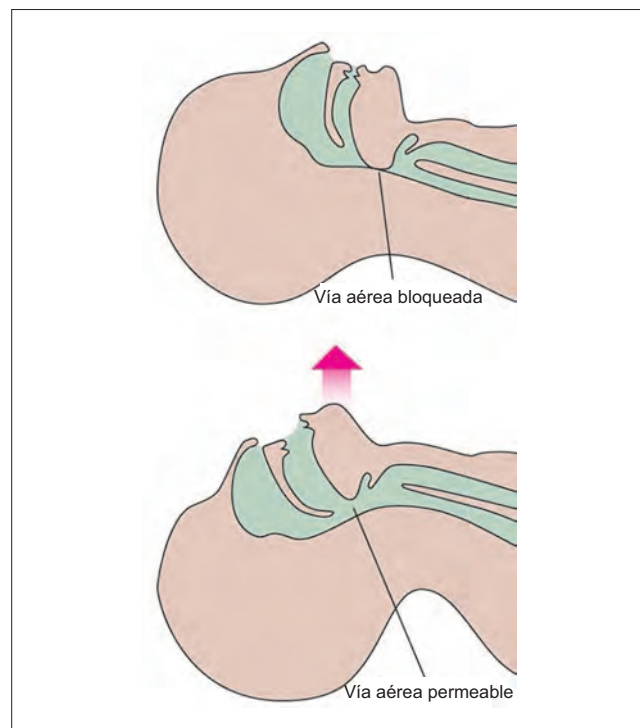


Figura 44-1. Obstrucción de la vía aérea debido al tejido blando (lengua) que se desplaza hacia atrás. La extensión del cuello y la elevación de la mandíbula resuelven la obstrucción de la vía aérea superior que causa el tejido blando.

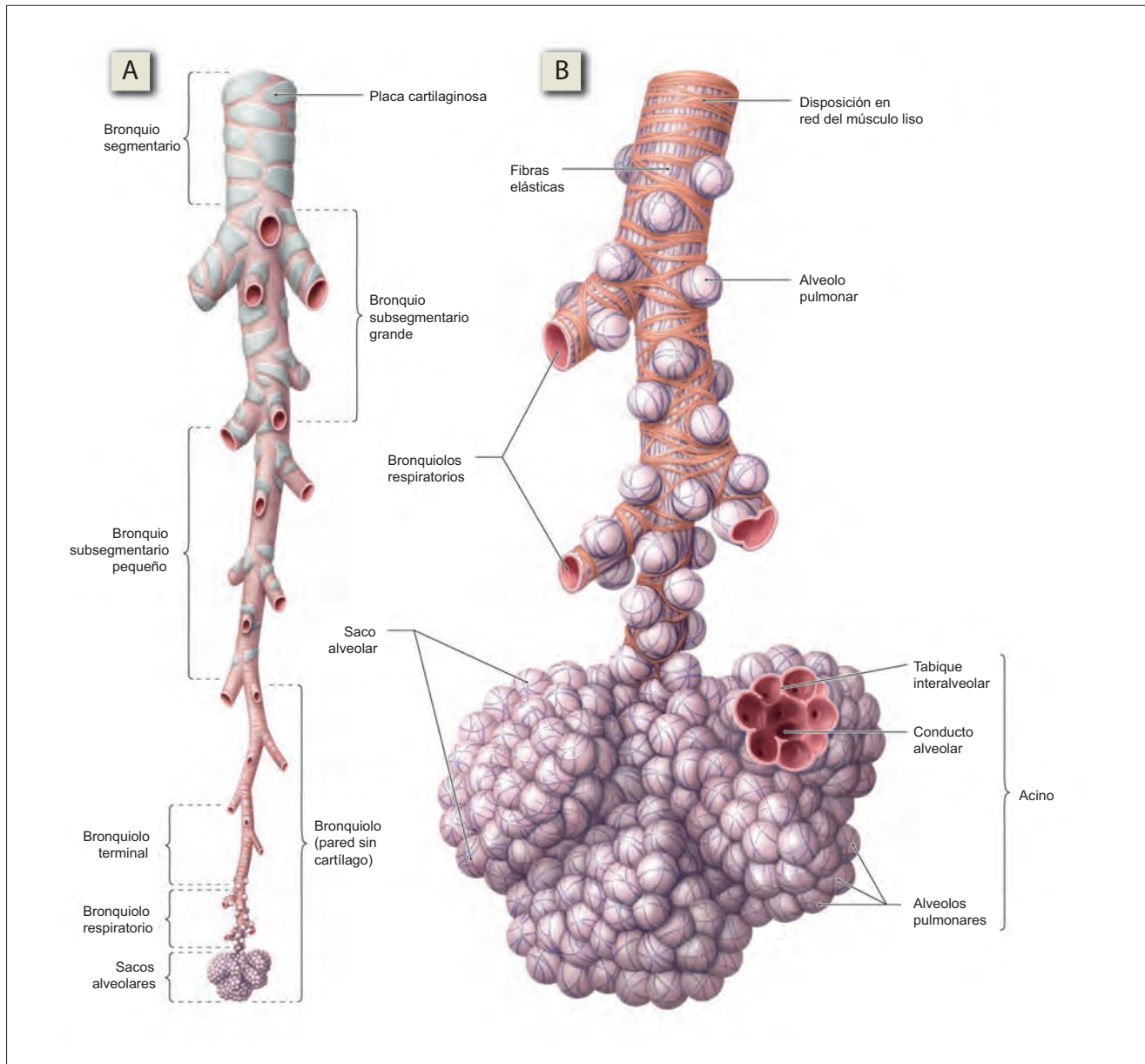


Figura 44-2. A) Árbol traqueobronquial, desde los bronquios segmentarios hasta los alveolos. B) Estructura de la zona de intercambio del árbol respiratorio.

Existen 300 millones de alveolos en el humano, y el área total de las paredes alveolares que entra en contacto con los capilares en los dos pulmones varía entre 50 y 100 m². Los alveolos se encuentran recubiertos por dos tipos de células epiteliales, o neumocitos. Los **neumocitos tipo I** (células alveolares planas) son las células principales del recubrimiento. Los **neumocitos tipo II** (células alveolares granuladas) son más gruesas y contienen cuerpos de inclusión laminares numerosos. Se ubican de ordinario cerca de los ángulos que forman los tabiques alveolares vecinos. Estas células secretan surfactante (véase capítulo 45). Los pulmones también contienen macrófagos alveolares pulmonares (MAP) o células del polvo, linfocitos, células plasmáticas, células claras (véase más adelante), células APUD (captación y descarboxilación de precursores de aminas) y células cebadas.

Irrigación sanguínea. Todo el gasto del ventrículo derecho pasa por la arteria pulmonar hacia el lecho capilar pulmonar, donde se oxigena y regresa a la aurícula izquierda a

través de las venas pulmonares. Las arterias bronquiales más pequeñas son de origen sistémico, y derivan de la aorta: irrigan a los músculos lisos bronquiales y a la pleura, y drenan hacia las venas bronquiales (una tercera parte) y las venas broncopulmonares (dos terceras partes) (véase figuras 41-1 y 44-3). Las venas bronquiales drenan en la aurícula derecha. La sangre capilar bronquial desoxigenada que contienen las venas broncopulmonares se mezcla con la sangre oxigenada en la vena pulmonar, lo que crea un **cortocircuito fisiológico**. Los canales linfáticos son más abundantes en los pulmones que en cualquier otro órgano.

Inervación. Los bronquios y bronquiolos se mantienen en un estado de constricción (tono broncomotor) por efecto de la descarga tónica de las fibras parasimpáticas (colinérgicas) que derivan del nervio vago. El control simpático (adrenérgico), que genera broncodilatación, es débil. La broncodilatación se encuentra sobre todo bajo el control de un sistema **no adrenérgico y no colinérgico** (NANC) que utiliza al péptido intestinal vasoactivo (PIV) como neuro-

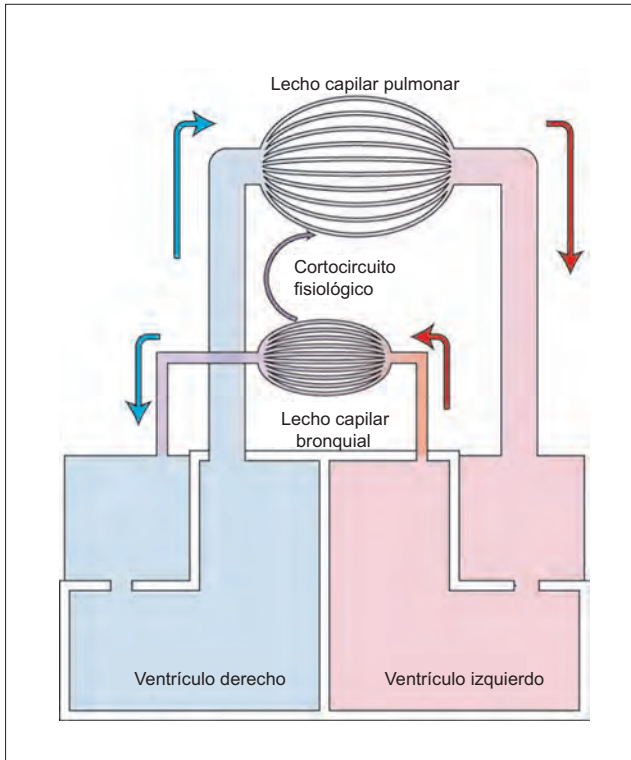


Figura 44-3. Cortocircuito fisiológico, que se genera por la mezcla de la sangre desoxigenada de los capilares bronquiales con la sangre oxigenada de los capilares pulmonares.

transmisor. Las fibras nerviosas que pertenecen al sistema NANC llegan a los pulmones a través del nervio vago.

El nervio vago también contiene fibras aferentes que se originan en el epitelio bronquial. Estas aferentes se estimulan por medio de distintos factores físicos y químicos. Entre los factores químicos se encuentran los contaminantes frecuentes del aire, como el dióxido de sulfuro (SO_2) y el dióxido de nitrógeno (NO_2), que producen broncoconstricción. Los factores físicos incluyen los cuerpos extraños que se ubican en la tráquea y desencadenan la tos. Otro estímulo físico potente es el aire frío, que causa broncoconstricción. La broncoconstricción que induce el aire frío no se debe a un reflejo nervioso, como ocurre con otros factores físicos o químicos: la temperatura baja actúa de manera directa sobre el músculo liso y hace que se contraiga. De igual forma, el ejercicio provoca broncoconstricción, quizá por efecto de la ventilación excesiva de las vías aéreas con aire frío.

Si bien la innervación simpática de bronquios y bronquiolos es escasa, los receptores adrenérgicos son tan abundantes en estas vías aéreas como los receptores colinérgicos. De ahí que los medicamentos que estimulan a los receptores adrenérgicos (fármacos simpaticomiméticos) sean tan efectivos para aliviar el broncospasmo como los medicamentos que bloquean los receptores colinérgicos (fármacos anticolinérgicos). Los receptores adrenérgicos que predominan son del subtipo β_2 (véase capítulo 12). También hay receptores de histamina en el músculo liso bronquial. Existen fármacos y alérgenos numerosos que desencadenan la desgranulación de las células cebadas y liberación de grandes cantidades de histamina. La histamina que se libera se une a receptores específicos que se ubican en los músculos lisos bronquiales, y produce broncoconstricción.

Funciones no respiratorias

Protección física

Las vías respiratorias humedecen y calientan o enfrían el aire inspirado, de tal manera que para cuando llega a los alveolos tiene una temperatura igual (o cercana) a la corporal. Las vías respiratorias también cuentan con varios mecanismos para impedir que la materia particulada llegue a los alveolos (figura 44-4). Las partículas mayores de $10 \mu\text{m}$ de diámetro se retienen en las vibrizas de las narinas. La mayor parte de las partículas remanentes de este tamaño se adhieren a las membranas mucosas de la nariz y faringe. Por efecto de su inercia, no siguen al torrente aéreo al tiempo que se desvía para ingresar a los pulmones, sino que caen sobre las amígdalas y adenoides, que las eliminan. Las partículas de entre 2 y $10 \mu\text{m}$ de diámetro suelen caer sobre las paredes de los bronquios al tiempo que el flujo de aire pierde velocidad en las vías más pequeñas. A partir de ese punto son expulsadas mediante mucocinesis y por efecto de la tos. Las partículas con menos de $2 \mu\text{m}$ de diámetro suelen llegar a los alveolos, donde son ingeridas por las células MAP.

Mucocinesis. La materia particulada que se inhala queda atrapada en la capa mucosa que cubre las vías respiratorias, a partir de la nariz, y que alcanza el epitelio del árbol traqueobronquial para llegar a los bronquiolos terminales. La capa de surfactante que cubre el epitelio alveolar drena hacia la capa mucosa de los bronquiolos.

La capa mucosa está constituida por una lámina superficial de gel, que secretan las glándulas mucosas bronquiales y las células caliceales, y una lámina profunda en solución de $\sim 5 \mu\text{m}$ de grosor (figura 44-5), que proviene sobretudo de las células claras. Los cilios, que se encuentran cubiertos por el moco, se mueven de manera coordinada (figura 44-6), y desplazan la capa de gel a una velocidad de entre 1 y 2 cm/min en dirección a la laringe y hacia la faringe, donde se deglute. El desplazamiento de la capa de moco se denomina mucocinesis.

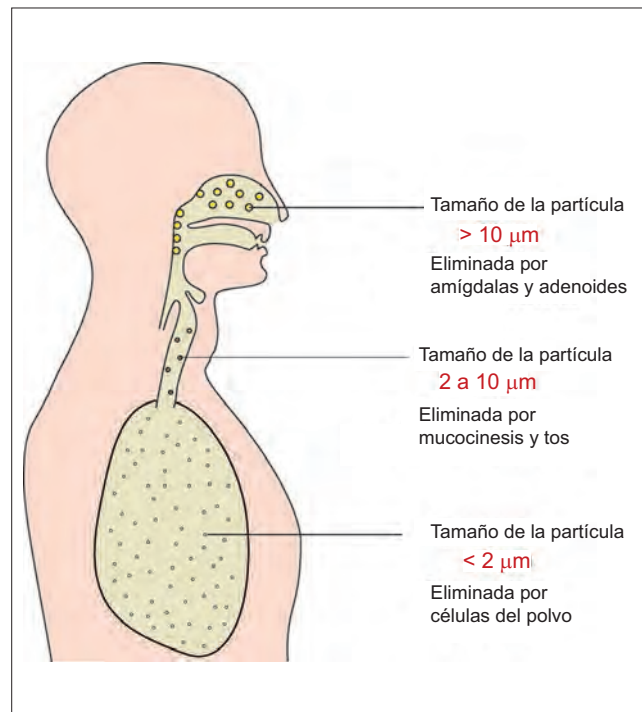


Figura 44-4. Estructuras y mecanismos para la expulsión de la materia particulada a partir de las vías respiratorias y pulmones.

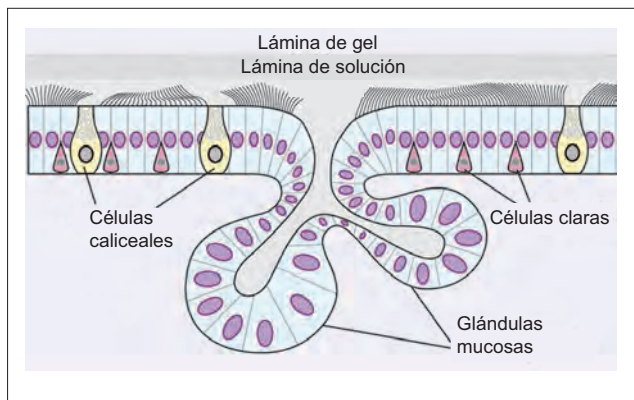


Figura 44-5. Epitelio bronquial en que se muestran las láminas de gel y solución, las células caliceales y las glándulas mucosas de la submucosa.

Cuando la motilidad ciliar es deficiente casi no ocurre mucocinesis, situación que conduce a la retención de secreciones, que constituyen un medio excelente para el crecimiento bacteriano (neumonía por estasis). Las secreciones retenidas también producen taponamiento de los bronquiolos, lo que desencadena el colapso (atelectasias) de los alveolos que se conectan con ellos.

La tos y estornudo guardan relación con la limpieza de las vías aéreas, mediante la remoción de secreciones o material inhalado. Los dos son reflejos, cuyo centro de control se ubica en el bulbo raquídeo. Los impulsos eferentes (motores) de los dos reflejos viajan a través del nervio vago hasta la laringe (o el paladar blando), y por los nervios espinales hacia los músculos del diafragma, abdomen y pelvis, que se contraen durante la tos (o durante el estornudo). Ambos implican la siguiente secuencia de eventos: 1) inspiración profunda; 2) atrapamiento del aire mediante el cierre de su vía de salida; 3) inicio de un esfuerzo espiratorio, que eleva la presión intratorácica; 4) incremento de la presión del aire atrapado (fase compresiva); y 5) liberación súbita del aire atrapado con una presión elevada mediante la apertura de las vías de salida.

Las diferencias entre los dos reflejos se mencionan a continuación. 1) El estornudo se estimula a partir de la irritación de la mucosa nasal. Los impulsos se transmiten a través del nervio trigémino. La tos se debe a la irritación de los receptores sensitivos del árbol traqueobronquial. Los impulsos viajan a través de los nervios vago y glosofaríngeo. 2) En el estornudo, el aire queda atrapado gracias al cierre de sus vías de salida a través de la nasofaringe (mediante la elevación del paladar blando para oponerse a la pared posterior de la faringe) y la cavidad oral (mediante la elevación de la lengua para entrar en contacto con

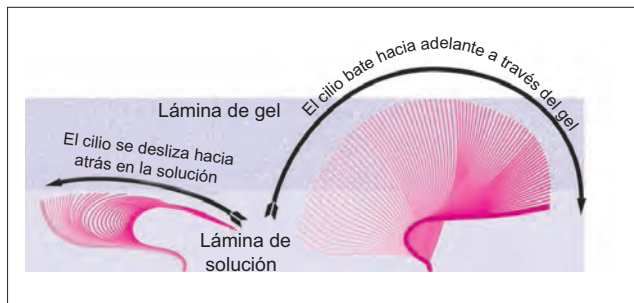


Figura 44-6. Función de los cilios en la eliminación de la materia particulada que se inhala, a partir de las vías respiratorias. Los cilios se arquean con lentitud hacia atrás, desplazándose por la capa de solución. A partir de ese punto, baten hacia adelante, desplazándose a través de la lámina de gel e impulsándola hacia adelante.

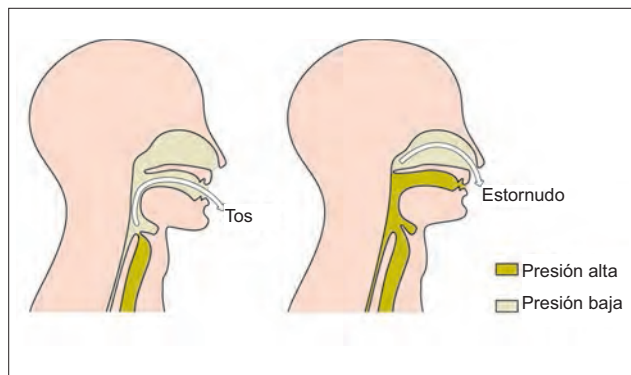


Figura 44-7. Cuando se presenta la tos, la presión del aire se incrementa bajo la glotis cerrada. Cuando ocurre un estornudo, la presión del aire aumenta bajo la nasofaringe.

el paladar duro). Durante la tos, el aire queda atrapado detrás de la glotis cerrada por la contracción de los músculos aductores de la laringe (figura 44-7). 3) En el estornudo, el aire se libera por medio de la abertura de la nasofaringe. El aire que pasa a través de la nasofaringe puede perder presión, de ser necesario, por efecto de la liberación de cierta cantidad de aire a través de la boca, gracias al abatimiento de la lengua. En la tos, el aire se libera mediante la apertura de la glotis. 4) El estornudo siempre ocurre en forma refleja, pero la tos puede generarse de forma voluntaria.

Existen dos tipos de tos, lo que depende del receptor que se estimula. 1) En la mucosa de las vías aéreas grandes (laringe, tráquea y bronquios) existen receptores de estiramiento de adaptación rápida o receptores de irritación sensibles a los estímulos mecánicos. Inician una espiración forzada sin inspiración previa. La ausencia de la inspiración previa ayuda a impedir la aspiración de material nocivo. 2) En los puntos distales a las vías aéreas grandes y hasta los acinos, existen receptores químicos. Cuando se les estimula, estos receptores dan lugar primero a una inspiración profunda, a la que sigue una espiración forzada. Este tipo de tos ayuda para la expectoración del moco que contiene irritantes químicos.

Protección inmunitaria

Las secreciones bronquiales contienen inmunoglobulina A (IgA), que ayuda en la defensa contra las infecciones. Además, el epitelio de los senos paranasales sintetiza óxido nítrico (NO), que tiene cualidades bacteriostáticas.

Macrófagos alveolares pulmonares. Los MAP, o células del polvo, son un componente del sistema monocito-macrófago. Muestran fagocitosis muy activa, e ingieren a las bacterias y partículas pequeñas inhaladas. Procesan los antígenos y secretan citocinas, que atraen a los granulocitos a la vez que estimulan el desarrollo de granulocitos y monocitos en la médula ósea. Los MAP producen antitripsina α_1 , que ofrece protección contra el enfisema (al inhibir a la enzima que degrada el tejido elástico). Cuando los macrófagos ingieren grandes cantidades de contaminantes, como humo del cigarrillo, sílice y partículas de asbesto, liberan enzimas lisosómicas hacia el espacio extracelular, lo que produce inflamación.

Funciones metabólicas y endocrinas

Los pulmones desempeñan varias funciones metabólicas. 1) Los neumocitos tipo II sintetizan surfactante. 2) Los pulmones contienen un sistema fibrinolítico que lisa los coágulos en los vasos pulmonares. 3) La enzima convertidora de angiotensina (ECA), que media la activación de la angiotensina I en angiotensina II, se ubica en la superficie de las células endoteliales de los capilares pulmonares. La ECA también inactiva a

la bradicinina. 4) Los pulmones liberan varias sustancias (p. ej., histamina y calicreína) hacia la circulación sistémica, y retiran otras (p. ej., serotonina y noradrenalina) de la circulación. Los pulmones secretan prostaglandinas hacia la circulación, y también las eliminan.

Resumen

- La respiración externa consiste en la introducción del oxígeno hacia el organismo y la eliminación del dióxido de carbono hacia la atmósfera; la respiración interna consiste en el uso del oxígeno en reacciones para producción de energía, y la producción de dióxido de carbono.
- El flujo de aire viaja desde las vías respiratorias superiores (nariz y faringe) hasta las vías respiratorias inferiores (tráquea y bronquios), y de ahí hacia los alveolos (donde tiene lugar el intercambio de gases).
- Las vías respiratorias desempeñan varias funciones, entre las que se encuentran el calentamiento y la humidificación del aire, y el atrapamiento, expulsión o neutralización de materiales nocivos.

Aplicación del conocimiento

44-1. Cuando aparecen los primeros síntomas de la Srita. Eng, ella utiliza su inhalador de albuterol. ¿En qué sitio del árbol respiratorio ejerce el albuterol su efecto?

44-2. ¿Cuál de los signos vitales de la Srita. Eng es anormal, si alguno lo es?

45 Mecánicas de ventilación pulmonar

Los pulmones son órganos elásticos no musculares, que se inflan (cuando el aire ingresa a través de la tráquea) o desinflan (al expulsar el aire a través de la tráquea) al tiempo que el tórax se expande o contrae. Los pulmones están separados de la pared torácica por una capa delgada de líquido pleural, que permite al pulmón y a la pared torácica deslizarse con facilidad sobre sí. Sin embargo, los pulmones se resisten a alejarse de la pared torácica de la misma manera en que dos láminas de vidrio húmedas no pueden separarse con facilidad. De ahí que cuando el tórax se expande o contrae los pulmones también lo hagan.

Mecanismo de la expansión torácica

Cambios de las dimensiones de la pared torácica

Durante la inspiración aumentan las tres dimensiones de la cavidad torácica: el diámetro vertical (superoinferior), el anteroposterior y el transverso. Existe un mecanismo distinto para la expansión en cada dirección.

El **diámetro vertical de la cavidad torácica** se incrementa cuando el diafragma desciende hacia la cavidad abdominal. El descenso diafragmático varía entre 1.5 cm (en la respiración eupnéica –normal) y 7 cm (respiración profunda), y genera casi 75% de la expansión torácica durante la respiración silente. El grado de descenso diafragmático, que se ilustra en la figura 45-1, puede valorarse en una radiografía simple y tiene importancia diagnóstica.

El **diámetro anteroposterior** del tórax se incrementa durante la inspiración, cuando las costillas superiores (segunda a sexta), que de ordinario muestran una inclinación oblicua hacia adelante y abajo, se desplazan hacia arriba para asumir una posición más horizontal, a partir de sus articulaciones con la columna vertebral. A esto se denomina **movimiento en manivela de bomba**, puesto que resulta evidente su similitud con los movimientos de la manivela de una bomba de mano (figura 45-2).

El diámetro transverso también se incrementa durante la inspiración, pero en un grado menor. Esto se debe a los movi-

mientos de las costillas inferiores (séptima a décima), que se desplazan hacia fuera y arriba durante la inspiración. A esto se le nombra **movimiento en asa de cubeta**, por su semejanza a los movimientos de esa estructura (figura 45-2).

Músculos que actúan durante la inspiración

El diafragma y los músculos intercostales externos pueden mantener por sí mismos una ventilación adecuada durante el reposo. Sin embargo, otros músculos que se denominan **músculos respiratorios accesorios** deben contraerse cuando se requiere una fuerza inspiratoria más intensa durante el ejercicio.

El **diafragma** está conformado por un domo tendinoso central, y por fibras musculares que se insertan en su periferia. Las fibras musculares se unen al apéndice xifoides del esternón y a las caras internas de las últimas seis costillas (inserción costal), así como a las vértebras lumbares (inserción crural). El descenso del diafragma se debe a la contracción de la región muscular periférica, que tira hacia abajo de su porción tendinosa central. Las regiones costal y crural de los músculos diafragmáticos reciben innervación de distintas secciones del nervio frénico (raíces medulares C3 a C5) y pueden contraerse de manera independiente.

El **cuadrado lumbar** es un músculo de la región posterior del abdomen, que desempeña un papel sinérgico al diafragma y actúa como estabilizador (figura 45-3). Cuando los músculos diafragmáticos se contraen, el domo del diafragma tiende a aplanarse (acción). De manera simultánea, las costillas que quedan por debajo de la inserción del diafragma se jalan hacia arriba (reacción), lo cual induciría la elevación del diafragma, en vez de su abatimiento. La acción del músculo cuadrado lumbar impide este fenómeno, al anclar la 12a costilla a la cresta ilíaca y evitar que se desplace hacia arriba durante la inspiración.

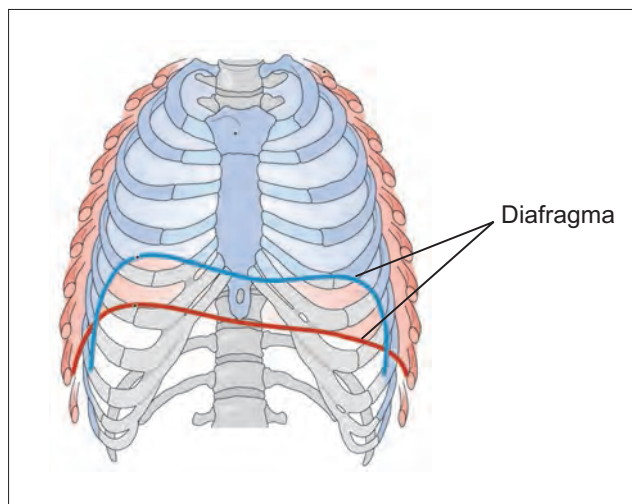


Figura 45-1. Ilustración del cambio de posición del diafragma durante la inspiración (rojo) y la espiración (azul).

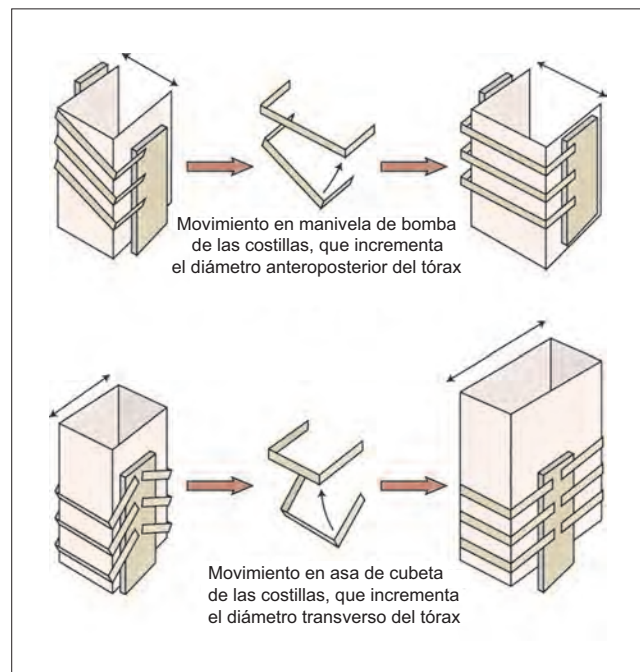


Figura 45-2. Movimientos de la caja torácica en manivela de bomba y en asa de cubeta.

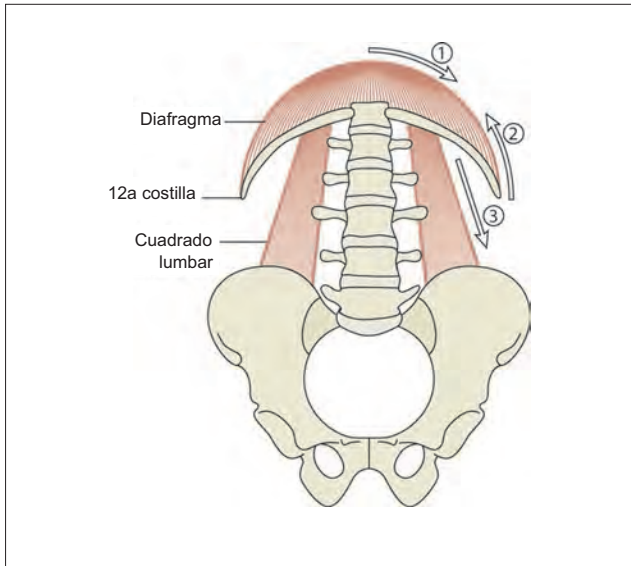


Figura 45-3. Acción del músculo cuadrado lumbar como músculo para la inspiración. La contracción del diafragma aplana el domo diafragmático, con lo que lo abate (1), no obstante de manera simultánea tracciona hacia arriba a la 12ª costilla (2), de forma que reduce al mínimo el efecto sobre la dimensión vertical del tórax. El cuadrado lumbar impide la elevación de la 12ª costilla (3).

Los **músculos intercostales externos** discurren en sentido oblicuo hacia adelante y abajo, a partir de la costilla superior y hacia la inferior. Cuando los intercostales externos se contraen, las costillas inferiores se desplazan hacia arriba (figura 45-4). No obstante se esperaría que las costillas superiores se movieran de manera simultánea hacia abajo, esto no ocurre por dos razones. La primera es la ventaja mecánica de que disponen las costillas superiores por efecto de la dirección de las fibras musculares, que se alejan del eje de movimiento al tiempo que alcanzan a las costillas inferiores. La segunda razón es la contracción simultánea de los músculos escalenos (véase más adelante).

Dos músculos **accesorios de la respiración** prominentes son el escaleno y esternocleidomastoideo. Los músculos escalenos se originan a partir de los procesos transversos de las vértebras cervicales y se insertan sobre la primera costilla. Reciben inervación de las raíces C3 a C8. El músculo esternocleidomastoideo se extiende a partir del proceso mastoideo por arriba, hacia el manubrio del esternón y el tercio medio de la clavícula por abajo. Recibe inervación del 11º nervio craneal y de la raíz espinal C2. Cuando el escaleno y esternocleidomastoideo se contraen durante la inspiración, tienden a elevar la primera costilla, con lo que contrarrestan la tracción hacia abajo que ejercen las costillas por la activación de los músculos intercostales externos.

Modelos generales: energía y comunicaciones

Los músculos respiratorios están constituidos por células especializadas para la transformación de la energía bioquímica en energía mecánica de contracción. La contracción de estos músculos se desencadena por efecto de la actividad nerviosa, una variante de la comunicación entre células.

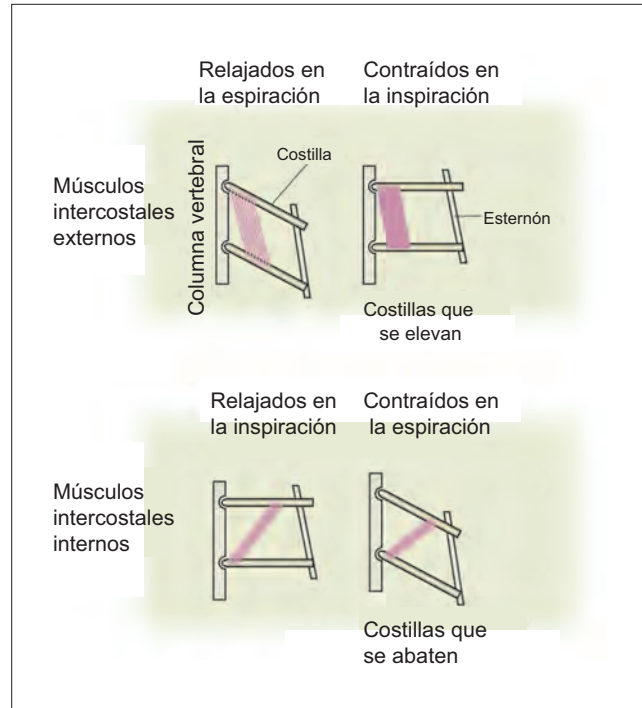


Figura 45-4. Dirección al movimiento de las costillas que produce la contracción de los músculos intercostales externos e internos.

Músculos que actúan durante la espiración

La espiración normal ocurre por la retracción elástica pasiva de los pulmones y la pared torácica, y no requiere acción muscular alguna. Esta acción es necesaria sólo durante la espiración forzada. Los músculos que permiten la espiración forzada son los músculos anterolaterales del abdomen y los músculos intercostales internos.

Los **músculos anterolaterales del abdomen** (oblicuo externo, oblicuo interno, transverso y recto del abdomen) son los músculos más importantes para la espiración forzada. Desempeñan dos acciones que ayudan a la espiración: tiran hacia abajo a las costillas, con lo que reducen el diámetro transversal y anteroposterior del tórax. También incrementan la presión intraabdominal, de manera que impulsan al diafragma hacia arriba.

La contracción de los **músculos intercostales internos** lleva a las costillas superiores hacia abajo. No obstante se esperaría que las costillas inferiores se desplazaran hacia arriba de manera simultánea, eso no ocurre por dos razones. La primera es que la costilla inferior tiene una ventaja mecánica por efecto de la dirección de las fibras musculares (figura 45-4). La segunda es la contracción simultánea de los músculos abdominales y el cuadrado lumbar.

Resistencia respiratoria

Se requiere trabajo para inflar y desinflar el pulmón, con el objetivo de vencer la "resistencia respiratoria" que deriva de la resistencia al flujo del aire dentro de las vías aéreas, la "resistencia" del tejido pulmonar y la "resistencia" torácica. Es posible decir que:

“Resistencia respiratoria” total =

$$\text{resistencia de las vías aéreas} + \text{“resistencia” del tejido pulmonar} + \text{“resistencia” torácica} \quad (45.1)$$

Las resistencias de las vías aéreas y del tejido pulmonar se denominan en conjunto resistencia pulmonar. Por tanto,

$$\text{“Resistencia respiratoria” total} + \text{resistencia pulmonar} + \text{“resistencia” torácica} \quad (45.2)$$

Factores que afectan la “resistencia respiratoria”. La **resistencia el tejido pulmonar** es mayor en posición con el individuo en decúbito por efecto de la ingurgitación del lecho vascular pulmonar con sangre, lo que incrementa la rigidez del tejido pulmonar. De igual manera aumenta cuando el surfactante pulmonar es escaso o en las enfermedades que afectan el tejido del pulmón, como la fibrosis intersticial.

La **resistencia torácica** deriva de la pared costal, del diafragma y de los contenidos abdominales. Se incrementa en decúbito, puesto que el contenido abdominal ejerce presión sobre el diafragma.

De la **resistencia total de la vía aérea** durante la respiración oral silenciosa, 10% deriva de las vías aéreas periféricas (con diámetro menor de 2 mm), 50% de las vías aéreas mayores, y 40% de la cavidad nasal. La resistencia al paso de un fluido (líquido o gas) a través de un conducto varía en proporción inversa a la cuarta potencia de su radio. Aún así, la resistencia de las vías aéreas periféricas es baja, ya que varias de ellas se encuentran dispuestas en paralelo. Además, la longitud de las vías aéreas periféricas es menor que la de

Modelos generales: flujo

El movimiento de un fluido, ya sea líquido (p. ej., sangre) o gaseoso (aire), lo determina el gradiente de presión y la resistencia al flujo. Para consultar un análisis más detallado sobre la resistencia al flujo, véase el capítulo 35 (que describe el flujo de sangre en la circulación).

las vías aéreas centrales.

La resistencia que ofrece la cavidad nasal es mayor por efecto de la turbulencia de aire que existe en ella. La resistencia se incrementa en grado intenso durante el ejercicio, lo que hace necesaria la respiración a través de la boca.

La resistencia de la vía aérea se modifica con el volumen pulmonar: no disminuye en gran medida cuando el volumen pulmonar aumenta, pero muestra incremento intenso cuando el volumen pulmonar disminuye por debajo de su capacidad funcional residual (es decir, ~2 L) por efecto de la compresión de las vías aéreas pequeñas. También se modifica por el tono broncomotor. Cuando se inhalan, las partículas finas de carbón, gis o humo de cigarrillo producen broncoconstricción e incrementan la resistencia de la vía aérea. Por último, las vías aéreas pequeñas, que no cuentan con paredes rígidas, se mantienen abiertas por la tracción que ejerce el tejido elástico del pulmón. Cuando estos tejidos elásticos se destruyen, como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las vías aéreas pequeñas tienden a colapsarse y la resistencia de las vías aéreas periféricas aumenta. La pérdida de los tejidos elásticos también

afecta la resistencia de las vías aéreas mayores, no obstante en menor grado.

Distensibilidad

Es posible cuantificar la “resistencia” a la distensión que oponen los pulmones o el tórax al cuantificar lo que se llama distensibilidad (complianza) de cada una de estas estructuras.

Modelos generales: elasticidad

La distensibilidad de un sistema (ya sea que se consideren los pulmones, la pared torácica o ambos en combinación) es una forma de cuantificar sus propiedades elásticas. Los pulmones y pared torácica se comportan como estructuras elásticas, como los globos.

La **distensibilidad pulmonar** se define como la modificación del volumen pulmonar (ΔV) en respuesta a un cambio unitario de la presión transpulmonar (ΔP), que corresponde a la diferencia de presión dentro y fuera de los pulmones (figura 45-5). El término **distensibilidad** puede ampliarse y aplicarse a todo el sistema respiratorio (pulmón y tórax en combinación).

La distensibilidad es la recíproca de la resistencia. Por tanto, la relación que existe entre la distensibilidad del pulmón, tórax y la total (pulmón + tórax) puede calcularse como sigue:

$$\text{“Resistencia respiratoria” total} = \text{resistencia pulmonar} + \text{“resistencia” torácica} \quad (45.3)$$

o

$$\frac{1}{\text{distensibilidad total}} = \frac{1}{\text{distensibilidad pulmonar}} + \frac{1}{\text{distensibilidad torácica}} \quad (45.4)$$

Las tasas de distensibilidad del pulmón y tórax son cada 1 de ~200 mL/cm H₂O. Su distensibilidad combinada es por tanto de 100 mL/cm H₂O (o 147 mL/mm Hg).

La distensibilidad que se cuantifica se denomina estática o dinámica, lo que depende de la forma en que se lleva a cabo la prueba. Si el pulmón se infla o desinfla a pasos muy pequeños, las cuantificaciones se realizan sólo después de permitir que el volumen pulmonar se establezca por completo en cada fase, por lo que la gráfica que se registra muestra la **distensibilidad estática**. Ese trazo es curvilíneo. Por otra parte, si las mediciones se realizan durante la respiración rítmica, se obtiene la **distensibilidad dinámica**. Se calcula a partir de sólo dos series de mediciones presión-volumen, cada una de las cuales se registra al final de la inspiración e espiración. La complianza dinámica varía en grado significativo con la frecuencia respiratoria en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva.

Distensibilidad pulmonar estática

La distensibilidad pulmonar estática puede calcularse al solicitar al sujeto inhale un volumen cuantificado de aire (ΔV) y registrar la caída asociada de la presión intrapleurar (ΔP) mientras se sostiene la respiración. La complianza pulmonar no es uniforme ante distintos valores de presión. Esto se hace aparente cuando el pulmón se distiende a

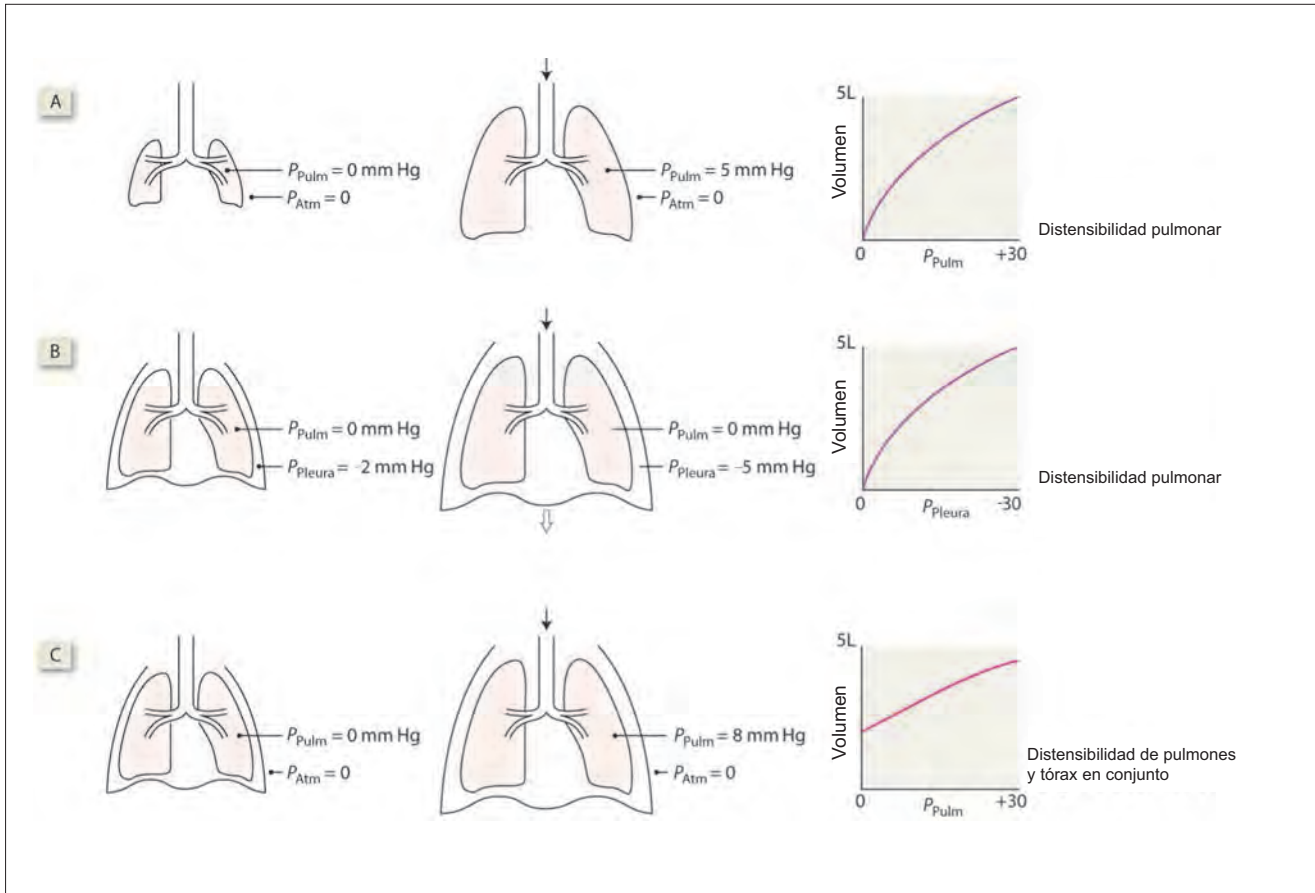


Figura 45-5. Cuantificación de la distensibilidad. **A)** Los pulmones se extirpan del tórax y se insufla mediante el incremento de la presión intrapulmonar (P_{Pulm}). La presión de distensión se obtiene a partir de la diferencia entre la P_{Pulm} y la presión atmosférica (P_{Atm}). Puesto que se considera que el valor de la P_{Atm} es de 0, la presión de distensión equivale a la P_{Pulm} . **B)** Los pulmones se distienden en respuesta a la presión intrapleural negativa (P_{Pleura}). La presión que produce el flujo del aire se obtiene a partir de la diferencia entre P_{Pulm} y P_{Pleura} . Puesto que la $P_{Pulm} = 0$, esta presión es igual a la P_{Pleura} . Debe observarse que la curva de distensibilidad sigue siendo idéntica de manera independiente a si los cambios de volumen se grafican contra la P_{Pulm} o la P_{Pleura} . **C)** Los pulmones y tórax se distienden en conjunto mediante el incremento de la P_{Pulm} , y la presión de distensión se obtiene al sustraer la P_{Atm} de la P_{Pulm} . Puesto que la $P_{Atm} = 0$, la presión de distensión es igual a la P_{Pulm} . Al graficar los cambios de volumen contra la P_{Pulm} , lo que se obtiene en la distensibilidad de los pulmones y el tórax en conjunto.

pasos pequeños, y en cada uno de ellos se registran y grafican la presión y volumen del pulmón. La línea que se obtiene no es recta, pero se aplanan con valores de presión más altos. El aplanamiento de la curva de complianza se debe a un incremento intenso de la resistencia del tejido pulmonar cuando existen volúmenes pulmonares altos.

La complianza en cualquier punto de la curva presión-volumen se calcula a partir de la pendiente ($\Delta V/\Delta P$), mientras más inclinada sea la curva, mayor será la distensibilidad (figura 45-6). La curva presión-volumen puede extenderse hacia abajo mediante la espiración forzada y el registro del volumen de aire espirado, así como el incremento de la presión intrapleural.

Distensibilidad específica. Una distensibilidad pulmonar de 200 mL/cm H_2O implica que cuando la presión intrapleural cambia 1 cm H_2O , el volumen de los dos pulmones juntos se modifica a 200 mL. Para lograr un cambio de presión idéntico, cada pulmón se expande 100 mL; de esta manera, la distensibilidad de cada pulmón sería de 100 mL/cm H_2O . La complianza en un solo lóbulo pulmonar sería incluso menor. Esta diferencia de distensibilidad no corresponde a alguna variación de la rigidez de los tejidos pulmonares, cuya valoración es el objetivo primario de las mediciones de la com-

plianza. Por tanto, se introdujo el término **distensibilidad específica**.

$$\text{Distensibilidad específica de los pulmones} = \frac{\text{Distensibilidad de los pulmones}}{\text{Capacidad funcional residual}}$$

(45.5)

La complianza específica de los pulmones es de $200 \div 2000 = 0.1$ mL/cm H_2O . La distensibilidad específica de los pulmones en los neonatos es de ~ 0.065 mL/cm H_2O , lo que indica que sus pulmones son más rígidos.

Distensibilidad estática de los pulmones y el tórax en conjunto

Desde la perspectiva clínica, es posible cuantificar la distensibilidad estática del pulmón y tórax al solicitar al sujeto inhalar volúmenes cuantificados de aire y luego liberarlos, mientras se mantiene la nariz cerrada, a través de un manómetro que registra la presión. Se instruye al sujeto para que no ejerza fuerza alguna mientras exhala. La presión que se registra en el manómetro corresponde a la **presión intrapulmonar**, y cuando se registra en condiciones de relajación (sin ejercer presión alguna), se conoce como presión en

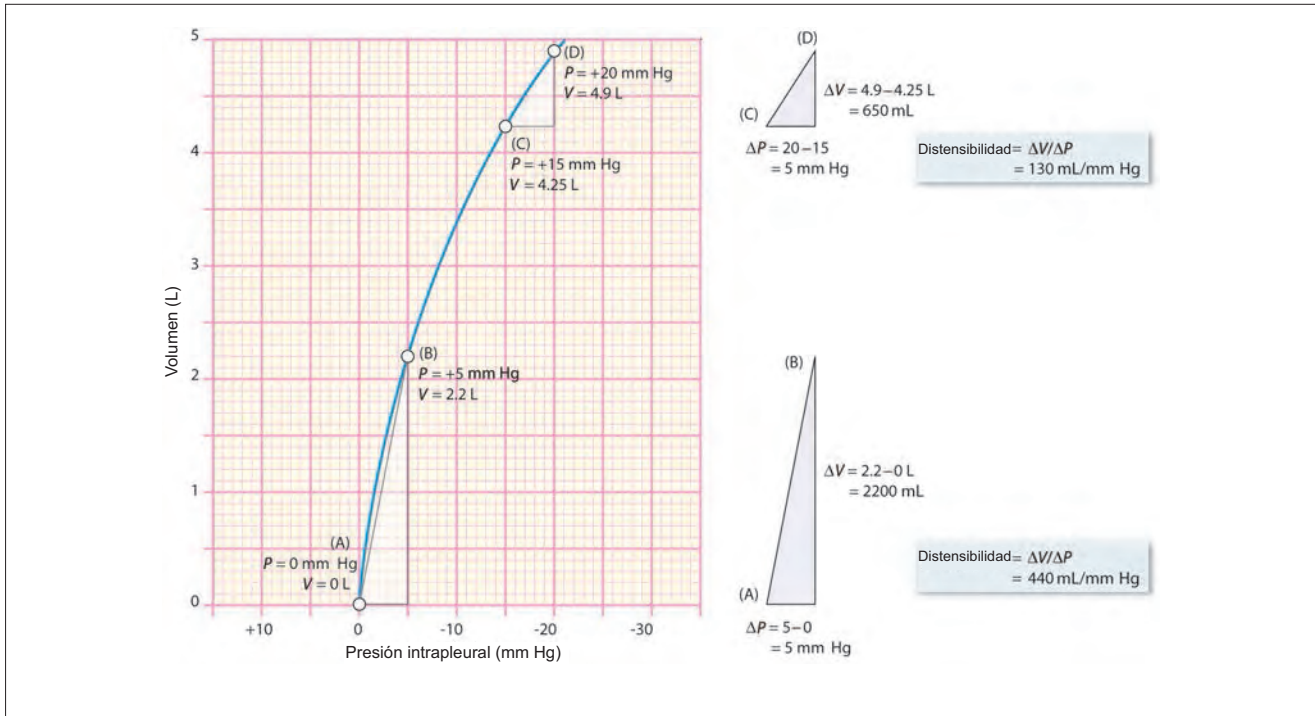


Figura 45-6. La distensibilidad pulmonar no es uniforme a lo largo de un intervalo de presión. Entre los puntos **A** y **B**, la distensibilidad es de 440 mL/mm Hg; entre los puntos **C** y **D**, la distensibilidad es de 130 mL/mm Hg. La distensibilidad promedio entre los puntos **A** y **D** puede calcularse como 245 mL/mm Hg o 180 mL/cm H₂O ($245 \div 1.36 = 180$).

relajación. La cuantificación de la presión en relajación para un volumen específico constituye un método indirecto para calcular la presión intrapulmonar que se necesita para distender los pulmones y tórax en conjunto, con un mismo volumen.

La curva de distensibilidad de los pulmones y tórax en conjunto (figuras 45-5C y 45-7A) puede comprenderse al señalar que la presión de distensión que se requiere para mantener cualquier volumen en estas estructuras en combinación corresponde a la suma algebraica de las presiones de distensión que se requieren para mantener el mismo volumen en el pulmón y tórax por separado. Así, para mantener un volumen de 2 L en los pulmones y el tórax en conjunto, la presión que se necesita es la suma de -4 mm Hg (la presión que se requiere para contraer el tórax hasta un volumen de 2 L) y +4 mm Hg (la presión de distensión que se requiere para expandir el pulmón hasta 2 L). Puesto que la suma es de cero, esto implica que en ausencia de cualquier presión de distensión los pulmones y tórax en conjunto cuentan con un volumen de 2 L. Este volumen se conoce como capacidad funcional residual (CFR). De la misma manera, las presiones que se requieren para mantener el volumen de los pulmones y el tórax en conjunto en 1.5 y 5 L se muestran tanto desde la perspectiva gráfica como la diagramática en la figura 45-7B.

La figura 45-7A revela que en ausencia de alguna presión de distensión (cuando la presión intrapulmonar es de 0 mm Hg), el volumen en reposo del pulmón y tórax en conjunto es de 2 L (punto C₀ de la gráfica, que es igual a la capacidad funcional residual). El volumen en reposo del tórax, si no se encuentra adherido a los pulmones, es de ~4 L (punto T₀ en la gráfica). El volumen en reposo del pulmón es de cero: los pulmones, a menos que se mantengan en distensión, se colapsan por completo (punto L₀ en la gráfica). Esto implica que los pulmones tienden a colapsarse por completo de manera continua, en

tanto el tórax intenta de forma constante recuperar su volumen real de 4 L. Cuando el volumen de los pulmones y tórax en conjunto es de 2 L, la presión de retracción elástica del pulmón que trata de colapsarlo (4 mm Hg) se equilibra de manera precisa con la presión de retracción elástica del tórax, que intenta distenderlo (también de 4 mm Hg). Si la elasticidad pulmonar disminuye, como en el enfisema, la caja torácica aumenta su volumen, lo que determina la conformación en barril característica que adquiere el tórax.

La curva de distensibilidad puede extenderse hacia abajo al eliminar el aire de los pulmones y tórax. Cuando la presión negativa alcanza un grado suficiente, el pulmón o tórax adquieren su volumen mínimo, por debajo del cual no pueden colapsarse. El volumen torácico puede reducirse hasta su mínimo de 1 L si se aplica una presión de -20 mm Hg, por debajo de la cual el tórax muestra retracción. El pulmón, como se mencionó, se colapsa por completo si no existe presión que lo distienda. Con cifras de presión altas las curvas terminan de forma abrupta, puesto que el pulmón o tórax se rompen, y se imposibilita la medición.

Distensibilidad pulmonar dinámica

Durante la respiración silente, la presión intrapleural disminuye desde -2 hasta -6 mm Hg (se vuelve más negativa). La caída de 4 mm Hg de la presión intrapleural debe relacionarse con un incremento de 588 mL del volumen pulmonar, puesto que la distensibilidad pulmonar estática es de ~147 mL/mm Hg ($147 \times 4 = 588$). El incremento real del volumen pulmonar es de sólo 500 mL. La distensibilidad pulmonar sería así de 125 mL/mm Hg ($500 \div 4 = 125$), sólo 85% de la distensibilidad estática. Esta disminución de la complianza pulmonar que se observa durante la respiración ordinaria se llama distensibilidad pulmonar dinámica. La disminución de la distensibilidad puede atribuirse a la limitación

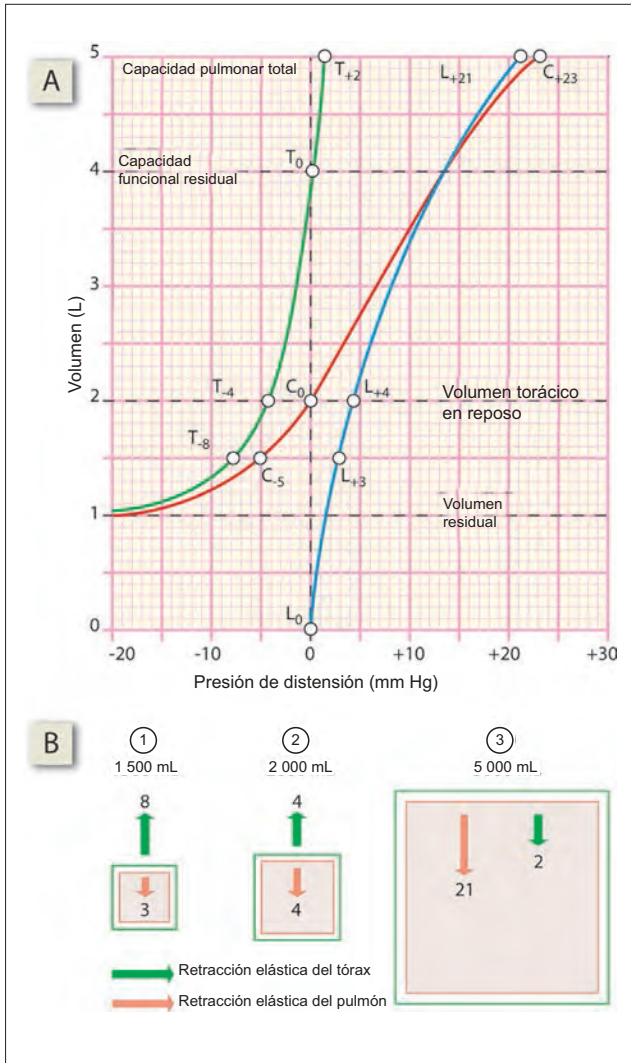


Figura 45-7. **A)** Distensibilidad estática de la caja torácica, pulmones, y pulmones y tórax en conjunto. **B)** Presiones de retracción elástica (expresados en mm Hg) del tórax y pulmones con diferentes volúmenes, cuando ambas estructuras se encuentran unidas por la pleura. (Reproducida con autorización de Rahn H, Otis AB, Chadwick LE, Fenn WO. The pressure-volume diagram of the thorax and lung. Am J Physiol, 1946, 146:170.)

del tiempo de que se dispone para la inspiración: con una frecuencia respiratoria de 15 por minuto, cada respiración dura 4 seg o menos. Así, se dispone de sólo 2 seg o menos para la inspiración, lo que permite que sólo 500 mL de aire ingresen a los pulmones. Si la frecuencia respiratoria es alta, se cuenta con incluso menos tiempo para que los pulmones se expandan. Además, puesto que el aire trata de entrar o salir con gran velocidad en un tiempo más corto, la resistencia de las vías aéreas se incrementa, lo que contribuye a la reducción de la distensibilidad pulmonar dinámica.

El efecto del enfisema sobre la distensibilidad es único en el sentido de que induce un incremento de la complianza estática, pero un decremento de la dinámica. La complianza estática se incrementa por efecto de la destrucción de los tejidos elásticos en la pared alveolar. La rarefacción de los tejidos elásticos facilita que el pulmón se expanda en respuesta a la presión de distensión. Sin embargo, la pérdida de tejidos elásticos en las paredes de las vías aéreas más pequeñas las hace

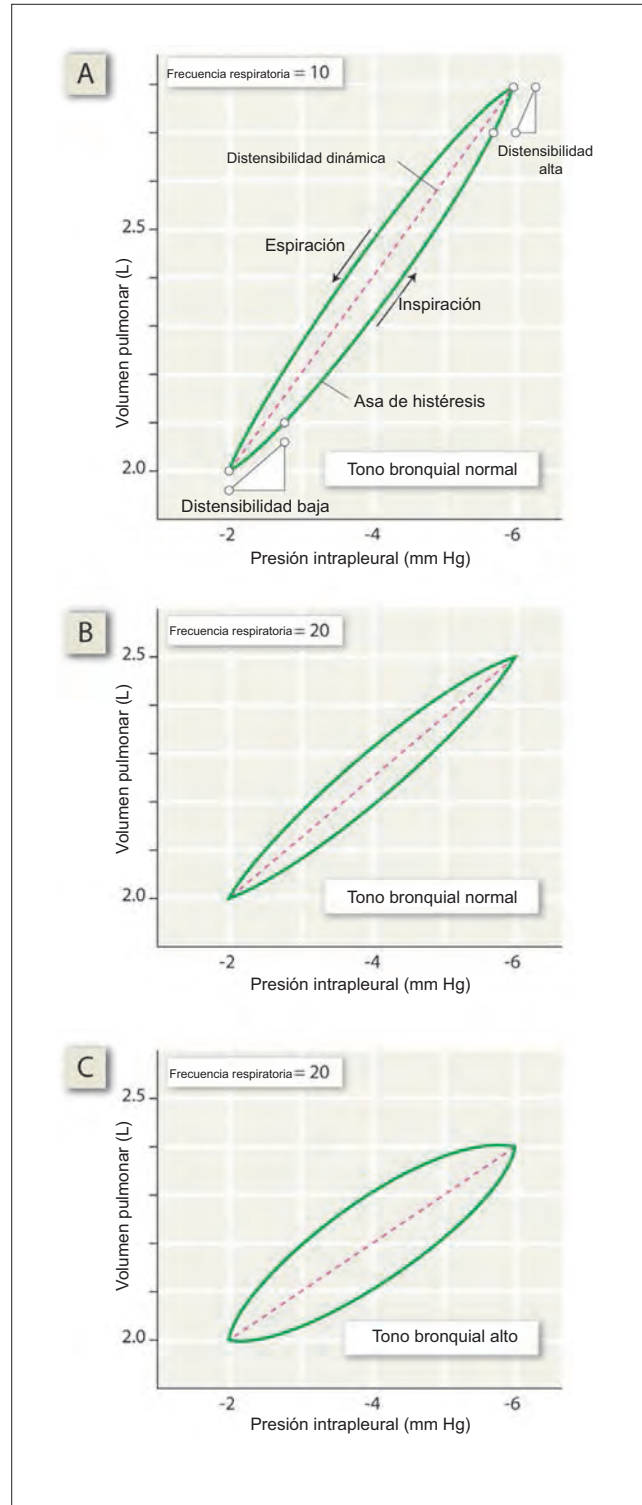


Figura 45-8. Distensibilidad dinámica e histéresis. **A)** Una frecuencia respiratoria baja, de 10 respiraciones por minuto, permite que exista tiempo suficiente para que el pulmón se infle y desinfe por completo. La línea punteada que conecta los puntos final de la inspiración y final de la espiración representa la distensibilidad dinámica. **B)** Cuando la frecuencia respiratoria se incrementa hasta 20 respiraciones por minuto, se dispone de un tiempo menor para que el pulmón se infle y desinfe, procesos que no se completan en su totalidad; es por ello que la distensibilidad dinámica disminuye. **C)** La broncoconstricción reduce la velocidad de la inspiración y la espiración; de esa manera, la distensibilidad dinámica cae aún más. De igual forma, el asa de histéresis se ensancha por efecto de una mayor resistencia de las vías aéreas.

vulnerables a la compresión dinámica (véase más adelante). Esto aumenta la resistencia de la vía aérea, con la pérdida resultante de la distensibilidad dinámica.

Histéresis de la distensibilidad pulmonar

La medición de la distensibilidad hace necesario que se registre el cambio de volumen por unidad de cambio de presión. El experimentador tiene la libertad de hacer las mediciones ya sea al incrementar o disminuir la presión. Sin embargo, los investigadores se dieron cuenta pronto de que en el caso de los pulmones, la distensibilidad cuantificada varía si las mediciones se toman durante la distensión o deflación. De esta manera, en lugar de obtener una sola curva de complianza se obtenían dos, una para la inspiración y otra para la espiración (figura 45-8). Juntas, las curvas forman un asa que se denomina asa de histéresis. Este fenómeno se llama histéresis (del griego *hysterein*, quedar corto, retrasarse) porque el cambio de volumen es tardío respecto del cambio de presión. La histéresis se debe a la presencia de resistencia viscosa a los cambios del volumen pulmonar. La viscosidad es la resistencia por fricción que generan los fluidos (líquidos o gases). La resistencia por fricción sólo se presenta durante el movimiento: mientras más rápido es éste, mayor es la fricción. Existen dos fuentes principales de resistencia viscosa: el movimiento del aire hacia dentro y fuera de los pulmones, y la presencia del surfactante.

Histéresis de la distensibilidad dinámica. Cuando la velocidad del flujo del aire a través de las vías respiratorias aumenta, la resistencia en ellas se intensifica en forma notoria, y con ella la histéresis. Las fuerzas inspiratorias y espiratorias alcanzan su máximo al inicio de las fases respectivas (figura 45-9). De ahí que la velocidad del flujo del aire y la resistencia de la vía aérea alcancen su valor más alto al inicio de la inspiración y espiración. Puesto que la resistencia disminuye la distensibilidad, la curva de esta última es más plana (complianza baja) en una fase temprana de la inspiración, y más inclinada (complianza alta) cerca de su término. De manera semejante, la curva es más plana (complianza baja) en la fase temprana de la espiración, y más inclinada (complianza alta) en su fase tardía. El asa de histéresis se

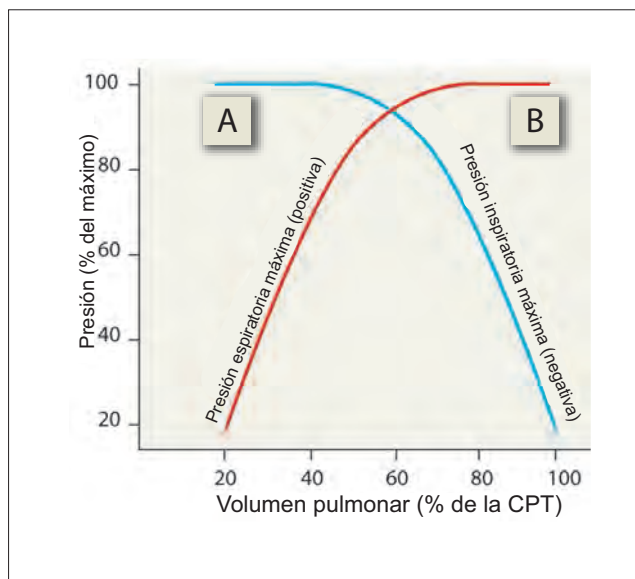


Figura 45-9. Presiones inspiratoria y espiratoria máximas. **A)** La presión inspiratoria alcanza su máximo con un volumen pulmonar bajo y declina con los volúmenes mayores. **B)** Lo contrario es cierto para la presión espiratoria. CPT, capacidad pulmonar total.

genera por efecto de estas variaciones de la complianza en relación con la fase de la respiración. En los trastornos pulmonares obstructivos, la compresión dinámica de las vías aéreas acentúa aún más el asa de histéresis.

Histéresis de la distensibilidad estática. Mientras se cuantifica la distensibilidad pulmonar estática, los pulmones se insuflan poco a poco, y los registros se toman sólo una vez que el flujo de aire se detiene. Por tanto, la resistencia de la vía aérea no tiene efecto sobre la distensibilidad estática. Aún así, resta cierto grado de histéresis en la distensibilidad pulmonar estática, que puede atribuirse a la presencia del surfactante en el pulmón. Por último, incluso cuando el surfactante se lava con solución salina, se retiene cierto grado de histéresis. Esta histéresis residual se debe a la resistencia viscosa del parénquima pulmonar mismo, y puede atribuirse al líquido intracelular y a la fluidez de las membranas. La curva de distensibilidad estática única que se muestra la figura 45-7 corresponde a la complianza que se registra durante la espiración, que los investigadores encuentran más congruente con la curva de inspiración.

Compresión dinámica de la vía aérea

La espiración rápida y forzada produce compresión, y con frecuencia cierre, de las vías aéreas pequeñas, en especial de los bronquiolos respiratorios. El cierre se debe a la retención del aire en el alveolo (atrapamiento de aire) durante la espiración. En el enfisema, los tejidos elásticos de las paredes de las vías aéreas pequeñas se destruyen. Estas vías aéreas se colapsan por efecto de la compresión dinámica durante la espiración temprana, lo que desencadena un atrapamiento de aire considerable. El incremento que resulta en la CFR y la disminución de la capacidad vital se observan muchas veces en las enfermedades obstructivas de las vías aéreas (véase cuadro 52-1).

Teoría del punto de presión idéntica

¿Por qué los bronquiolos respiratorios tienden a colapsarse antes de que los alveolos se vacíen por completo? Una explicación a esto la ofrece la **teoría del punto de presión idéntica** (figura 45-10). Supóngase que la presión intrapleural al final de una inspiración profunda es de -15 mm Hg. Si bien la presión intraalveolar es negativa al inicio, pronto se iguala a la presión atmosférica, al tiempo que el aire entra con rapidez a los alveolos. De ahí que si se retiene el aire inspirado, la presión de la vía aérea se convierta de manera uniforme en la atmosférica (figura 45-10A).

Al final de una inspiración silenciosa, la presión intrapleural se incrementa 10 mm Hg, para adquirir un valor de -5 mm Hg. La presión intraalveolar se eleva también 10 mm Hg, sólo para recuperar el valor de la atmosférica al tiempo que el aire alveolar sale con rapidez. El aire alveolar que fluye establece un gradiente de presión a lo largo de su trayectoria, con la presión alveolar alta en un extremo (10 mm Hg) y la presión atmosférica (0 mm Hg) en el otro (figura 45-10B).

Al final de una espiración forzada, la presión intrapleural se hace positiva, y se incrementa 35 mm Hg (a partir de -15 mm Hg), para alcanzar un valor de +20 mm Hg. La presión intraalveolar también se incrementa hasta 35 mm Hg y el aire sale con rapidez de los alveolos, con lo que establece un gradiente de presión como el que existía (figura 45-10C). Si bien la presión intraalveolar es mayor que la intrapleural, en algún punto cercano a su salida la presión dentro de la vía aérea cae por debajo de la presión intrapleural. La vía aérea se colapsa en un punto distal a este lugar, que se llama punto de presión idéntica (figura 45-10D). El colapso de la vía aérea no se presenta en tanto la presión intrapleural siga siendo negativa, como durante la inspiración silenciosa.

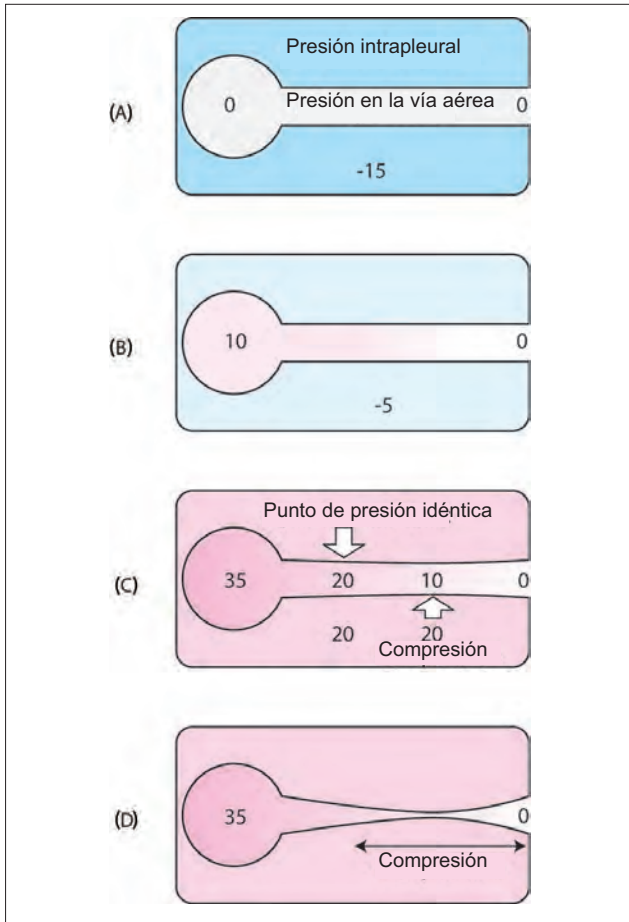


Figura 45-10. Mecanismo del cierre de la vía aérea. **A)** Al final de la inspiración, la presión intrapleural es negativa, en tanto la presión de la vía aérea es igual a la atmosférica. **B)** Después de una espiración silenciosa, la presión intrapleural aún es negativa y la presión en la vía aérea es en su mayor parte superior a la atmosférica. **C)** Después de una espiración forzada, la presión intrapleural se vuelve positiva y excede la presión que existe en el segmento distal de la vía aérea. **D)** La presión intrapleural positiva comprime la vía aérea distal (las presiones negativas se muestran en azul, y las positivas en rojo).

Modelos generales: equilibrio de fuerzas

Este fenómeno constituye un ejemplo del equilibrio de fuerzas que determina el estado de un sistema (ya sea que la vía aérea se encuentre abierta o cerrada durante la espiración). Los cambios de cualquier propiedad del sistema alteran, por supuesto, el sitio en el cual ocurre el colapso.

Presión intrapleural

Al final de una espiración normal no existe presión de distensión dentro de los pulmones. El volumen de los pulmones y tórax en conjunto es por tanto de 2 L, y se dice que se encuentra en estado de reposo. Sin embargo, como se explicó, cuando existe una presión de distensión nula los pulmones están tratando de colapsarse y, el tórax, de expandirse. Estas tracciones opuestas generan una presión pleural negativa (es decir, subatmosférica) cercana a -2.5 mm Hg. Si la retracción elástica del pulmón se reduce, como ocurre en personas mayores o en pacientes con neumopatía crónica, la presión intrapleural pudiera no ser negativa.

Presión intrapleural versus presión intratorácica. Cuando el tórax y los pulmones tratan de desplazarse en

direcciones opuestas, todo el espacio que separa a estas estructuras (figura 45-11) desarrolla una presión negativa. No sólo el espacio pleural, sino también cualquier elemento que se ubique dentro del mismo (corazón y mediastino), se encuentra sujeto a la presión negativa, misma que se nombra **presión intratorácica**. La presión intratorácica es igual a la presión intrapleural y los dos términos se utilizan como sinónimos. El corazón cuenta con una pared muscular gruesa; por tanto, la presión en las cavidades cardíacas se mantiene sin modificación relativa por la presión intratorácica negativa. Sin embargo, la presión en las grandes venas disminuye al tiempo que ingresan al tórax. Incluso la presión dentro de la aorta torácica se altera por los cambios intensos de la presión intratorácica durante la maniobra de Valsalva (véase más adelante). La presión intraluminal en el esófago, que cuenta con una pared delgada, refleja de manera confiable la presión intratorácica, lo que ofrece una estrategia conveniente para la cuantificación de la misma.

La presión intrapleural puede cuantificarse utilizando un balón intraesofágico. Sin embargo, puesto que el esófago se abre hacia el exterior a través de la boca, la presión dentro de su luz se equilibra con rapidez con la presión atmosférica. Así, para la cuantificación de la presión intraesofágica resulta importante mantener la boca cerrada, para sellar la cavidad esofágica del exterior. La presión intrapleural también se puede registrar mediante la inserción directa de una aguja en el espacio pleural. Se inyecta una pequeña burbuja de aire dentro del espacio pleural y la punta de la aguja se mantiene dentro de la burbuja. Esto asegura que la punta de la aguja no sea bloqueada por las membranas pleurales.

Presión intrapulmonar

Se analizó que la presión intrapulmonar que se registra durante una espiración relajada se denomina presión de relajación. Las presiones de relajación con distintos volúmenes pulmonares reflejan la distensibilidad de los pulmones y el tórax en conjunto.

Presiones intrapulmonares forzadas

La presión intrapulmonar puede incrementarse hasta el máximo al realizar esfuerzos inspiratorios o espiratorios adicionales, en contra de alguna obstrucción. Un esfuerzo espiratorio intenso contra la glotis cerrada se nombra **maniobra de Valsalva**. Puede elevar las presiones intratorácicas e intrapulmonares hasta +100 mm Hg. Un esfuerzo inspiratorio intenso contra una glotis cerrada se denomina **maniobra de Müller**. Puede reducir estas presiones hasta -80 mm Hg. Las presiones máximas que pueden alcanzarse mediante la inspiración y espiración forzadas revelan la fuerza de los músculos inspiratorios y espiratorios, respectivamente, que se llaman **presiones máximas (forzadas) inspiratorias y espiratorias**. De esta manera, las presiones de relajación revelan la distensibilidad de los pulmones y tórax, en tanto las presiones forzadas reflejan la fuerza de los músculos respiratorios.

Las presiones espiratorias máximas pueden desarrollarse sólo cuando el volumen torácico es alto. En contraste, las presiones inspiratorias máximas sólo se pueden desarrollar cuando el volumen torácico es mínimo. Una razón es que el tórax distendido ejerce una presión de relajación alta. Más importante aún es que los músculos de la expiración adquieren su "longitud en reposo" (véase capítulo 15, la relación longitud muscular y tensión) cuando el tórax se llena de aire. Por el contrario, los músculos inspiratorios se encuentran en su longitud en reposo cuando el volumen torácico es bajo (figura 45-11). Cuando los músculos respi-

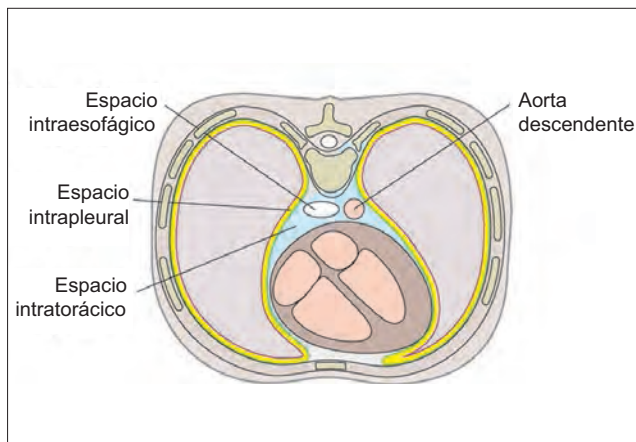


Figura 45-11. Espacios intratorácico, intrapleural e intraesofágico. Puesto que estos espacios se encuentran separados por paredes delgadas, las presiones dentro de ellos son casi iguales.

ratorios se distienden en extremo, se contraen con menos fuerza. También pueden fatigarse y fallar (falla de bomba), lo que conduce a una ventilación inadecuada.

Ciclo respiratorio

Cambios presión-volumen durante la respiración

Presión intrapleural. Al final de una espiración silenciosa, la presión intrapleural es de -2.5 mm Hg (figura 45-12). Cuando el tórax se expande, la presión intrapleural tiende a disminuir. Los pulmones se ajustan: responden a la caída de la presión intrapleural mediante la expansión. Si los pulmones no se expandieran ocurriría una caída drástica de la presión intrapleural. La presión intrapleural depende así de la co-plianza pulmonar y se modifica por la histéresis de la curva de distensibilidad. Durante una respiración forzada, la complianza pulmonar disminuye por efecto de la elevación drástica de la resistencia viscosa; por tanto, los cambios de la presión pleural se acentúan. Ésta puede caer hasta -30 mm Hg a la mitad de la inspiración. Durante una respiración normal en un sujeto saludable, la caída de la presión intrapleural al final de una inspiración máxima es de sólo 4 mm Hg (a partir de -2 a -6 mm Hg).

En la figura 45-12 se observa que la presión intrapleural cae hasta su valor negativo máximo poco antes del final de la inspiración. La causa de este fenómeno puede demostrarse con facilidad en un modelo análogo pulmón-tórax-diafragma (figura 45-13); se requiere algún tiempo para que el aire se desplace hacia el interior de los pulmones para expandirlos. En contraste, la presión intrapleural se hace positiva poco antes del final de la espiración.

Presión intrapulmonar. Ésta se reduce hasta cerca de -3 mm Hg durante la mitad de la inspiración, pero recupera su valor de 0 mm Hg para el final de la espiración, por efecto del flujo de aire rápido hacia los pulmones. Durante la espiración silenciosa, la retracción elástica del pulmón incrementa la presión intrapulmonar hasta alrededor de $+3$ mm Hg a la mitad de la espiración. Al tiempo que el aire fluye hacia fuera de los pulmones, la presión intrapulmonar recupera sus valores atmosféricos, al final de una espiración silenciosa. Los cambios de la presión intrapulmonar son mayores cuando la resistencia de la vía aérea es alta.

Trabajo respiratorio

Los músculos respiratorios realizan un trabajo para superponerse a las resistencias elásticas y viscosas que ofrecen la

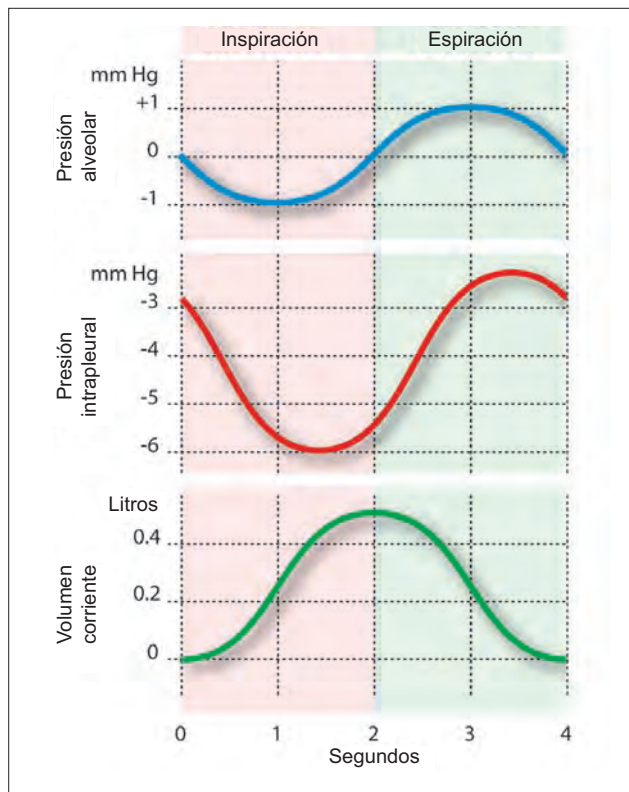


Figura 45-12. Cambios cíclicos de la presión alveolar, la presión intrapleural y el volumen corriente durante la respiración normal.

pared torácica, pulmones y vías aéreas. Durante la respiración forzada, el trabajo respiratorio puede incrementarse en grado considerable. El trabajo respiratorio que se realiza para superar la resistencia viscosa puede calcularse en una gráfica mediante la cuantificación del área que se encuentra dentro del asa de histéresis (figura 45-14). El trabajo elástico de la respiración, el trabajo viscoso durante la inspiración y el trabajo viscoso de la espiración pueden calcularse de manera independiente, como se observa en la figura 45-14.

Una forma en que puede analizarse el trabajo respiratorio es a partir de la valoración de la tasa de consumo de oxígeno de los músculos respiratorios. Durante la respiración silenciosa en reposo, el consumo de oxígeno necesario para la ventilación es de menos de 2% del oxígeno total que consume el organismo.

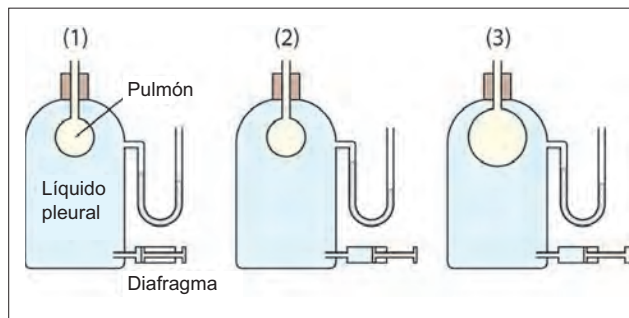


Figura 45-13. Un modelo análogo de pulmón-tórax-diafragma (de acuerdo con TF Sherman), que explica los cambios de la presión pleural durante la inspiración (1). Si se tira del émbolo en forma súbita (el diafragma se contrae), la presión intrapleural cae en forma aguda antes de que el pulmón pueda expandirse (2). Al tiempo que el aire se desplaza hacia el interior de los pulmones, éstos se expanden y la presión pleural se eleva en forma discreta (3). (Reproducida con autorización de Sherman TF. A simple analog of lung mechanics. Am J Physiol. 1993;265:S33.)

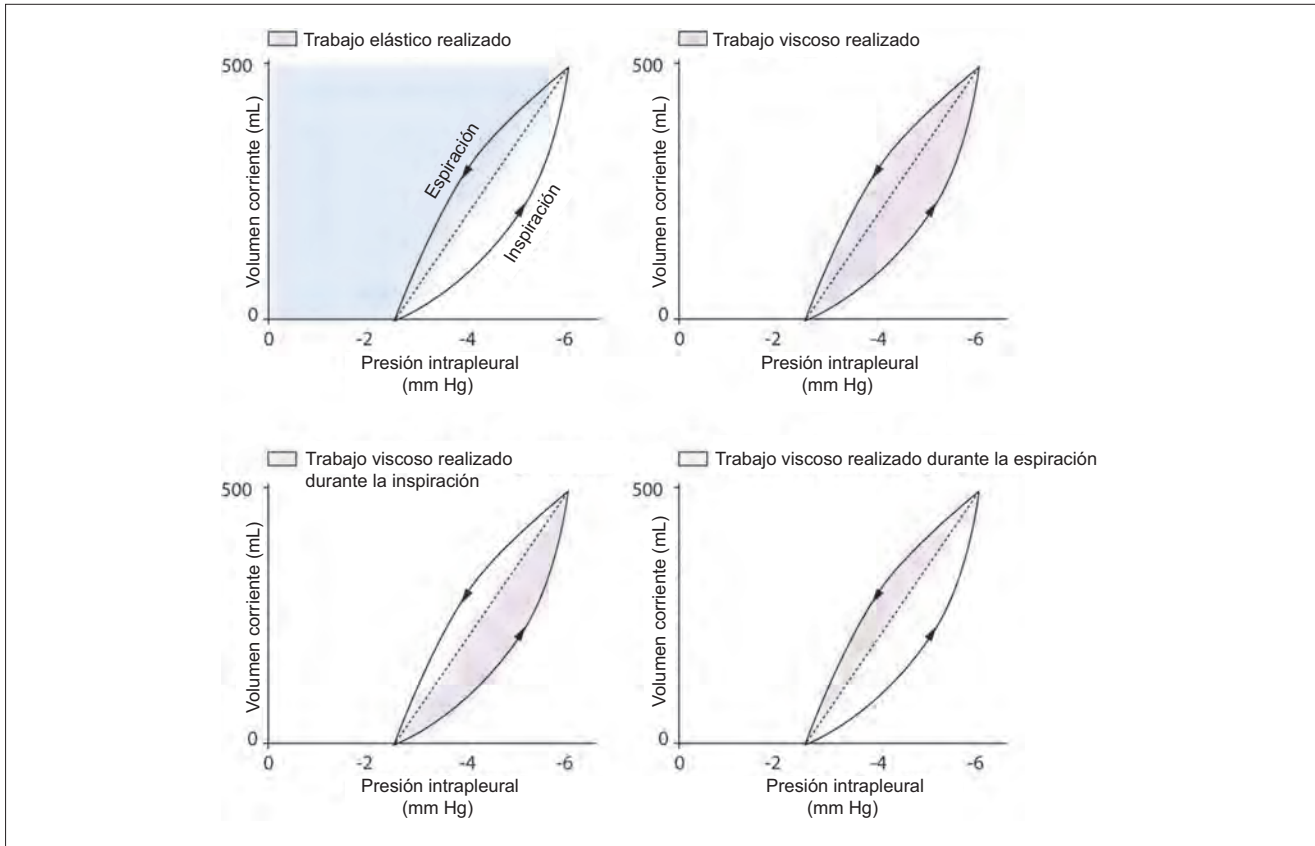


Figura 45-14. Cuantificación gráfica del trabajo respiratorio. Las áreas ($\Delta P \times \Delta V$) representan el trabajo realizado.

Puesto que el trabajo respiratorio depende tanto de la frecuencia respiratoria como del volumen corriente, los cambios de estas variables modifican el consumo de oxígeno de los músculos respiratorios. Por ejemplo, durante la hiperventilación voluntaria el consumo de oxígeno se incrementa hasta 30% del consumo de oxígeno total. El consumo de oxígeno de los músculos respiratorios se incrementa así en grado sustancial durante el ejercicio. El trabajo que se realiza para la respiración, el porcentaje del consumo total de oxígeno que utilizan los músculos respiratorios, se incrementa en gran medida en las enfermedades como el enfisema, asma, e insuficiencia cardíaca congestiva con disnea y ortopnea.

de los receptores de las vías aéreas superiores, los pulmones (véase receptores J), los músculos respiratorios o la pared torácica. En posición supina, el contenido del abdomen tiende a ejercer presión sobre el diafragma y producir disnea. Éste es uno de los mecanismos que conducen a la disnea, que se presenta una vez que se asume la posición supina. La disnea que ocurre cuando la persona se encuentra recostada, de manera independiente a su causa, se denomina ortopnea. Como en este caso, la acción de sentarse elimina esta carga del diafragma. Un paciente con disnea intensa tiende, por tanto, a sentarse y flexionarse hacia adelante.

Modelos generales: energía

Puesto que el trabajo respiratorio deriva de la actividad de los músculos respiratorios que transforman la energía bioquímica en energía mecánica, resulta esencial que estas células especializadas reciban oxígeno y glucosa a partir de la sangre que las irriga.

La disnea, o falta de aire, es una sensación desagradable de esfuerzo respiratorio y suele presentarse cuando el trabajo respiratorio se incrementa. La teoría de la incongruencia longitud-tensión sostiene que existe una comparación subconsciente constante entre la ventilación que se requiere y la que se logra, y entre la tensión muscular que se ejerce y la modificación de la longitud muscular que se alcanza. La disnea se presenta cuando esta incongruencia alcanza cierto umbral. La disnea puede evocarse mediante la estimulación

Surfactante pulmonar

El surfactante es una sustancia similar al jabón, que secretan los neumocitos tipo II del epitelio alveolar. Es una mezcla de dipalmitoilfosfatidilcolina (un fosfolípido), otros lípidos y proteínas. Las moléculas del surfactante constituyen una capa delgada sobre la superficie interna de los alveolos (figura 45-15), en la cual las cabezas hidrofílicas recubren la membrana alveolar y las colas hidrofóbicas de los ácidos grasos se orientan de frente a la luz alveolar.

Funciones del surfactante

El surfactante reduce la tensión de superficie en los alveolos. Esto tiene tres consecuencias fisiológicas importantes. 1) Reduce la tendencia de los pulmones al colapso. 2) Limita la tendencia natural de los alveolos más pequeños a colapsarse y vaciar su contenido hacia otros mayores (figura 45-16). 3) Disminuye la tendencia del líquido del intersticio alveolar a ingresar al espacio alveolar. Cada una se analiza a continuación.

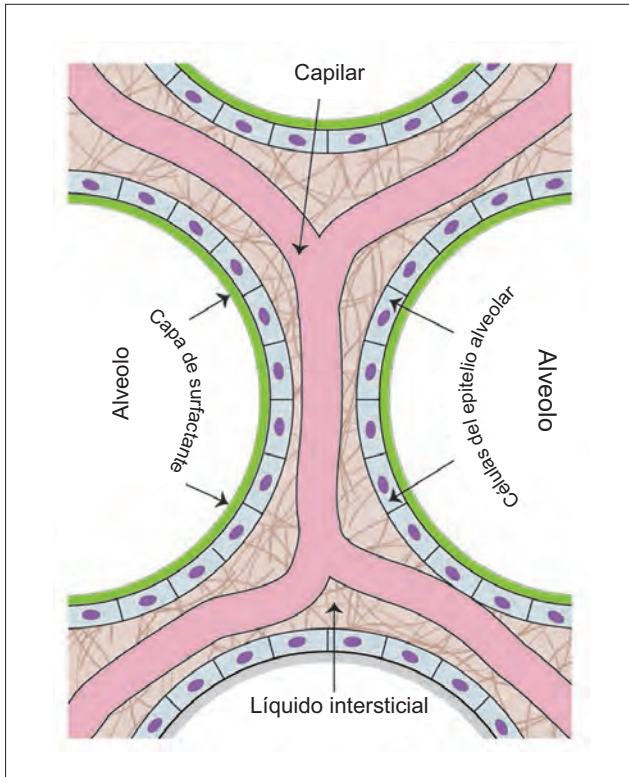


Figura 45-15. Alveolos, recubiertos en su cara interna por surfactante y separados entre sí por el líquido intersticial. Si los alveolos pierden tamaño, la presión del líquido intersticial se vuelve más negativa.

La tendencia al colapso que muestra un alveolo (P) se determina a partir de la ley de Laplace, $P = 2T/R$, donde R es el radio del alveolo y T es la tensión de superficie en el mismo. Al reducir el valor de T , el surfactante reduce la tendencia al colapso de los alveolos. Una disminución de la tendencia al colapso implica que una presión de distensión determinada podría producir una expansión pulmonar mayor. En otras palabras, el surfactante incrementa la distensibilidad pulmonar.

Las moléculas de surfactante se encuentran más apartadas en los alveolos grandes, y en gran cercanía en los alveolos más pequeños (figura 45-16). Debido a que la tensión superficial del líquido surfactante guarda proporción inversa con la concentración de las moléculas de esta sustancia (fosfolípidos) por unidad de área, el surfactante es más efectivo para reducir la tendencia al colapso de los alveolos más pequeños que de los más grandes. Esto compensa la tendencia natural mayor de los alveolos menores a colapsarse, y se denomina **estabilización alveolar**. Otra causa de la estabilización alveolar (que no guarda relación con el surfactante) es la **interdependencia** –varios alveolos comparten una pared común, de tal manera que cuando uno tiende a colapsarse los alveolos adyacentes lo impiden.

Cuando alveolos adyacentes tratan de colapsarse de manera simultánea, disminuye la presión hidrostática del líquido intersticial que existe entre ellos. La reducción de la presión hidrostática del líquido intersticial atrae líquido de los capilares alveolares, en concordancia con las dinámicas del intercambio de fluidos capilares. La presencia del surfactante reduce la tendencia alveolar al colapso. De ahí que se extraiga menos líquido de los capilares alveolares y los alveolos se mantengan secos.

Se presenta deficiencia del surfactante en los fumadores de cigarrillos y en pacientes con inhalación crónica de O_2 a

100%. Se observa en neonatos prematuros que no secretan cantidades suficientes de surfactante pulmonar (**síndrome de dificultad respiratoria del neonato** o **enfermedad de membrana hialina**). La deficiencia de surfactante desencadena el colapso (atelectasia) de algunas regiones del pulmón. Es posible que otros casos de atelectasia, como la que ocurre tras la obstrucción de una arteria bronquial o pulmonar, también se deban a deficiencia del surfactante.

Ventilación asistida

La ventilación asistida puede salvar la vida cuando se suspende la respiración, como en el caso de la asfixia aguda por ahogamiento, en el envenenamiento por monóxido de carbono, electrocución o accidentes anestésicos. Siempre debe intentarse, puesto que la respiración se detiene antes de que lo haga el corazón. Entre los distintos métodos que existen para la ventilación artificial, el más simple es la respiración boca a boca, y puede iniciarse en poco tiempo. Cuando se dispone de más tiempo o cuando se requiere apoyo ventilatorio a largo plazo, se prefieren los ventiladores mecánicos (figura 45-17). Sin embargo, los pacientes que se mantienen con apoyo ventilatorio a largo plazo desarrollan atrofia por desuso de los músculos respiratorios, y toma cierto tiempo que recuperen la fuerza una vez que la ventilación asistida se retira.

Respiración con presión negativa. El primer evento en una inspiración normal es la expansión del tórax, que convierte en negativa a la presión intratorácica. A esto le sigue la inflación de los pulmones y la succión del aire hacia los mismos. Los ventiladores que simulan este mecanismo se llaman ventiladores de presión negativa. El cuerpo del

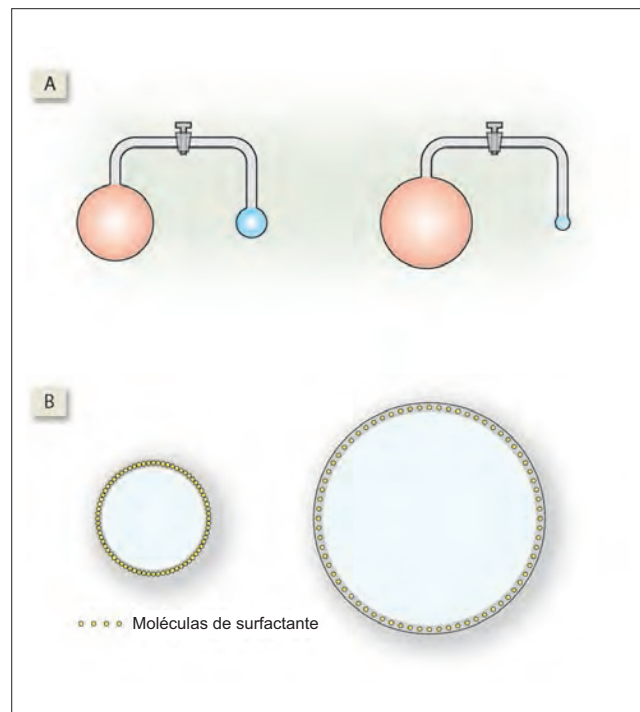


Figura 45-16. A) Cuando dos globos que se inflan hasta dimensiones distintas se interconectan, el globo más pequeño se colapsa y vacía por completo hacia el interior del más grande, de tal forma que al final sólo queda un globo grande. Esto ocurre en concordancia con la ley de Laplace, que indica que para un radio menor la tendencia al colapso es más intensa. B) Estabilización alveolar. Moléculas de surfactante con aglomeración discreta en un alveolo pequeño (izquierda). El mismo número de moléculas de surfactante se distribuyen con libertad en un alveolo grande, y la concentración de esta sustancia disminuye (derecha).

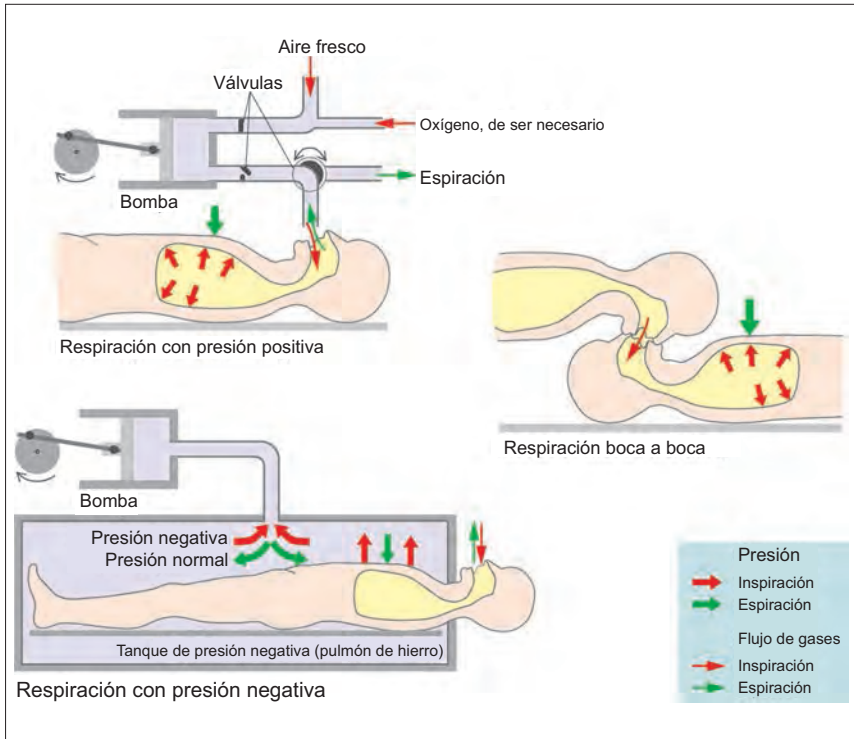


Figura 45-17. Tres mecanismos distintos para producir la respiración artificial: pueden utilizarse bombas (izquierda) para producir la respiración con presión positiva o negativa; la respiración boca a boca es una variante de respiración mediante presión positiva.

paciente se coloca dentro de una cámara (el “pulmón de acero”), que puede generar una presión subatmosférica. La cabeza permanece fuera de la cámara; por tanto, cuando se genera una presión subatmosférica en torno a la pared torácica se produce un gradiente de presión entre la atmósfera y el alveolo. Es raro que se utilicen ventiladores de presión negativa en la actualidad.

Respiración con presión positiva. En la respiración con presión positiva, las mecánicas fisiológicas de la respiración se invierten. El aire se fuerza hacia el pulmón del paciente a través de la boca. El pulmón se expande primero, y a continuación ocurre la expansión torácica. La presión intratorácica nunca se hace negativa; más bien, se vuelve positiva. La presión intratorácica positiva impide el retorno venoso y tiende a reducir el gasto cardíaco. Para mantener la ventilación con presión positiva a largo plazo se coloca a una vía aérea artificial (sonda endotraqueal o de traqueostomía). Se utiliza en pacientes con enfermedad grave y tiene especial valor cuando los pulmones presentan enfermedad, puesto que permite la apertura de alveolos en que no existía ventilación.

La **respiración boca a boca** se aprovecha del hecho de que el aire espirado de un sujeto normal contiene oxígeno suficiente para reanimar a un paciente en una situación crítica. Constituye una variante de ventilación con presión positiva, en la cual el rescatador sella la boca de la víctima con su propia boca y realiza una espiración forzada hacia el interior de las vías aéreas de la misma, con alrededor del doble del volumen corriente normal, con una frecuencia de 12 respiraciones por minuto. Al hacerlo debe prestarse atención al mantenimiento de la permeabilidad de las vías aéreas (véase figura 44-1) y la oclusión de las narinas de la víctima.

Resumen

- Para la inspiración se requiere la expansión del tórax y pulmones, que se genera por la contracción de los músculos primarios para la inspiración.

- La espiración (en reposo) tiene lugar cuando la retracción elástica pasiva de los pulmones reduce el volumen del tórax.
- Para producir una inspiración debe llevarse a cabo trabajo, con el objetivo de sobreponerse a la “resistencia” del sistema respiratorio.
- La distensibilidad del sistema respiratorio (la ΔV que deriva de la ΔP) es la suma de la complianza de los pulmones y tórax.
- La presión en el espacio pleural es negativa (subatmosférica), debido a la retracción elástica de los pulmones hacia el interior y a la retracción elástica del tórax hacia el exterior.
- La presión dentro de los alveolos disminuye durante la inspiración y aumenta durante la espiración (lo que constituye un ciclo respiratorio).
- La cantidad de trabajo que genera durante un ciclo respiratorio depende del volumen corriente y de la frecuencia respiratoria.
- El surfactante pulmonar reduce la tensión superficial de la interfase aire-líquido en los alveolos, y con ello disminuye el trabajo respiratorio y la tendencia de los alveolos a colapsarse.

Aplicación del conocimiento

45-1. La Srta. Eng presenta tos al momento en que ingresa al servicio de urgencias. ¿Cuál de los músculos respiratorios se contrae para generar la espiración explosiva que se observa cuando una persona tose?

45-2. Cuando la Srita. Eng ingresa al servicio de urgencias, presenta broncoconstricción, que causa incremento de la resistencia de las vías aéreas. ¿Qué efecto esperaría usted que esta condición tuviera sobre su capacidad funcional residual? Explique su predicción.

45-3. ¿En qué consiste la disnea, y cuáles son los mecanismos potenciales de la misma? ¿Qué mecanismo tiene más probabilidad de estar produciéndola en la Srita. Eng?

46 Medidas de ventilación pulmonar

Las cuantificaciones de la ventilación pulmonar son sobretodo de dos tipos. Una serie de mediciones hace referencia al tamaño de los pulmones y el grado al cual pueden inflarse o desinflarse. A éstas se les puede denominar funciones pulmonares estáticas. Otra serie de mediciones indica la velocidad a la cual se ventilan los pulmones en la salud y enfermedad. Estas mediciones deben tomarse contra tiempo, y se denominan funciones pulmonares dinámicas.

Un aparato sencillo, que se llama **espirómetro**, hace posible la toma de algunas mediciones ventilatorias, tanto estáticas como dinámicas. La espirometría tiene aplicaciones diagnósticas y terapéuticas. Constituye un método simple y confiable para el diagnóstico de los trastornos pulmonares restrictivos y obstructivos (véase capítulo 52). También se utiliza para dar retroalimentación a los pacientes en cuanto al estado de su problema respiratorio, para motivarlos a continuar las actividades de manejo prescritas. Esto se conoce como **espirometría incentiva**.

En su forma más simple, el espirómetro es un cilindro invertido de metal ligero que flota sobre el agua y atrapa cierta cantidad de aire bajo él. Al tiempo que el sujeto inhala y exhala el aire atrapado, el cilindro se hunde y se eleva (la respiración debe realizarse a través de la boca, mientras se mantiene la nariz ocluida con una pinza). El movimiento del cilindro se registra en un tambor móvil, mediante un sistema de poleas

con una palanca de escritura (figura 46-1A). El sistema implica la respiración repetida del mismo aire una y otra vez; por tanto, no puede utilizarse durante periodos largos. Para permitir la respiración repetida, el tubo de ventilación se pasa a través de una torre de cal sodada en que se extrae el dióxido de carbono. Los espirómetros que se usan en la práctica clínica en la actualidad utilizan transductores de flujo de aire y una computadora para generar los espirogramas.

Volúmenes pulmonares estáticos

Mediciones espirométricas

Los términos **volúmenes pulmonares** y **capacidades pulmonares** (figura 46-1B y C) tienen connotaciones distintas. Las capacidades son volúmenes compuestos que representan la suma de dos o más volúmenes pulmonares.

El **volumen corriente** (V_C) es el volumen de aire que se desplaza hacia el interior de los pulmones durante una inspiración relajada que sigue a una inspiración pasiva. En otras palabras, es el volumen de aire que se desplaza hacia dentro o fuera del pulmón durante cada respiración normal. Tiene un valor de ~500 mL. El **volumen inspiratorio de reserva** (VIR) es el volumen de aire adicional al volumen corriente que puede inhalar-

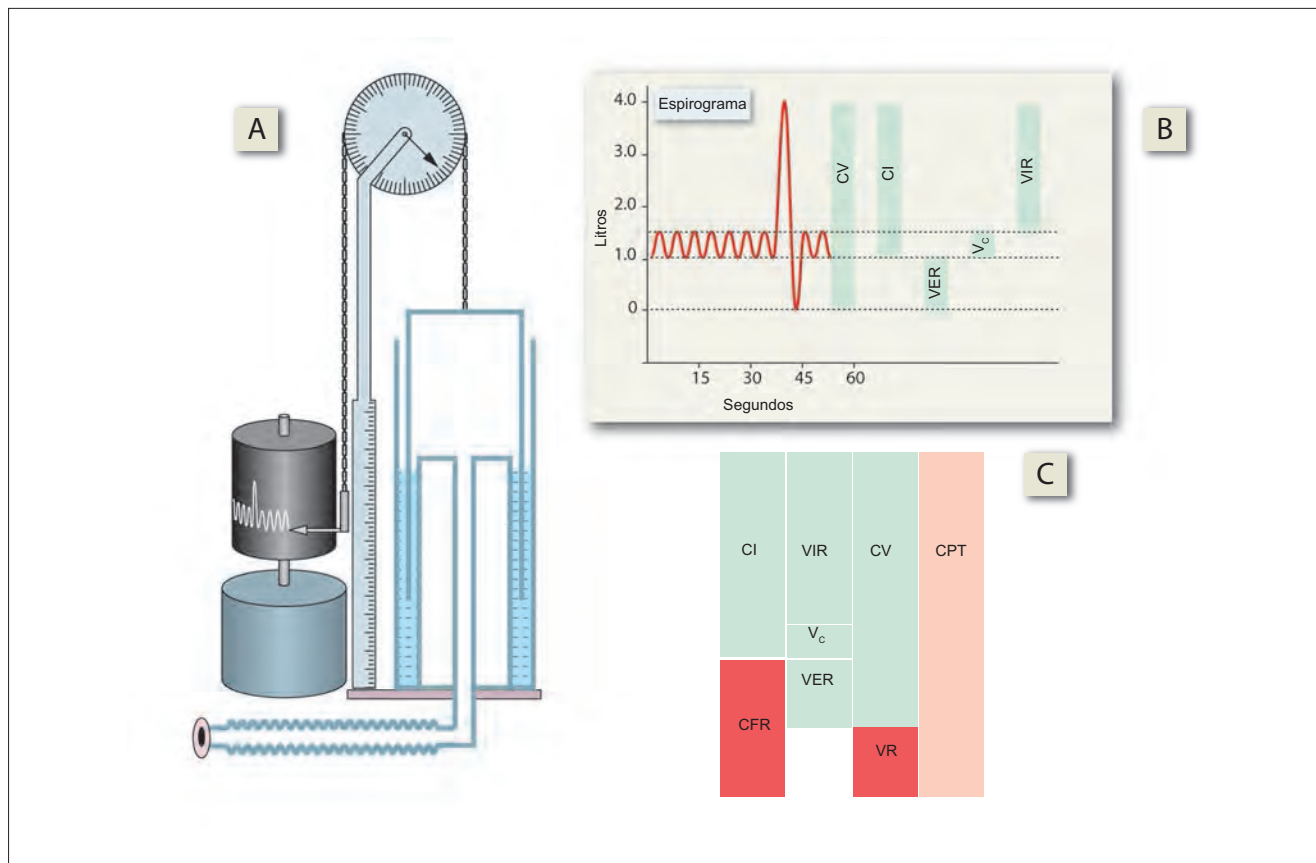


Figura 46-1. A) Espirómetro simple. B) Espiograma normal. C) Relación entre los volúmenes y las capacidades pulmonares. Los volúmenes y las capacidades pulmonares normales se muestran entre paréntesis y se expresan en litros. VER, volumen espiratorio de reserva; CFR, capacidad funcional residual; CI, capacidad inspiratoria; VIR, volumen inspiratorio de reserva; VR, volumen residual; CPT, capacidad pulmonar total; V_C , volumen corriente; CV, capacidad vital.

se con un esfuerzo inspiratorio máximo. Es de ~2 500 mL. El **volumen espiratorio de reserva (VER)** es el volumen de aire que puede exhalarse mediante un esfuerzo espiratorio máximo, que da inicio después de una espiración pasiva. Es de ~1 000 mL. La **capacidad inspiratoria (CI)** es el volumen máximo de aire que puede inspirarse después de una espiración pasiva. Es de ~3 000 mL. La **capacidad espiratoria (CE)** es el volumen máximo de aire que puede espirarse después de una inspiración relajada. Es de ~1 500 mL. La **capacidad vital (CV)** es el volumen máximo de aire que puede inspirarse después de una espiración máxima. Es de ~4 000 mL. Estos volúmenes pulmonares estáticos se interrelacionan como se indica a continuación:

$$CI = V_c + VIR \quad (46.1)$$

$$CE = V_c + VER \quad (46.2)$$

$$VC = V_c + VIR + VER \quad (46.3)$$

Capacidad vital espiratoria e inspiratoria. Existen dos métodos aceptados para determinar la capacidad vital. En uno, el sujeto realiza una inhalación profunda máxima y exhala con lentitud y de manera completa. El volumen de aire que exhala se llama **capacidad vital espiratoria**. En el otro método el sujeto hace lo contrario, exhala por completo y luego realiza una inhalación profunda máxima. El volumen de aire inspirado representa la **capacidad vital inspiratoria**. En individuos normales, los dos métodos dan el mismo resultado. Sin embargo, cuando existe alguna obstrucción de la vía aérea se dificulta la exhalación en mayor grado que la inhalación, y la capacidad vital espiratoria es menor que la inspiratoria.

Capacidad vital lenta y forzada. La capacidad vital forzada (CVF) es aquella que se registra cuando la exhalación ocurre en forma forzada y rápida. Cuando el sujeto exhala con lentitud, pero de forma completa, la capacidad vital que se registra se nombra **capacidad vital relajada o lenta (CVL)** o, en forma simple, capacidad vital. En los trastornos obstructivos de la vía aérea, la CVF es menor que la CVL por efecto de la compresión dinámica de las vías aéreas y el atrapamiento de aire que se relacionan con ella.

Quantificaciones distintas a las espirométricas

Después de una exhalación máxima siempre se conserva dentro de los pulmones cierto volumen de aire que no puede expulsarse, y se le denomina volumen residual (VR). Éste no puede calcularse mediante espirometría y requiere técnicas especiales para su cálculo. Lo mismo para las capacidades pulmonares que tienen al volumen residual como uno de sus componentes, como la capacidad residual funcional y la capacidad pulmonar total. El VR es el volumen de aire (~1 000 mL) que permanece en los pulmones después de una exhalación máxima. La **capacidad funcional residual (CFR)** es el volumen de aire (~2 000 mL) que permanece en los pulmones después de una exhalación pasiva. La **capacidad pulmonar total (CPT)** es el volumen de aire (~5 000 mL) que se encuentra en los pulmones al final de una inhalación máxima.

$$CFR = VER + VR \quad (46.4)$$

$$CPT = VIR + V_c + VER + VR \quad (46.5)$$

La presencia de aire residual en los pulmones tiene una consecuencia importante: la presión parcial de oxígeno (PO₂) y del dióxido de carbono (PCO₂) en el alveolo no fluctúa en exceso. Si no existiera aire residual, la PO₂ alveolar se incrementaría hasta niveles atmosféricos (150 mm Hg) durante la inspiración y se reduciría hasta casi cero durante la espiración. Sin embargo, la PO₂ del aire alveolar se mantiene de hecho bastante estable en un valor de ~100 mm Hg. De la misma forma el PCO₂ alveolar caería hasta niveles atmosféricos (0.3 mm Hg) durante la inspiración. Esto reducía el impulso respiratorio, que depende ante todo del CO₂. El aire residual también ayuda a diluir el efecto de cualquier gas tóxico que pudiera inhalarse en volúmenes bajos.

El aire residual también impide que los pulmones se colapsen al final de cada espiración. La reexpansión del pulmón a partir de un estado de colapso total requeriría un esfuerzo respiratorio tremendo, en concordancia con la ley de Laplace. Por otra parte, el pulmón colapsado presentaría resistencia vascular pulmonar mayor e impondría una poscarga intensa al ventrículo derecho.

Los métodos de uso frecuente para el cálculo de la CFR son los que recurren a la dilución de gases (técnicas de dilución de helio y eliminación de nitrógeno). La pletismografía tiene una ventaja específica respecto de los métodos de dilución de gas, que no son capaces de registrar el volumen del gas que queda atrapado en un compartimento aislado dentro del pulmón, y por tanto aportan un valor bajo falso de la CFR. El valor que se obtiene mediante la pletismografía no se modifica ante estos gases atrapados. De hecho, es posible detectar una bula grande que carece de ventilación al identificar una discrepancia entre los valores que se obtienen mediante dilución de gas y pletismografía.

Técnica de dilución de helio (circuito cerrado). Al utilizar este método, que inicia después de una exhalación normal, el sujeto recibe un volumen conocido de una mezcla de gases que contiene 80% de oxígeno y 20% de helio, para respirar en forma repetida. Al tiempo que se repite la respiración, la mezcla de gas se diluye con el aire que se encuentra dentro de los pulmones, y la concentración de helio se reduce. La concentración de helio se estabiliza en ~5 min. La caída de la concentración de helio indica el grado de dilución, que se incrementa a la par de la CFR.

Ejemplo

Un sujeto respira en forma repetida al interior de un reservorio de 2 L que contiene 20% de helio y 80% de oxígeno (figura 46-2A). La cantidad total de helio en el reservorio es de 2 L × 20/100 = 400 mL. Una vez que se alcanza el equilibrio, la concentración de helio en el reservorio cae hasta 10% (figura 46-2B). Si se sabe que el volumen total de helio era de 400 mL, debe haberse distribuido en 400 mL ÷ 10/100 = 4 000 mL de espacio gaseoso (el volumen de distribución). Puesto que el volumen del reservorio es de 2 L, los 2 L restantes del espacio deben corresponder a la CFR.

Técnica de eliminación del nitrógeno (circuito abierto). En este método el sujeto respira oxígeno a 100% a partir de un cilindro y lo exhala al interior de una bolsa grande. El proceso se repite varias veces. Al inicio, el aire inspirado contiene una concentración alta de nitrógeno (80%). Al tiempo que continúa la respiración, la concentración de nitrógeno en el aire exhalado se reduce. La respiración continúa hasta que la concentración de nitrógeno en el aire espirado es insignificante. En ese momen-

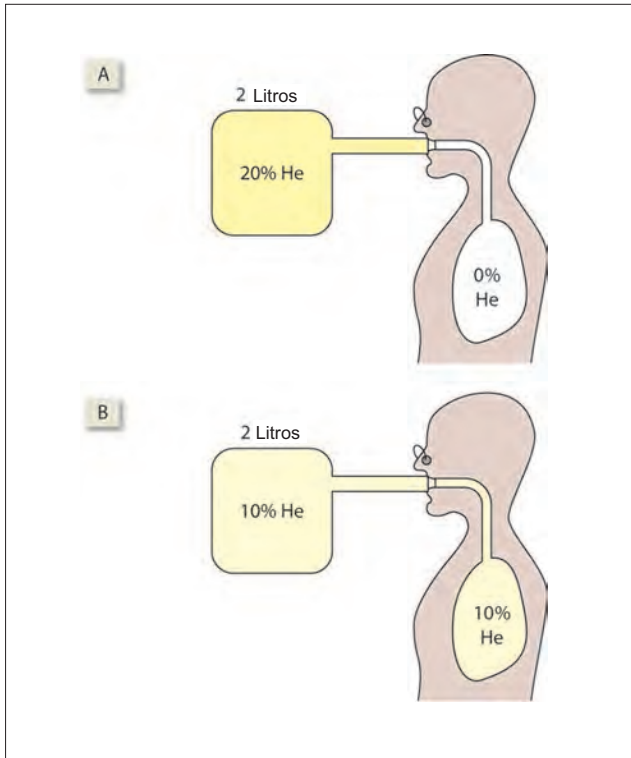


Figura 46-2. Cálculo de la capacidad residual funcional mediante el método de dilución de helio. **A)** Antes de iniciar la respiración, todo el helio (He) se encuentra en la bolsa. **B)** Cuando el sujeto respira, el He se distribuye con rapidez de manera uniforme en todo el sistema (bolsa y pulmones).

to puede decirse que el nitrógeno que estaba presente en los pulmones se expulsó por completo.

El producto del volumen total de aire que se colecta (V) por la concentración del nitrógeno (C) en él permite calcular el volumen total de nitrógeno (Q) que se eliminó de los pulmones.

$$Q = C \times V \quad (46.6)$$

Si se sabe que la concentración del nitrógeno en el aire alveolar era de 80%, la CFR puede calcularse con una fórmula similar:

$$Q = 80\% \times CFR \quad (46.7)$$

Ejemplo

Un sujeto inhala un volumen de 40 L de oxígeno, y la mezcla de gas que exhala tiene una concentración de nitrógeno de 5%. El volumen total del nitrógeno en los 40 L de la mezcla de gas exhalado (V) sería de $40 \text{ L} \times 5\% = 2 \text{ L}$. Puesto que los 2 L completos de nitrógeno deben haber estado presentes en los pulmones en una concentración de 80%, el volumen en reposo de los pulmones (la CFR) debe ser de $2 \div 80/100 = 2.5 \text{ L}$.

Pletismografía. En este método el sujeto se sienta dentro de una cámara hermética construida de mica transparente (pletismógrafo de cuerpo entero) y trata de respirar contra un tubo que se conecta con una válvula de presión. Al tiempo que el sujeto realiza movimientos respiratorios, los cambios de la presión alveolar (ΔP) se registran en la válvula de presión que se encuentra conectada a la pieza bucal, y los cambios del volumen pulmonar (ΔV) se registran por medio de la válvula de volumen que está conectada a la cámara (figura 46-3A).

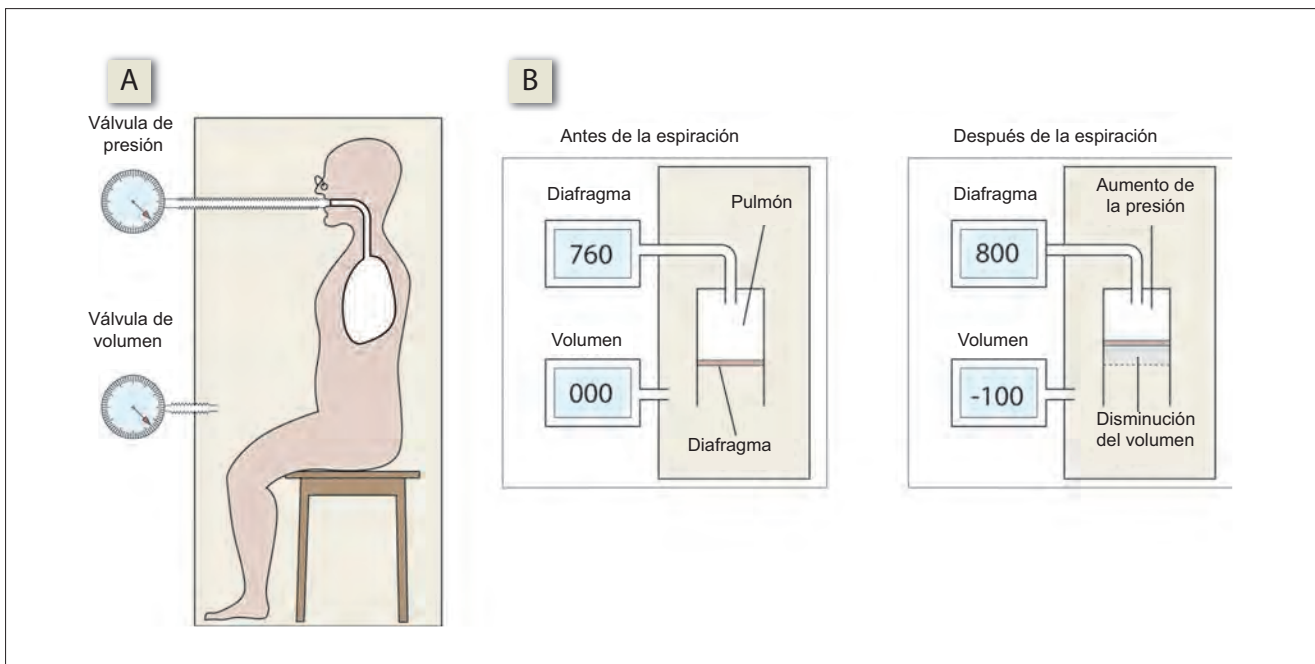


Figura 46-3. Pletismografía de cuerpo entero. **A)** Sujeto sentado dentro de un pletismógrafo de cuerpo entero. **B)** Mediciones inicial y final, una vez que el sujeto respira contra la válvula de presión.

Considérese que V corresponde a la CFR (que es la variable que va a medirse). Si se aplica la ley de Boyle se tiene que:

$$PV = (P + \Delta P) \times (V - \Delta V) \quad (46.8)$$

o

$$PV = -\Delta P \Delta V - P \Delta V + V \Delta P + PV \quad (46.9)$$

o

$$V \Delta P = P \Delta V + \Delta P \Delta V \quad (46.10)$$

Si todas las variables se dividen por ΔP se tiene que:

$$V = P \Delta V / \Delta P + \Delta V \quad (46.11)$$

Ejemplo

Mientras exhala al interior de la válvula de presión, un sujeto genera un registro de incremento de la misma de 760 a 800 mm Hg, con elevación de 40 mm Hg. De manera simultánea, el pletismógrafo registra una disminución del volumen de 100 mL (figura 46-3B). La CFR del sujeto puede calcularse como:

$$760 \times (1\,004 \div 40) + 100 = 2\,000 \text{ mL}$$

Factores que modifican los volúmenes pulmonares estáticos

La CFR hace referencia al volumen pulmonar en reposo. Se trata del volumen con el cual la fuerza de retracción elástica hacia el interior que deriva del pulmón se equilibra con la fuerza de retracción elástica hacia el exterior que ejerce el tórax. El tono diafragmático al final de la espiración también afecta a la CFR. Si el diafragma no se relaja por completo al final de la espiración, la CFR permanece un poco elevada. Así, durante la anestesia la CFR se reduce ~400 mL, por efecto de la relajación completa del diafragma.

El cambio de la posición también altera la CFR (figura 46-4). En la posición supina, la CFR disminuye ~25% a consecuencia de la presión del contenido abdominal sobre el diafragma y la restricción de los movimientos de la caja torácica por efecto de la presión de la cama o el piso que se encuentran abajo. De no ser por el tono diafragmático al final de la espiración, la reducción de la CFR en la posición supina sería incluso mayor. En la posición supina, el V_C disminuye en particular por efecto de la congestión de la sangre en los vasos pulmonares, misma que desplaza un volumen idéntico de aire a partir del pulmón. Sin embargo, la capacidad inspiratoria aumenta puesto que mientras la CFR disminuye cerca de 25% la posición supina, la CV disminuye sólo 5%. El VR no se reduce.

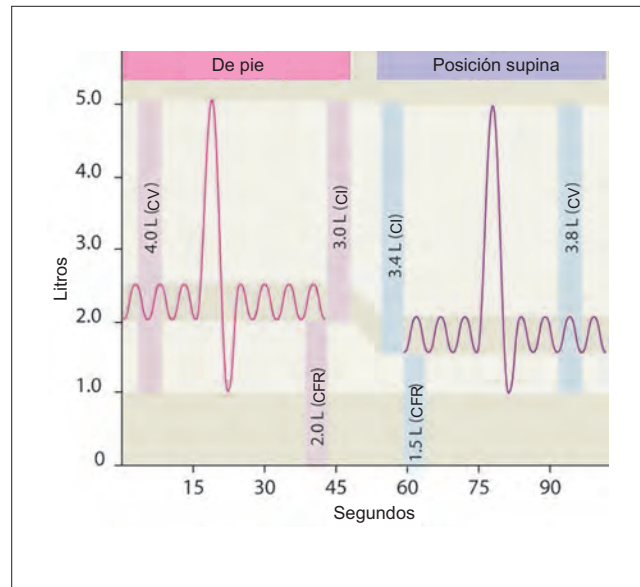


Figura 46-4. Efecto de la postura sobre la capacidad vital (CV), la capacidad funcional residual (CFR) y capacidad inspiratoria (CI).

La CFR se incrementa con la talla corporal y muestra un aumento discreto con la edad. La obesidad se vincula con una reducción de la CFR y del VER, así como con un incremento compensatorio de la CI. El VR no se reduce. La disminución de la CFR se debe a la limitación de la distensibilidad torácica por efecto del peso que soporta la pared torácica. La CPT y la CV no se modifican en gran medida. Así, en general, los cambios que se asocian a la obesidad son similares a los que se vinculan con la posición supina.

El volumen corriente es idéntico en ambos sexos. Sin embargo, el resto de los volúmenes pulmonares, en particular la CPT y CI, son mayores en el varón. La variación de los volúmenes pulmonares no se debe del todo a la diferencia de la talla: la CFR es un poco mayor en el varón que en la mujer de la misma talla. La cuantificación de los volúmenes pulmonares y sus capacidades siempre se comparan con valores normales esperados, y se expresan como porcentaje normal. Estos valores normales se calculan a partir del sexo, edad y talla del sujeto.

Durante el embarazo, el VR se reduce por la presión del útero grávido sobre el diafragma (figura 46-5). Si bien el útero grávido impide el abatimiento del diafragma durante la inspiración, ocurre un incremento compensatorio de la excursión costal, lo que permite alcanzar una CV normal o mayor. En concordancia, la CPT puede reducirse un poco o mantenerse sin cambios. El embarazo también se relaciona con un aumento de la frecuencia respiratoria y un incremento mayor del volumen corriente, de tal manera que el volumen respiratorio por minuto se eleva (véase más adelante). Un aumento similar de la ventilación por minuto se observa durante la fase lútea del ciclo menstrual.

La capacidad inspiratoria, y por tanto la vital, aumentan en actividades que fortalecen los músculos accesorios de la respiración, como la natación y remo.

Funciones pulmonares dinámicas

Las funciones pulmonares dinámicas se cuantifican con referencia al tiempo. Las mediciones que se hacen durante

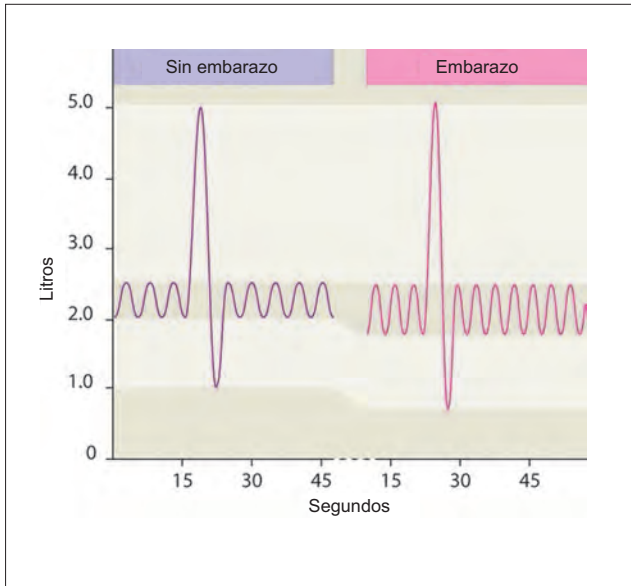


Figura 46-5. Durante el embarazo, la capacidad vital se incrementa a expensas de la capacidad residual funcional. El volumen corriente aumenta.

una sola respiración, se cronometran en segundos y representan la velocidad del flujo del aire. Las mediciones que se llevan a cabo a lo largo de varias respiraciones se cronometran en minutos y representan la capacidad ventilatoria.

Velocidades de flujo espiratorio

Las velocidades del flujo de aire pueden calcularse con un espirómetro. Al inicio se solicita al sujeto que respire en forma normal al interior de un espirómetro, mientras se registra el espirograma sobre un tambor móvil. A partir de ese momento del sujeto realiza una inspiración máxima, retiene el aire al tiempo que la velocidad del tambor se reestablece en ~ 20 mm/seg, y luego realiza una exhalación máxima tan rápido como le es posible.

El trazo que se obtiene de esa manera (figura 46-6) es casi idéntico a un espirograma típico (figura 46-1B), excepto por una porción pequeña del mismo, que se prolonga en el tiempo. El trazo permite la cuantificación de todos los volúmenes y capacidades espirométricas. Como se explicó, la capacidad vital que se registra es la CVF.

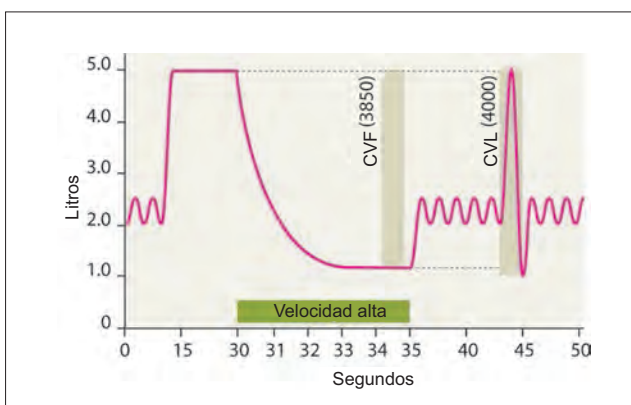


Figura 46-6. Espirograma que muestra la capacidad vital forzada (CVF), con registro de alta velocidad. CVL, capacidad vital lenta.

Para la cuantificación de las velocidades del flujo del aire, la fase de espiración se divide en seis segmentos menores. Esta división puede realizarse de dos formas (figura 46-7A): la fase completa de la espiración puede fragmentarse en intervalos de 1 seg, o el volumen total de aire exhalado se segmenta en cuatro cuartos. En el primer caso, los índices que se obtienen se llaman **volúmenes espiratorios forzados**. En el segundo caso, los índices que se obtienen se denominan **velocidades de flujo de aire espiratorias forzadas**. De manera independiente a sus distintos nombres, ambas hacen referencia a velocidades de flujo.

Volúmenes espiratorios forzados. El volumen espiratorio forzado (VEF) que se cuantifica con más frecuencia (y que también se nombra capacidad vital cronometrada), es el VEF₁, que corresponde al volumen máximo de aire que el sujeto puede exhalar durante el primer segundo de una espiración forzada. La figura 46-7B muestra la forma en que se cuantifica el VEF₁ a partir del espirograma. Los otros volúmenes espiratorios forzados son el VEF₂ y VEF₃. El VEF₁ adquiere un significado mayor cuando se expresa como porcentaje de la CVF: es la proporción VEF₁/CVF, y no la CVF aislada, la que constituye la piedra angular del diagnóstico de la enfermedad obstructiva de las vías aéreas. De ordinario, la VEF₁/CVF es de 83%, la VEF₂/CVF es de 94% y la VEF₃/CVF es de 97%.

El tiempo que se requiere para completar la exhalación en forma forzada (~ 4 seg) se nombra **tiempo espiratorio forzado (TEF)**. Si bien no se trata de un índice muy preciso, constituye una prueba útil para el clínico, que se realiza en la cama del paciente: se auscultan los pulmones durante la espiración forzada (con un estetoscopio), y el proceso se cuantifica con un reloj con segundero. Cuando el TEF supera 4 seg debe sospecharse obstrucción de las vías aéreas, en tanto si excede los 6 seg, el clínico puede estar casi seguro de ello.

Las **velocidades de flujo espiratorio** ($\Delta V/\Delta t$) pueden cuantificarse a partir de un espirograma, como se muestra la figura 46-7C. Durante el primer 25% de la espiración, la velocidad del flujo del aire se encuentra determinada casi en su totalidad por la fuerza de los músculos espiratorios. De ahí que se nombre **velocidad de flujo dependiente del esfuerzo**. Durante el último 25% de la espiración, la velocidad del flujo de aire depende casi en su totalidad del calibre de las vías aéreas más pequeñas y no puede incrementarse más de manera independiente a la fuerza con la cual exhale el sujeto. De ahí que se denomine **velocidad de flujo independiente del esfuerzo**. En consecuencia, se designan dos índices distintos de velocidad del flujo del aire para cuantificar distintos puntos de la curva de flujo espiratorio: la velocidad de flujo espiratoria máxima (VFEM) y la velocidad de flujo máxima a la mitad de la espiración (VFMME).

La VFEM cuantifica la parte inicial del flujo espiratorio cuando los pulmones contienen más de 75% de la CVF (en algún sitio entre los puntos A y B de la figura 46-7C). La VFMME inhibe la parte media del flujo espiratorio, cuando los pulmones contienen justo 50% de la CVF (punto C de la figura 46-7C). Puede calcularse en forma gráfica al tomar en consideración el flujo promedio que existe entre 25 y 75% del valor de la CVF. De ahí que también se llame VFEF₂₅₋₇₅ (VFEF, velocidad de flujo espiratorio forzado).

El VFEM depende del esfuerzo: a mayor esfuerzo para la exhalación, mayor el valor que se alcanza. Puesto que la fuerza para la espiración es mayor con volúmenes pulmonares altos (véase figura 45-9), el VFEM debiera alcanzarse justo al inicio de la espiración. Sin embargo, esto no ocurre y la velocidad de flujo requiere cierto tiempo para alcanzar su máximo (figura 46-8).

La VFEM también depende de la resistencia de la vía aérea. Puesto que los bronquios y bronquiolos más grandes generan 50% de la resistencia de la vía aérea, el calibre de

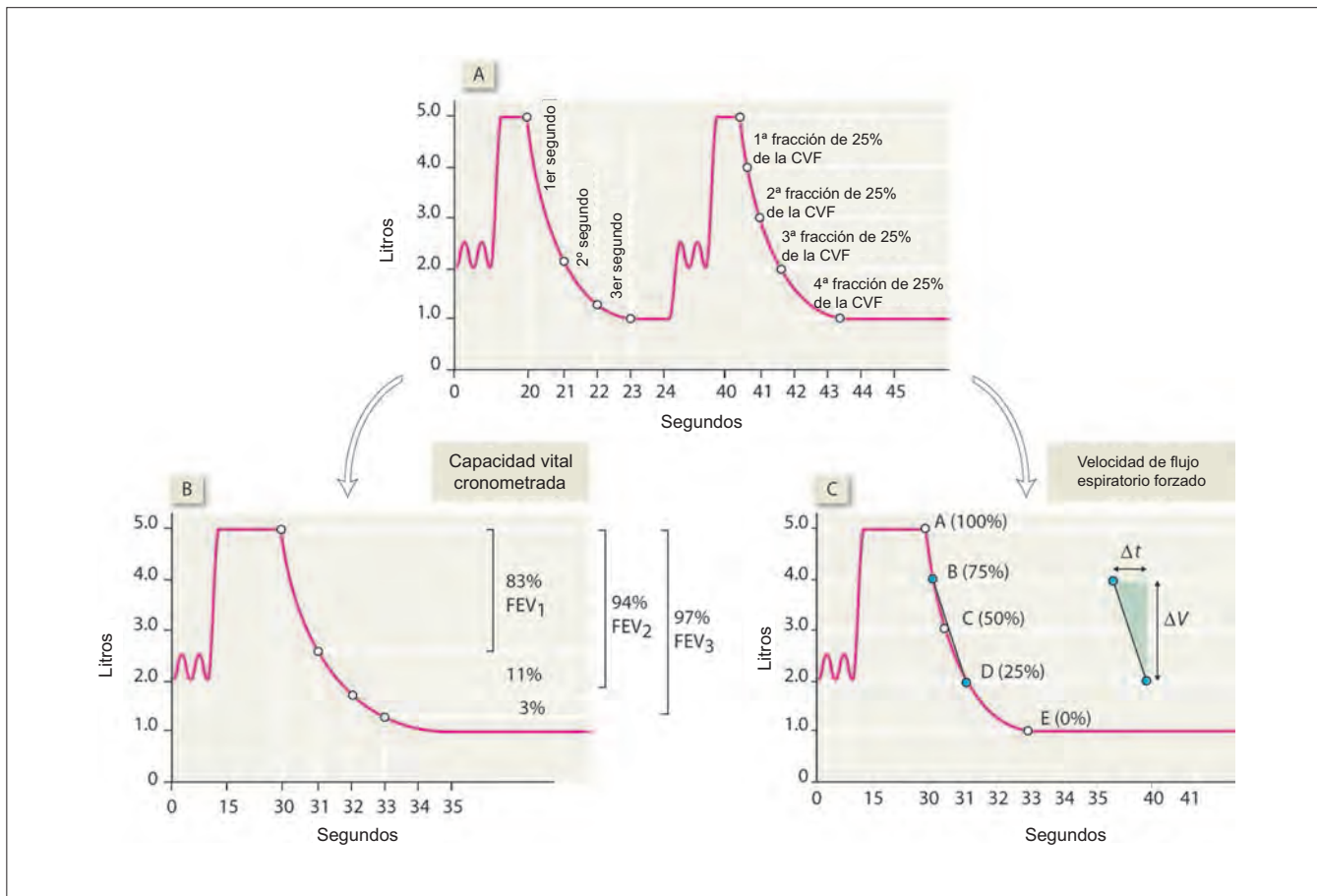


Figura 46-7. Pruebas de función pulmonar dinámica. **A)** La capacidad vital forzada (CVF) puede segmentarse en dos formas distintas: a intervalos temporales fijos o a porcentajes fijos de su valor. **B)** Cuantificación de la capacidad vital forzada cronometrada (VEF₁, VEF₂ y VEF₃). **C)** Cuantificación de la velocidad de flujo máxima a la mitad de la espiración (VFME₂₅₋₇₅) a partir de la curva volumen-tiempo. El punto A indica que los pulmones se encuentran llenos a toda capacidad, el punto B indica que se encuentran a 75% de su CVF, y así sucesivamente. Puede calcularse la velocidad de flujo ($\Delta V/\Delta t$) entre dos puntos determinados, como se muestra en este caso. VEF₁, volumen espiratorio forzado en 1 seg; VFME₂₅₋₇₅, velocidad de flujo forzada correspondiente a los valores porcentuales 25 y 75 de la espiración.

estas estructuras es otro determinante básico de la VFEM. De ahí que la prueba se utilice en forma amplia para vigilar a los pacientes con asma con grados variables de broncoconstricción. Sin embargo, puesto que depende del esfuerzo, puede reducirse si los músculos respiratorios presentan debilidad. Por esta causa también tiene un valor bajo si la CPT se reduce (p. ej., en los trastornos pulmonares restrictivos), toda vez que con volúmenes pulmonares bajos la fuerza espiratoria que se genera es menor. La cuantificación aislada de la VFEM constituye así un sustituto inadecuado de la espirometría completa. Su única ventaja es que puede cuantificarse utilizando un instrumento portátil pequeño (figura 46-8A), por lo que se aprovecha para vigilar la obstrucción en las vías aéreas durante la realización de censos masivos de salud o cuando no se dispone de un espirómetro. La VFEM varía entre 5 y 15 L/seg en varones, y 2.5 a 10 L/seg en mujeres. Es posible registrar velocidades de flujo mayores durante la tos. De ahí que el sujeto no deba “toser” al interior de la boquilla.

El método gráfico para la cuantificación de la velocidad del flujo de aire, que se muestra en la figura 46-7, falla cuando el intervalo de tiempo es muy breve. En otras palabras, el método gráfico permite el cálculo de la velocidad de flujo entre dos puntos, pero no en un solo punto. Este último, que se denota $\Delta V/\Delta t$, se registra en forma directa con un **anemómetro respiratorio** (aparato para la cuantificación del flujo del aire). La velocidad de flujo espiratorio que se cuan-

tifica se grafica contra el volumen pulmonar, y se obtienen así trazos de flujo de volumen (figuras 46-8 y 46-9).

Los clínicos prefieren las curvas de flujo de volumen, puesto que asumen configuraciones características en ciertas situaciones anómalas, lo que permite un diagnóstico casi instantáneo. Las tasas de flujo de volumen proveen lecturas directas tanto de las velocidades de flujo como de los volúmenes pulmonares. La única información que no puede obtenerse a partir de las asas es la duración de la espiración o espiración. Sin embargo, esta información resulta redundante para los clínicos cuando se conocen las velocidades de flujo. En su mayoría, es tan sólo la primera mitad del periodo de espiración de las asas de flujo de volumen la que interesa al clínico.

La gráfica de flujo de volumen puede generarse de forma directa con un instrumento que se denomina neumotacógrafo. La figura 46-9 muestra una serie de asas que se obtuvieron con distintos niveles de esfuerzo respiratorio, al tiempo que se mantenía sin cambios la profundidad de la respiración. Puede observarse que a un mayor esfuerzo, más grandes son las asas de espiración e inspiración. Sin embargo, existe una diferencia importante entre las curvas de inspiración y espiración. Aunque las curvas de inspiración son independientes, todas las curvas de espiración se mezclan en su porción final, lo que revela que sus pendientes terminales son iguales. En otras palabras, de manera independiente a qué tan intenso es el esfuerzo respiratorio, la porción termi-

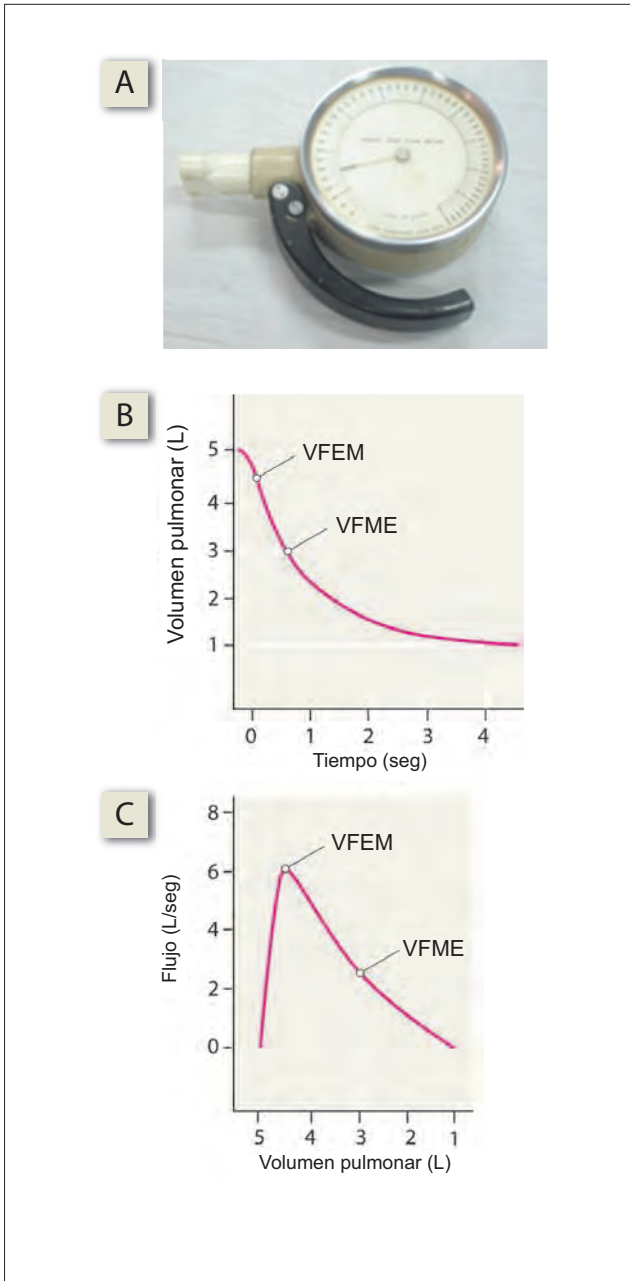


Figura 46-8. A) Flujómetro. B) Espirograma que muestra los puntos de velocidad máxima de flujo espiratorio (VFEM) y velocidad de flujo a la mitad de la espiración (VFME). C) Curva de volumen de flujo que muestra la VFEM y VFME correspondientes.

nal (último 35%) de la espiración tiene la misma velocidad de flujo. La tasa de flujo terminal es así independiente del esfuerzo y deriva de la resistencia de las vías aéreas más pequeña –los bronquios pequeños y bronquiolos. En la figura 46-10 se muestran asas normales de flujo de volumen con distintas profundidades de respiración.

Capacidad ventilatoria

La ventilación por minuto (\dot{V}_E) corresponde al volumen de aire espirado en un periodo de 1 min, mientras el sujeto respira en forma normal.

$$\text{Ventilación por minuto} = \frac{\text{volumen corriente}}{\text{volumen corriente}} \times \frac{\text{frecuencia respiratoria}}{\text{frecuencia respiratoria}} \quad (46.12)$$

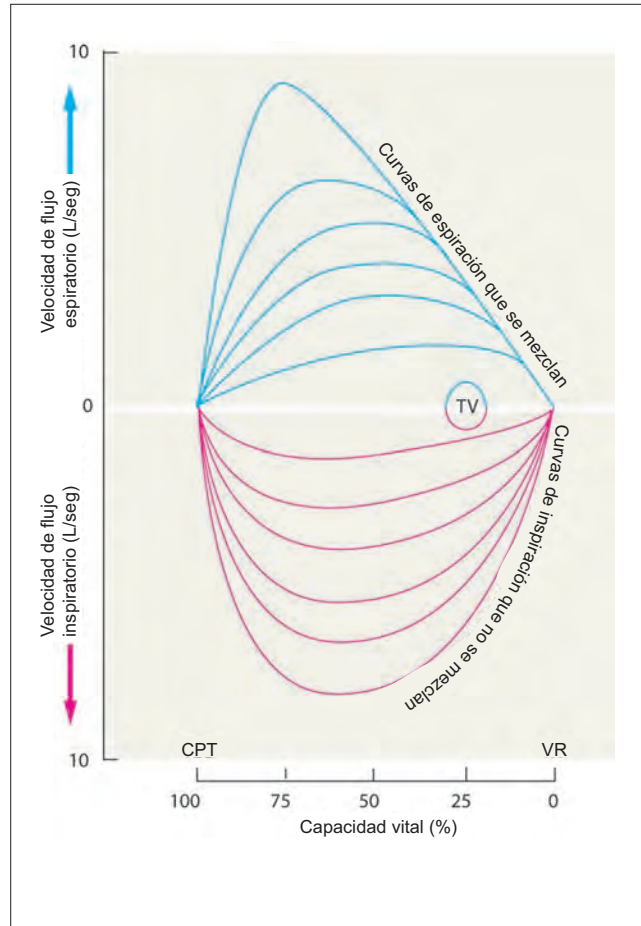


Figura 46-9. Seis asas de volumen de flujo superpuestas que se registran con distintos grados de esfuerzo inspiratorio y espiratorio, en tanto se mantiene una profundidad de respiración idéntica. Con fines de comparación, también se muestra el asa de volumen de flujo que se registró durante una respiración corriente (V_C).

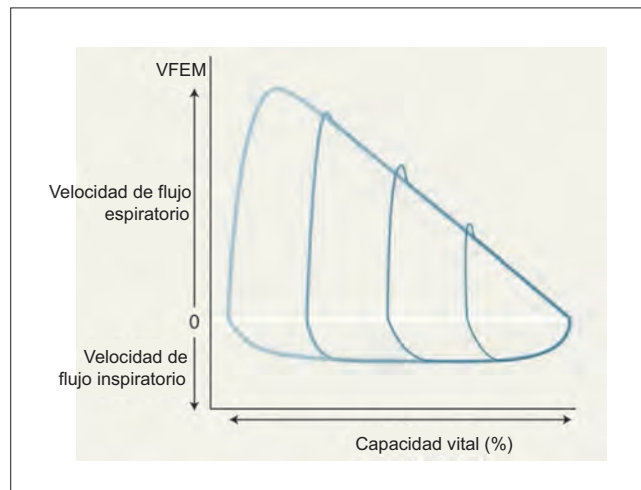


Figura 46-10. Cuatro asas de volumen de flujo superpuestas, con distinta profundidad de inspiración lenta, seguida de una espiración máxima. VFEM, velocidad máxima de flujo espiratorio; CI, capacidad inspiratoria; V_C , volumen corriente; VIR, volumen inspiratorio de reserva.

La (\dot{V}_E) puede cuantificarse al solicitar al sujeto inhalar a través de la nariz y exhalar por la boca dentro una bolsa grande (bolsa de Douglas) durante 1 min, y luego cuantificar el volumen de aire que se colecta. La (\dot{V}_E) es de 6 L. La (\dot{V}_E) normal debe conocerse para calcular la ventilación alveolar.

La **capacidad respiratoria máxima** (CRM) es el volumen máximo de aire que el sujeto puede exhalar en 1 min cuando respira con tanta profundidad y rapidez como le es posible. La CRM se alcanza durante el ejercicio.

La ventilación máxima que puede alcanzarse mientras no se realiza ejercicio se denomina **ventilación voluntaria máxima** (VVM). Se cuantifica en el laboratorio al solicitar al sujeto respirar en forma repetida a través de un espirómetro, con tanta rapidez y profundidad como le es posible durante 15 seg. La respiración repetida asegura que el impulso ventilatorio no se inhiba por la eliminación del CO_2 . Se permite al sujeto determinar el equilibrio entre el volumen corriente y frecuencia respiratoria, de tal manera que pueda alcanzar la ventilación máxima. De ordinario, la frecuencia respiratoria alcanza entre 40 y 70 respiraciones/min, y el volumen corriente corresponde a 50% de la capacidad vital. El volumen de aire que se inspira (o espira) en 15 seg se multiplica por 4, y los resultados se expresan en L/min. La VVM normal es de 125 ± 25 L/min en varones jóvenes.

Antes de la introducción del VEF_1 , la VVM solía ser la prueba espirométrica dinámica principal para el diagnóstico de la obstrucción de las vías aéreas. La VVM no sólo es menor en estos pacientes, sino que el patrón del espirograma es distinto. Un paciente asmático que ventila en forma voluntaria hasta su capacidad máxima lo hace al incrementar la frecuencia con un volumen corriente más bien bajo, y el volumen espiratorio final es mayor que el normal (véase figura 52-1). Sin embargo, la prueba produce fatiga y produce sensación de desvanecimiento. Se modifica por la motivación y la resistencia del individuo. Otros factores que la modifican son la distensibilidad pulmonar y torácica, así como la fuerza de los músculos respiratorios. Tras el advenimiento del VEF_1 , la utilidad de la VVM es muy limitada.

Resumen

- La espirometría es una técnica para cuantificar los volúmenes pulmonares estáticos y dinámicos.
- Las capacidades pulmonares pueden calcularse a partir de la medición de los volúmenes pulmonares.
- La espirometría es un componente central de las pruebas de función pulmonar, un instrumento diagnóstico importante para determinar la presencia de trastornos pulmonares.

Aplicación del conocimiento

46-1. La Srita. Eng se presenta en el servicio de urgencias con sibilancias, que consisten en la producción de un ruido respiratorio anómalo. ¿Qué condiciones existen en el sistema respiratorio cuando se desarrollan las sibilancias?

47 Ventilación alveolar, perfusión e intercambio de gases

Espacios muertos

Espacio muerto anatómico

Durante la respiración silenciosa, se inhalan y exhalan ~500 mL de aire (el volumen corriente). No todo en el aire que se inhala ingresa a los alveolos. Alrededor de 150 mL del aire inspirado permanecen en las vías aéreas superiores, la tráquea y bronquios, por lo que no participan en el intercambio con la sangre pulmonar. A éste se le denomina espacio muerto anatómico y puede cuantificarse con la **maniobra respiratoria única con nitrógeno (N₂)**, que es muestra en la figura 47-1.

Al final de una respiración silenciosa, el sujeto realiza una inhalación profunda de oxígeno (O₂) puro, y exhala con lentitud y constancia. En el aire exhalado se cuantifica de forma instantánea la concentración de N₂. El volumen inicial de aire que carece por completo de N₂ corresponde al espacio muerto anatómico. El aire que se exhala a partir de ese momento, que proviene de los alveolos, muestra una concentración más alta de N₂.

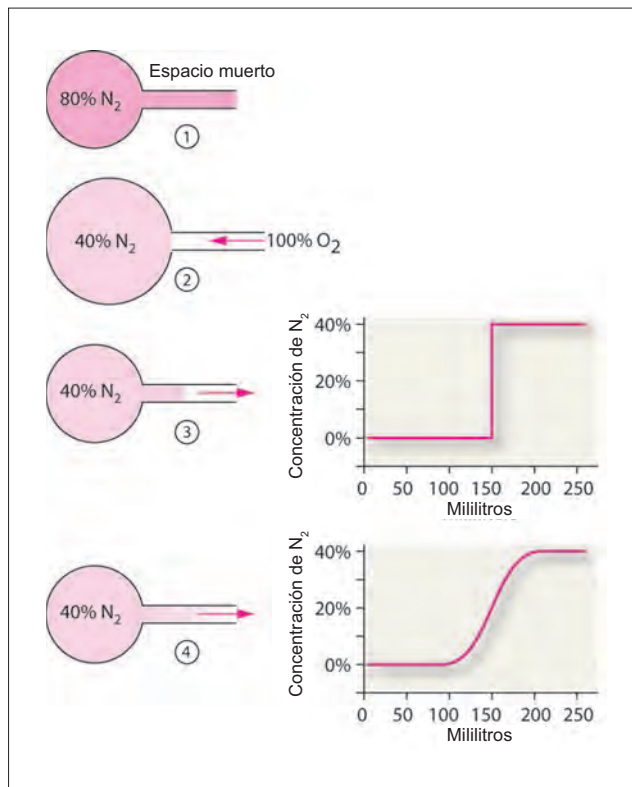


Figura 47-1 Cuantificación del espacio muerto anatómico. 1) En condiciones normales, los espacios muertos y los alveolos permanecen llenos de aire que contiene 80% de nitrógeno (N₂). 2) La inhalación de oxígeno (O₂) puro (a 100%) llena los espacios muertos con ese gas y diluye el N₂ alveolar hasta 40%. 3) Durante la exhalación, se expulsan primero 150 mL de O₂ puro que se derivan de los espacios muertos, a continuación de lo cual se obtiene N₂ a 40%. 4) Por efecto de la mezcla de N₂ con O₂ dentro de los espacios muertos, la transición no es abrupta, como se observa en el punto 3. La concentración de O₂ comienza a incrementarse a partir de 100 mL y alcanza un máximo de 200 mL. El valor promedio de 150 mL se considera el volumen del espacio muerto.

Espacio muerto fisiológico

De ordinario, ~350 mL de aire ingresan a los alveolos con cada inhalación. No todo el aire que ingresa al alveolo participa de hecho en el intercambio alveolar de gases. Esto pudiera deberse a que los alveolos carecieran de una irrigación sanguínea adecuada o que sus paredes impidieran la difusión adecuada. Estos espacios en los alveolos constituyen el **espacio muerto alveolar**. La suma del espacio muerto anatómico y espacio muerto alveolar se denomina espacio muerto fisiológico. De ahí que el espacio muerto fisiológico (EMF) corresponde al volumen de aire inspirado que no participa en el intercambio gaseoso, ya sea que se encuentre en las vías aéreas o en los alveolos. El espacio muerto fisiológico es de ordinario mayor que el espacio muerto anatómico. Puede calcularse con la ecuación de Bohr:

$$PCO_{2[Esp]} \times V_C = PCO_{2[Art]} \times (-V_C - EMF) + PCO_{2[Ins]} \times EMF \quad (47.1)$$

donde PCO_{2[Esp]} es la presión parcial del dióxido de carbono (PCO₂) en el aire espirado; PCO_{2[Art]} es la PCO₂ en la sangre arterial; PCO_{2[Ins]} es la PCO₂ en el aire inspirado y V_C corresponde al volumen corriente. Si se ignora PCO_{2[Ins]} por ser demasiado baja, la fórmula se reduce a:

$$PCO_{2[Esp]} \times V_C = PCO_{2[Art]} \times (V_C - EMF) \quad (47.2)$$

Ejemplo

$$PCO_{2[Esp]} = 28 \text{ mm Hg}$$

$$PCO_{2[Art]} = 40 \text{ mm Hg}$$

$$V_C = 500 \text{ mL}$$

$$28 \times 500 = 40 \times (500 - EMF)$$

$$\therefore EMF = 150 \text{ mL}$$

La derivación de la ecuación de Bohr se basa en el conocimiento de que todo el CO₂ en el volumen corriente espirado (PCO_{2[Esp]} × V_C) proviene de los alveolos. También se sabe que la cantidad de aire (que casi carece de CO₂) de cada respiración que se equilibra con la sangre corresponde al V_C menos el EMF. La PCO₂ de este aire alveolar equivale a la PCO₂ de la sangre arterial pulmonar, es decir, la PCO_{2[Art]}. Así, (V_C - EMF) × PCO_{2[Art]} es igual a la cantidad de CO₂ que ingresa a los alveolos a partir de los capilares pulmonares y que sale en cada respiración. Esto debe ser equivalente a la cantidad total de CO₂ que se exhala en cada respiración, que se calcula con la fórmula PCO_{2[Esp]} × V_C.

Ventilación alveolar

La ventilación alveolar (V_A) se define como la cantidad de aire inspirado que ingresa a los alveolos por minuto, durante la respiración normal. Se calcula a partir de la fórmula:

$$\begin{aligned} \text{Ventilación alveolar} &= \\ &(\text{volumen corriente} - \text{espacio muerto anatómico}) \times \text{frecuencia} \\ &\hspace{15em} \text{respiratoria} \\ &= (500 \text{ mL} - 150 \text{ mL}) \times 14/\text{min} \\ &= 4\,900 \text{ mL}/\text{min} \end{aligned} \quad (47.3)$$

La **composición del aire alveolar** puede calcularse mediante el muestreo del aire alveolar, es decir, al analizar los últimos mililitros de aire que salen de los pulmones durante la espiración. La composición del aire alveolar representa un equilibrio dinámico entre la velocidad a la cual el aire atmosférico ventila los alveolos, y la velocidad con que la sangre arterial pulmonar perfunde los alveolos e intercambia sus gases con ellos. Así, la composición del aire alveolar depende del **cociente ventilación:perfusión** (figura 47-2).

Si la perfusión alveolar disminuye o la ventilación alveolar aumenta, la composición del aire en el alveolo se acerca más a la del aire inspirado. Por otra parte, si la perfusión alveolar aumenta o la ventilación alveolar disminuye, la presión parcial de los gases en el alveolo se aproxima más a las presiones parciales correspondientes en la sangre arterial.

Modelos generales: reservorio

Los alveolos (en conjunto, el espacio alveolar) constituyen un reservorio al cual el oxígeno ingresa desde la atmósfera y se difunde hacia la sangre, en tanto el dióxido de carbono ingresa a partir de la sangre y se exhala en el aire. Las presiones parciales de estos gases en el espacio alveolar (que se relacionan con sus concentraciones) dependen de la velocidad de entrada y la velocidad de eliminación de los gases de ese espacio.

Puesto que la PO_2 y PCO_2 alveolares se vinculan con la ventilación alveolar, resulta razonable que en las dos estén interrelacionadas. La relación entre la PO_2 y PCO_2 alveolares se calcula a partir de la ecuación de gases alveolares que se muestra a continuación.

$$PO_{2[Alv]} = PO_{2[Ins]} - PCO_{2[Alv]} \times \left[FO_2 + \frac{1 - FO_2}{CR} \right] \quad (47.4)$$

donde $PO_{2[Alv]}$ es la PO_2 alveolar (normal, 100 mm Hg), $PO_{2[Ins]}$ es la PO_2 en el aire inspirado (normal, 150 mm Hg), $PCO_{2[Alv]}$ es la PCO_2 alveolar (normal, 40 mm Hg), FO_2 es la fracción de O_2 en el aire seco (normal, 0.2), y CR es el cociente respiratorio (normal, 0.8).

Se trata del índice de producción de CO_2 y consumo de O_2 en los tejidos por minuto. Al sustituir los valores normales de $PO_{2[Ins]}$, FO_2 y CR, la fórmula se simplifica a:

$$PO_{2[Alv]} = 150 - PCO_{2[Alv]} \times \left[0.2 + \frac{1 - 0.2}{0.8} \right] \quad (47.5)$$

o

$$PO_{2[Alv]} = 150 - (PCO_{2[Alv]} \times 1.2) \quad (47.6)$$

La fórmula puede verificarse al sustituir los valores normales de $PO_{2[Alv]}$ y $PCO_{2[Alv]}$:

$$102 = 150 - (40 \times 1.2)$$

Efecto de la gravedad sobre la ventilación alveolar

La gravedad reduce la ventilación en los alveolos apicales, que se encuentran más cerca del ápice pulmonar. Esto tiene dos causas: 1) la gravedad hace que los alveolos apicales operen con un intervalo de volumen en el que se reduce su distensibilidad, y 2) la gravedad incrementa la presión intrapleurar cerca de la base de los pulmones.

Efecto de la gravedad sobre la distensibilidad alveolar. En la posición erecta, los alveolos apicales son más grandes, pero presentan ventilación deficiente, en tanto los alveolos basales son más pequeños, pero tienen ventilación más adecuada (figura 47-3). Esto se debe a que el peso de los pulmones estira los alveolos apicales hasta casi alcanzar su

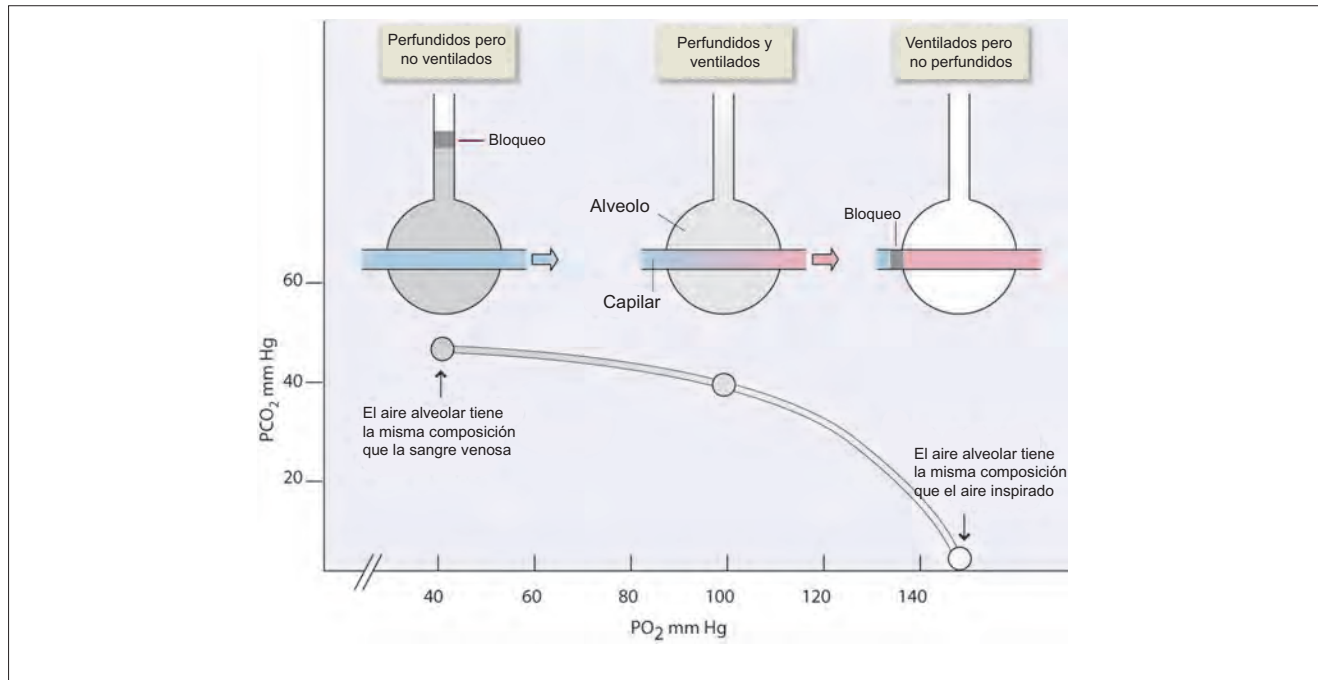


Figura 47-2. El cociente ventilación:perfusión modifica la composición del aire alveolar.

dimensión máxima, lo que les deja poca posibilidad de expandirse en forma adicional durante la inspiración. En otras palabras, los alveolos apicales presentan una distensibilidad menor. Si bien los alveolos apicales se ventilan en forma deficiente, la PO_2 en los alveolos apicales es más alta. Esto se debe al efecto de la gravedad sobre la perfusión alveolar (véase más adelante).

Una correlación clínica del efecto de la gravedad sobre la ventilación es que la oxigenación arterial mejora en las neopatías unilaterales si el paciente se recuesta sobre un costado, de tal manera que el pulmón sano se encuentre en la posición declive. Por razones que no se comprenden, la situación es la opuesta en los neonatos, que parecen evolucionar mejor si el pulmón enfermo se coloca en la posición declive.

Efecto de la gravedad sobre la presión intrapleur. La gravedad también modifica la presión intrapleur. Cerca del ápice, todo el peso de los pulmones actúa para alejarlos del tórax. Cerca de la base, los pulmones tienden a "asentarse" sobre el piso torácico, y el peso de los pulmones tiende a hacer positiva la presión intrapleur.

Al final de una espiración forzada, la presión intrapleur en la base de los pulmones puede exceder la presión atmosférica en las vías aéreas. Esta presión hace que los bronquiolos respiratorios cercanos a la base de los pulmones se colapsen (cierre de las vías aéreas). A pesar de esto, los bronquiolos respiratorios cercanos al ápice permanecen abiertos debido a que la presión intrapleur es más negativa cerca del ápice y también porque el peso de los pulmones mantiene la luz bronquiolar estirada, en apertura. En los trastornos como el enfisema, que se relacionan con reducción de la elasticidad pulmonar, el cierre de las vías aéreas en la región basal puede ocurrir incluso al final de una espiración silenciosa.

El volumen pulmonar con el cual las vías aéreas de la base comienzan a cerrarse se denomina **volumen de cierre**, y puede calcularse por medio de la maniobra respiratoria única con O_2 . El sujeto realiza una inhalación profunda con O_2 a 100%, y exhala con lentitud, al tiempo que la concentración de N_2 en el aire exhalado se cuantifica en forma continua. Como se explicó, la mayor parte de O_2 inspirado

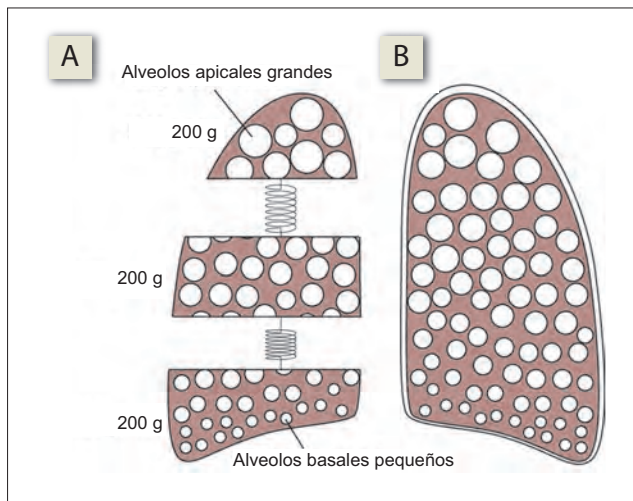


Figura 47-3. A) Los alveolos apicales tienen un tamaño mayor que los de la base pulmonar. Si se asume que el peso de los pulmones es de 600 g, los alveolos del tercio superior de los pulmones reciben una tracción hacia la base de 400 g de tejido pulmonar, en tanto los alveolos que se ubican en el tercio medio sólo se someten a una tracción de 200 g. B) Los pulmones se "asientan" sobre la pleura diafragmática. De ahí que la presión intrapleur en el ápice sea más negativa que la presión intrapleur en la base.

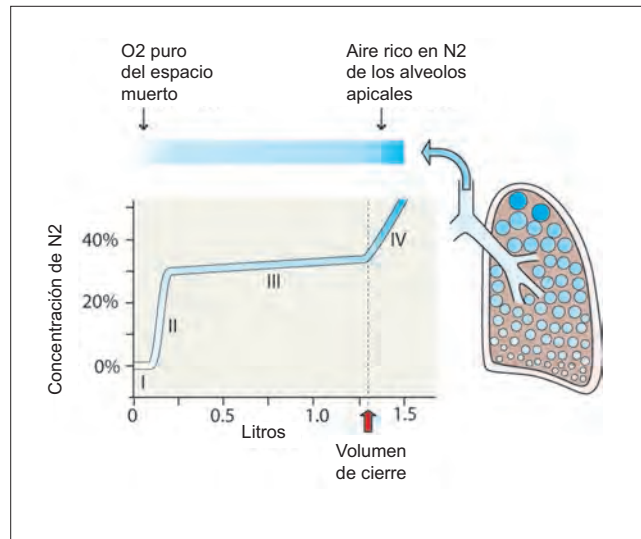


Figura 47-4. Cuantificación del volumen de cierre.

ingresa a los alveolos basales, con lo que diluye en gran medida N_2 alveolar. Una cantidad mucho menor de O_2 ingresa a los alveolos apicales, donde el aire retiene gran cantidad de N_2 . Se grafica la concentración de N_2 contra el volumen de aire espirado, que muestra así cuatro fases distintas (figura 47-4).

En la fase I, el O_2 puro que existe en los espacios muertos se exhala y no existe N_2 en el aire espirado. En la fase II existe una elevación aguda de N_2 , al tiempo que se exhala el aire alveolar. La concentración de N_2 alcanza una meseta durante la fase III. Sin embargo, existe una elevación discreta de la concentración de N_2 durante la fase III, por efecto del cierre progresivo de los alveolos basales, que ahora contienen menos N_2 , de tal forma que se exhala más aire que proviene de los alveolos apicales, ricos en N_2 . Durante la fase IV, la concentración de N_2 se eleva de manera abrupta de nuevo, puesto que la mayor parte del aire exhalado proviene ahora de los alveolos apicales ricos en N_2 . Para ese momento, los alveolos basales se cerraron por completo y el volumen pulmonar al inicio de la cuarta fase denota el volumen de cierre de los pulmones.

El volumen de cierre normal corresponde a ~10% de la capacidad vital más el volumen residual. Se incrementa cuando existe estrechamiento de las vías aéreas pequeñas o si se reduce la elasticidad pulmonar que de ordinario mantiene abiertas las vías aéreas. La elasticidad disminuye con la edad y el volumen de cierre puede alcanzar hasta 25% a los 50 años. El volumen de cierre es alto en los fumadores crónicos.

Perfusión alveolar

El flujo sanguíneo pulmonar normal corresponde al gasto del ventrículo derecho –de ~5 L/min. Sin embargo, no toda la sangre que fluye hacia los pulmones perfunde los alveolos. Cierta parte de la sangre irriga los bronquios y se desoxigena más, en vez de oxigenarse. Esta sangre, que puentea los alveolos (entra en un cortocircuito) para irrigar los bronquios y drena en la aurícula izquierda, constituye un cortocircuito fisiológico (véanse figura 44-3). La sangre desoxigenada que deriva de la circulación bronquial drena en las venas pulmonares y se mezcla con sangre rica en oxígeno (con una PO_2 de 97 mm Hg) que proviene de los alveolos. Así, la PO_2 de la

sangre mezclada de la vena pulmonar es un poco más baja, de 95 mm Hg.

Modelos generales: flujo

El flujo sanguíneo hacia el alveolo depende del gradiente de presión a través de la circulación pulmonar (véase cuadro 41-1).

Efecto de la gravedad sobre la perfusión alveolar. En la posición erecta, los alveolos basales se encuentran mucho mejor perfundidos que los apicales. La PO_2 y PCO_2 en los alveolos basales bien perfundidos se aproximan más a los valores en la sangre arterial pulmonar: ésta tiene una PO_2 baja y PCO_2 alta. Por el contrario, la composición del aire alveolar en los alveolos apicales poco perfundidos se acerca más a la del aire inspirado: tiene una PO_2 alta y PCO_2 baja. La PO_2 alta en los alveolos apicales es la razón por la cual las áreas apicales son vulnerables a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, que es una bacteria aerobia.

Cociente ventilación:perfusión

Si se toma en consideración que el gasto cardiaco es de 5 L/min, y que la ventilación alveolar también es de ~5 L/min, el cociente general ventilación:perfusión (\dot{V}/\dot{Q}) es de 1:1. Así, de manera idónea cada alveolo debe tener un (\dot{V}/\dot{Q}) de 1:1. Sin embargo, eso no es tan real en los pulmones normales.

Por efecto de la gravedad, los alveolos apicales presentan tanto una ventilación menor como una perfusión más baja, mientras que los alveolos basales cuentan tanto con ventilación como perfusión excesivas (figura 47-5). Sin embargo, la gravedad limita la perfusión en mayor grado que la ventilación. Por esto, en los alveolos apicales predomina la deficiencia de perfusión sobre la de ventilación ($\dot{V}/\dot{Q} = 3$), en tanto en los alveolos basales predomina el exceso de perfusión que de ventilación ($\dot{V}/\dot{Q} = 0.6$). Estas disparidades regionales de la ventilación y perfusión se intensifican en diversas enfermedades, lo que genera una alteración franca del intercambio de gases alveolares, que tiene como consecuencia la hipoxia hipóxica.

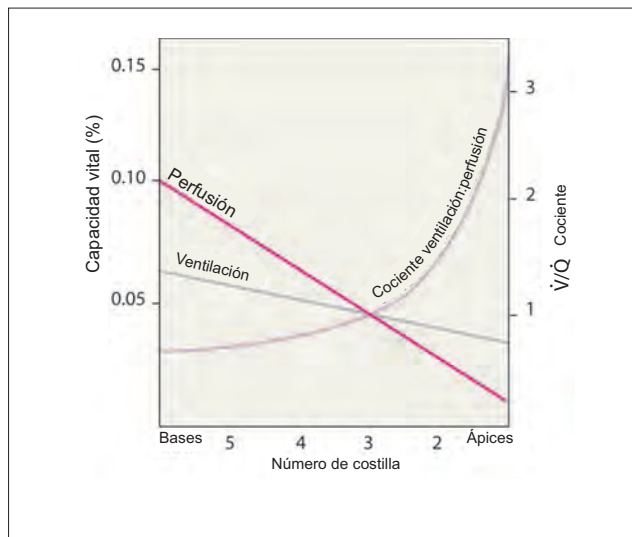


Figura 47-5. Tanto la ventilación como la perfusión disminuyen en la parte superior de los pulmones, pero la perfusión lo hace en mayor grado. Así, el cociente ventilación:perfusión aumenta hacia el ápice.

Modelos generales: flujo

La difusión de gases (flujo) entre el espacio alveolar y la sangre depende del gradiente de presión parcial de cada gas y las propiedades de la barrera que determina la velocidad de difusión (su permeabilidad a los gases).

Intercambio de gases en el alveolo

La **membrana respiratoria** (o membrana alveolocapilar) está constituida por seis capas (figura 47-6). Desde el lado alveolar hasta el extremo capilar, son: 1) la capa surfactante, 2) epitelio alveolar, 3) membrana basal del alveolo, 4) espacio intersticial alveolar, 5) membrana basal del capilar y 6) endotelio capilar. Tiene ~0.5 μm de grosor, y su área de superficie total en ambos pulmones equivale entre 50 y 100 m^2 . Los gases tienen que atravesar estas capas cuando se difunden a partir de los alveolos hacia la sangre pulmonar.

Transporte limitado por el flujo en contraste con el transporte limitado por la difusión. La sangre permanece ~0.75 seg (tiempo de tránsito) en los capilares pulmonares (figura 47-7). Este periodo es más del doble del tiempo que requiere el O_2 (~0.3 seg) para equilibrarse por completo con la sangre pulmonar. El CO_2 necesita incluso menos tiempo para equilibrarse. El transporte de estos gases a través de la membrana respiratoria se encuentra así limitado por el flujo (véase figura 36-4). En otras palabras, si el flujo sanguíneo pulmonar se incrementa, la cantidad de O_2 y CO_2 que difunde a través de la membrana respiratoria aumenta. Por supuesto, la difusión del oxígeno se encuentra limitada por el flujo en tanto el tiempo de tránsito siga siendo mayor de 0.3 seg. Cuando existen velocidades de flujo mayores (tiempos de tránsito más cortos), muestra limitación por la difusión. Esto puede restringir la captación de oxígeno durante el ejercicio intenso, cuando el gasto cardiaco es muy alto y

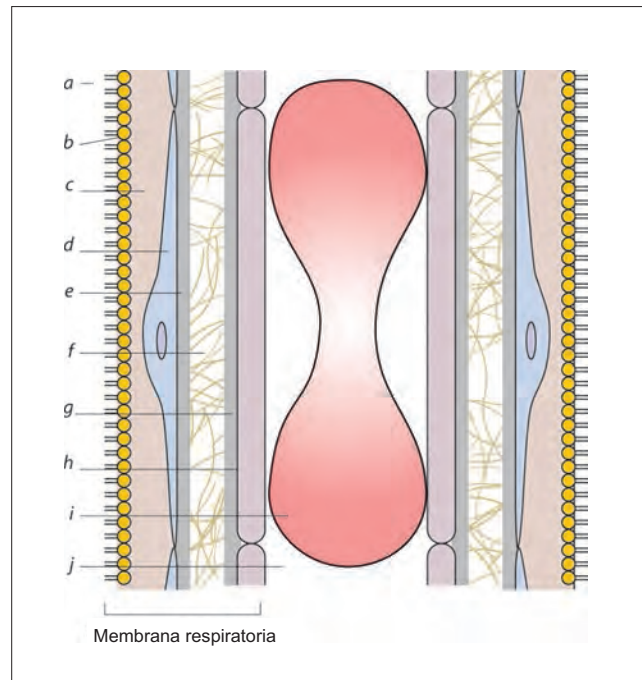


Figura 47-6. Membrana respiratoria. a, espacio alveolar; b, moléculas de surfactante; c, capa de agua; d, células epiteliales del alveolo; e, membrana basal del alveolo; f, intersticio alveolar; g, membrana basal capilar; h, epitelio capilar; i, eritrocito; j, luz capilar llena de líquido.

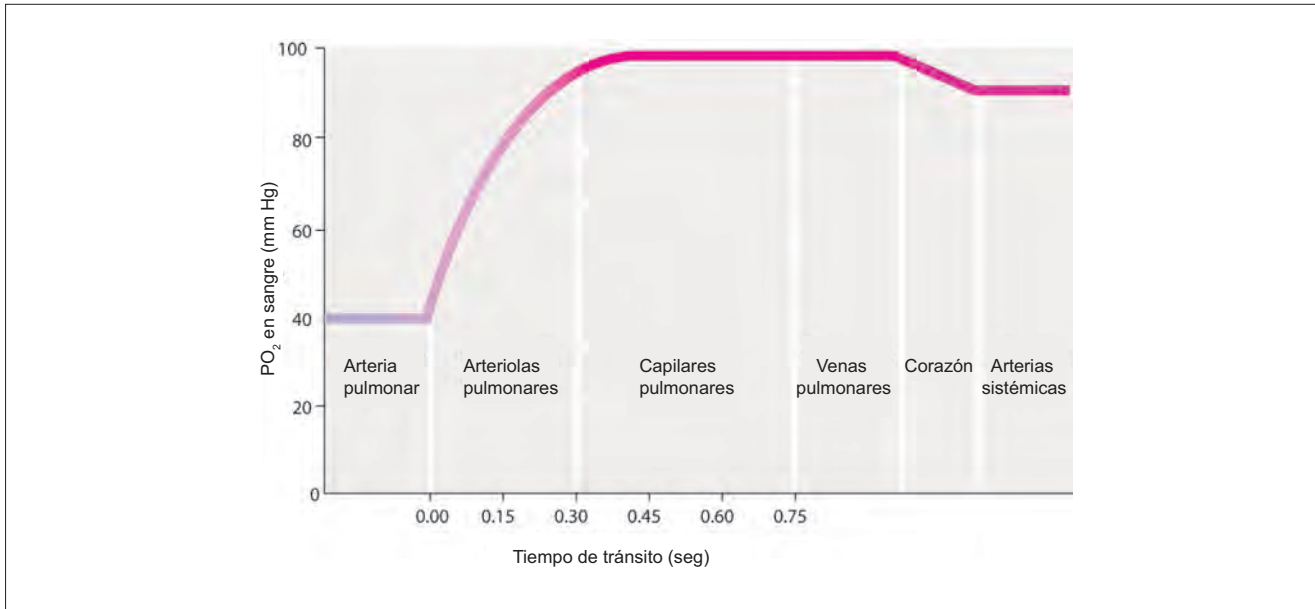


Figura 47-7. Evolución temporal del equilibrio gaseoso en los capilares pulmonares. Obsérvese que el oxígeno sólo requiere ~0.3 seg para equilibrarse por completo con la sangre pulmonar, no obstante permanece en los capilares pulmonares durante 0.75 seg.

la velocidad de flujo sanguíneo también lo es. Constituye un problema si la difusión se encuentra limitada por alguna patología (como ocurre en la neumonía).

En contraste, el monóxido de carbono, que no alcanza el equilibrio en 0.75 seg, presenta un transporte limitado por la difusión: el transporte a través de la membrana respiratoria sólo se incrementa si la velocidad de difusión lo hace.

Capacidad de difusión pulmonar

El volumen (V) de un gas que difunde a través de la membrana respiratoria guarda proporciones: directa con el gradiente de presión parcial, ΔP , a través de la membrana respiratoria, 2) directa con la duración (t) de la difusión, 3) directa con el área de superficie (A) de la membrana respiratoria, 4) directa con la solubilidad (S_{gas}) del gas en la membrana respiratoria, 5) inversa con el grosor (d) de la membrana respiratoria, y 6) inversa con la raíz cuadrada del

$$V \propto \frac{\Delta P \times t \times A \times S_{\text{gas}}}{d \times \sqrt{W_{\text{gas}}}} \quad (47.7)$$

$$V = K \times \frac{\Delta P \times t \times A \times S_{\text{gas}}}{d \times \sqrt{W_{\text{gas}}}} \quad (47.8)$$

peso molecular del gas (W_{gas}).

donde K es la constante de proporción. La fórmula puede

$$V = \Delta P \times t \times D_L \quad (47.9)$$

reducirse a:

donde D_L es la capacidad de **difusión** de la membrana res-

$$D_L = K \times \frac{A \times S_{\text{gas}}}{d \times \sqrt{W_{\text{gas}}}} \quad (47.10)$$

piratoria, que se calcula a partir de la fórmula:

La ecuación 47-9 define la capacidad de difusión, puesto que D_L equivale a V cuando t y ΔP tienen un valor de 1. Así, la capacidad de difusión del pulmón para un gas determinado se define como el volumen del mismo que puede difundir a través de la membrana respiratoria en 1 min, cuando el gradiente de presión es de 1 mm Hg. La fórmula para D_L

$$D_L = K \times \frac{A}{d} \times \text{coeficiente de difusión} \quad (47.11)$$

se puede simplificar como:

$$\text{Coeficiente de difusión} = \frac{S_{\text{gas}}}{\sqrt{W_{\text{gas}}}} \quad (47.12)$$

donde:

Puede observarse que el coeficiente de difusión depende del todo de las características del gas. Los coeficientes de difusión del O_2 y CO_2 se encuentran en proporción 1:20. Por otra parte, la capacidad de difusión depende no sólo de las características del gas sino también del área y grosor de la membrana respiratoria. La capacidad de difusión del O_2 es de 20 mL/min/mm Hg; la capacidad de difusión del CO_2 es de 400 mL/min/mm Hg. La capacidad de difusión del O_2 se incrementa durante el ejercicio, y se restringe en forma intensa en el enfisema y neumatías intersticiales.

Cuantificación de la capacidad de difusión del O_2 . A par-

$$V = \Delta P \times t \times D_L \quad (47.13)$$

tir de la ecuación 47-3, se tiene que:

$$D_L = \frac{V/t}{\Delta P} \quad (47.14)$$

o Para un gas que difunde a partir del alveolo hacia la sangre,

$$D_L = \frac{\text{incremento del contenido del gas en la sangre pulmonar en 1 min}}{\text{presión parcial del gas en el aire alveolar} - \text{presión parcial del gas en la sangre capilar pulmonar}} \quad (47.15)$$

es posible escribir la fórmula como:

La capacidad de difusión del O_2 rara vez se cuantifica en forma directa. Por el contrario, se infiere a partir de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (CO), que es más fácil de medir. Existen dos razones para esto: 1) la difusión del O_2 a través de la membrana respiratoria se encuentra limitada por el flujo, y por tanto la cuantificación de la cantidad de O_2 que se transfiere hacia la sangre subestima la capacidad de difusión real. Por otra parte, la difusión del CO se encuentra limitada por la difusión, y la cantidad de ese gas que se transfiere a la sangre constituye una estimación adecuada de la capacidad de difusión. 2) El CO cuenta con la ventaja adicional de que una vez que se encuentra en la sangre reacciona con la hemoglobina, para formar carboxihemoglobina. De esta manera, ejerce una presión parcial casi nula en la sangre capilar pulmonar, de manera que

$$D_L = \frac{\text{incremento del contenido del gas en la sangre pulmonar en 1 min}}{\text{Presión parcial de CO en el aire alveolar}} \quad (47.16)$$

la ecuación 47-15 se reduce a:

La capacidad de difusión del CO que se cuantifica durante el reposo es de ~ 17 mL/min/mm Hg. Puesto que el coeficiente de difusión del O_2 es 1.23 veces mayor que el del

$$D_L \text{ del } O_2 = 17 \times 1.2 = 20 \text{ mL/min/mm Hg}$$

CO,

Capacidad de difusión durante el ejercicio. La D_L se incrementa cerca de tres veces durante el ejercicio por efecto de la abertura de capilares inactivos, lo que permite un incremento del área total de la membrana respiratoria.

Velocidad de difusión durante el ejercicio. La velocidad de difusión (V/t) es el producto de la capacidad de difusión (D_L) por el gradiente de presión (ΔP) de los gases entre los alveolos y la sangre venosa pulmonar. Esto resulta evidente a partir de la ecuación 47-14, que puede reformularse

$$V/t = D_L \times \Delta P \quad (47.17)$$

como:

Durante el ejercicio existe un incremento del ΔP de los gases entre los alveolos y la sangre venosa pulmonar. De ahí que durante esa actividad el incremento de la velocidad de difusión (V/t) de los gases sea más marcado que el aumento de la D_L .

Volumen de la difusión de gases durante el ejercicio. En referencia a la ecuación 47-3, resulta evidente que el volumen total de gas que se difunde (V) depende del tiempo (t) que permanece la sangre en los capilares pulmonares. Durante el ejercicio, la sangre sólo permanece 0.3 seg en los capilares pulmonares. Durante el reposo, si bien la sangre permanece ahí durante un tiempo mayor (0.75 seg), la difusión gaseosa se completa en sólo 0.3 seg. De ahí que el factor tiempo no reduzca la difusión de gases durante el ejercicio.

Resumen

- La ventilación alveolar es el volumen de aire que ingresa cada minuto al espacio alveolar, donde ocurre el intercambio gaseoso. Corresponde a la ventilación por minuto menos la ventilación del espacio muerto.
- El espacio alveolar recibe irrigación de la sangre de la arteria pulmonar.
- En un individuo en posición erecta, tanto la ventilación como la perfusión alveolares muestran heterogeneidad entre la región superior e inferior de los pulmones, debido a los efectos de la gravedad sobre los pulmones.
- El intercambio gaseoso (O_2 que se desplaza partir del aire que contienen los alveolos hacia la sangre pulmonar, y CO_2 que pasa de la sangre hacia el aire alveolar) sólo ocurre mediante difusión pasiva, en el sentido de un gradiente de presión parcial.
- La capacidad de difusión de los pulmones constituye una medida del efecto que tienen sobre el transporte de gases el área de superficie, el grosor de la barrera para la difusión y las propiedades de los tejidos.

Aplicación del conocimiento

47-1. La Srita. Eng presenta aumento de la frecuencia respiratoria (taquipnea). ¿Qué efecto tendrá esto sobre su volumen corriente? Explique su predicción.

47-2. La Srita. Eng muestra disminución intensa de la PaO_2 , pero su $PaCO_2$ es en esencia normal. ¿Cuál es la única condición a la que puede deberse este tipo de trastorno en el sistema respiratorio? Explique su respuesta.

48 Transporte de gases

Transporte de oxígeno en la sangre

El oxígeno (O₂) se transporta en la sangre de dos maneras: unido a la hemoglobina, como oxihemoglobina, y en solución en el plasma. El volumen de O₂ que se disuelve en plasma tiene proporción directa con la presión parcial de oxígeno (PO₂, que se expresa en mililitros por decilitro de sangre) (figura 48-1A). Se obtiene mediante la fórmula:

$$\text{Volumen de O}_2 \text{ disuelto} = 0.003 \times \text{PO}_2 \quad (48.1)$$

La cantidad de O₂ que se transporta en el plasma es de ~1.5% del volumen total que se transporta. Sin embargo, no existe un límite en cuanto a la cantidad de O₂ que pueda transportar el plasma, ya que la PO₂ es bastante alta. Esto constituye una ventaja específica respecto del transporte de O₂ en forma de oxihemoglobina, que se encuentra limitado por la disponibilidad de hemoglobina. Los terapeutas aprovechan la disolución del O₂ a una PO₂ alta (oxígeno hiperbárico) para oxigenar los tejidos cuando la hemoglobina se desnaturaliza en caso de envenenamiento por monóxido de carbono (CO).

La mayor parte del oxígeno en la sangre de ordinario se transporta como oxihemoglobina (el mecanismo de la oxigenación de la hemoglobina se analiza en el capítulo 22). Su única desventaja es que existe un techo para la cantidad de oxígeno que puede transportarse. Cuando existe una saturación a 100%, 1 g de hemoglobina puede portar un máximo de 1.34 mL de oxígeno. La cantidad es de hecho más alta (1.39 mL) cuando se trata de hemoglobina tipo A pura. Sin embargo, en

condiciones normales algunos sitios de unión a O₂ no se encuentran disponibles, de manera que el valor que se cuantifica en la clínica es más bajo que este límite teórico.

Modelos generales: flujo

El oxígeno se difunde (fluye) desde los alveolos hasta la sangre de los capilares pulmonares, siguiendo un gradiente de presión parcial. La velocidad de flujo depende de la magnitud del gradiente y de las propiedades de la barrera para la difusión. Los cambios en cualquiera de estos elementos afectan el transporte de oxígeno en la sangre.

Curva de disociación del oxígeno

La cantidad de oxihemoglobina que se forma es proporcional a la PO₂. Cuando se grafica la cantidad de oxihemoglobina contra la PO₂ de la sangre, se obtiene la curva de disociación del oxígeno (figura 48-1B). El trazo no corresponde a una recta (como en el caso del O₂ disuelto), sino que tiene una configuración sigmoidea.

Si la PO₂ arterial y venosa se conocen, la cantidad de O₂ que porta la hemoglobina en la sangre arterial o venosa se puede identificar a partir de la curva de disociación del O₂. La cantidad de oxihemoglobina se expresa muchas veces como porcentaje de saturación: el porcentaje de sitios de unión al oxígeno disponibles totales en la hemoglobina que se encuentran en realidad ocupados por el O₂.

La cantidad de O₂ que se encuentra unida a la hemoglobina y disuelta en el plasma de la sangre arterial y venosa se detalla en el cuadro 48-1.

Coefficiente de consumo de O₂. Como se muestra en el cuadro 48-2, los 5 L de sangre que portan 990 mL de O₂ entregan 230 mL de oxígeno a los tejidos cada minuto. Así, sólo ~25% [(230 ÷ 990) × 100] del O₂ que lleva la sangre arterial se libera en los tejidos. Esta fracción se denomina **coeficiente de consumo**.

El coeficiente se incrementa durante el ejercicio. En el ejercicio intenso, aumenta 65% o más. Las causas de este incremento son tres: 1) el ejercicio genera vasodilatación metabólica en los lechos capilares del músculo, lo que incrementa el área de superficie de intercambio y también reduce la velocidad del flujo de la sangre, y permite que la PO₂ se equilibre entre la sangre y los tejidos en forma completa. 2) El gradiente de PO₂ entre la sangre arterial y tejidos se hace muy intenso, y el PO₂ tisular se reduce hasta casi un valor de cero. 3) La curva de disociación del O₂ se desplaza hacia la derecha en los tejidos (véase más adelante).

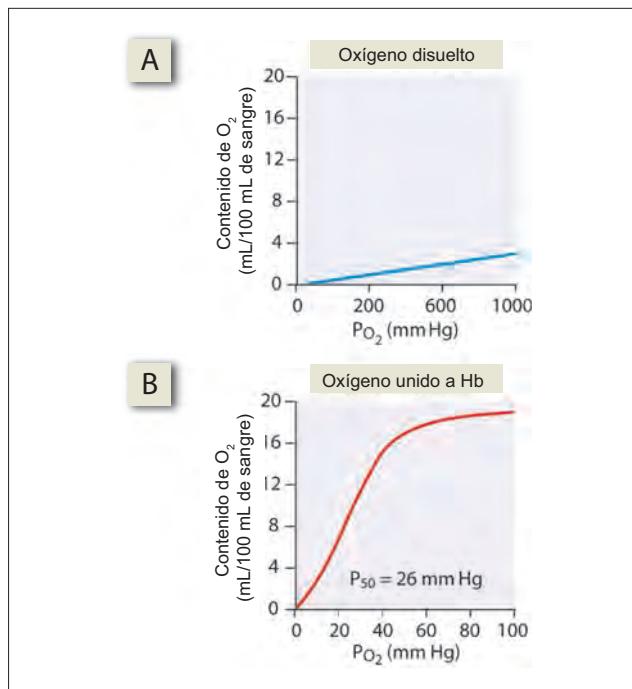


Figura 48-1. Características del transporte de oxígeno (O₂) que se encuentra A) disuelto en el plasma y B) unido a la hemoglobina (Hb). Obsérvese la diferencia en la escala de los ejes X; la cantidad de oxígeno unido a la hemoglobina es mucho mayor a cualquier presión parcial de oxígeno que el volumen que puede transportarse en solución.

Cuadro 48-1 Contenido de oxígeno (O₂) en 100 mL de sangre con concentración de hemoglobina de 15 g/dL

	Sangre arterial (PO ₂ = 95 mm Hg)	Sangre venosa (PO ₂ = 40 mm Hg)
Unido a la hemoglobina	19.5 mL	15.08 mL
Disuelto	0.29 mL (= 95 × 0.003)	0.12 mL (= 40 × 0.003)
Total	19.8 mL	15.2 mL

PO₂, presión parcial de oxígeno.

Cuadro 48-2. Entrega de oxígeno (O₂) a los tejidos

	Contenido arterial	Contenido venoso	Entrega
O ₂ que se transporta en 100 mL de sangre	19.8	15.2	4.6 mL
O ₂ que se transporta en 5 L de sangre	990 mL (19.8 x 50)	760 mL (15.2 x 50)	230 mL (990 - 760)

Desviaciones de la curva de disociación del O₂. Existen varios factores que modifican la afinidad de la hemoglobina por el O₂, y por ello desvían la curva de disociación del O₂ hacia la izquierda o derecha (figura 48-2). Estas desviaciones modifican la cantidad de O₂ que se capta en los pulmones y se lleva a los tejidos. Una forma conveniente de expresar el grado de desviación a la derecha o izquierda es la P₅₀, que corresponde a la PO₂ a la cual la hemoglobina presenta saturación de 50%. Es más alta cuando existe desviación a la derecha, y más baja cuando la desviación es a la izquierda. Así, la P₅₀ normal de la hemoglobina del adulto es de 26 mm Hg, en tanto la de la hemoglobina fetal, que presenta desviación a la izquierda, es de 20 mm Hg.

Una **desviación hacia la derecha** se produce por factores que reducen la afinidad de la hemoglobina por el O₂. A una PO₂ determinada, la saturación de oxígeno de la hemoglobina con desviación a la derecha es un poco menor que la que corresponde la curva normal. Una desviación a la derecha representaría una desventaja en los pulmones, puesto que la sangre podría captar menos oxígeno. Sin embargo, esto resulta una ventaja en los tejidos, toda vez que la sangre puede descargar más oxígeno. De ordinario, la ventaja supera la desventaja, y la cantidad de O₂ que se entrega a los tejidos mejora cuando existe una desviación a la derecha.

El organismo explota esta ventaja en la hipoxia leve o moderada: en la hipoxia, la curva de disociación del O₂ se desplaza de forma automática hacia la derecha por las razones que se explican más adelante. Sin embargo, esta desviación a la derecha resulta una desventaja cuando la hipoxia es grave y la PO₂ sólo alcanza 40 mm Hg o menos. De esta manera, al tiempo que se avanza hacia altitudes mayores, donde la PO₂ disminuye de manera progresiva, la desviación a la derecha resulta benéfica sólo hasta cierto punto. A partir de entonces, constituye una desventaja.

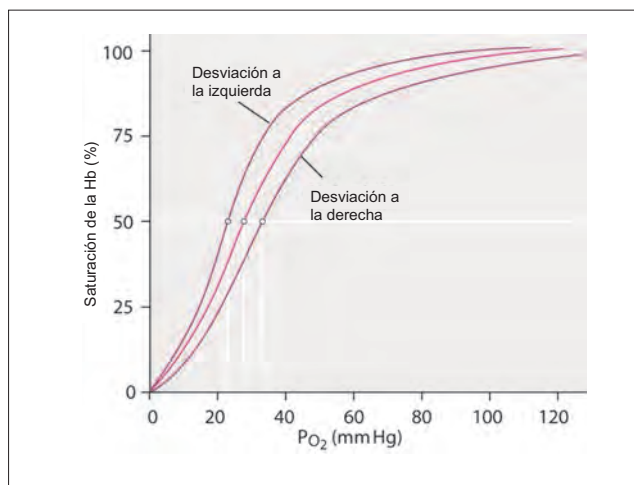


Figura 48-2. Desviaciones de la curva de disociación del oxígeno. También se muestran los valores P₅₀ (la presión parcial de oxígeno a la cual la hemoglobina presenta saturación de 50%) de las tres curvas.

Los factores que producen la desviación a la derecha son una PCO₂ alta (el efecto Bohr), el pH ácido, la elevación de la temperatura y el aumento de la concentración eritrocitaria de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). La causa de la desviación se analiza en el capítulo 22. La hipoxia aumenta la concentración de 2,3-DPG al inhibir al ciclo de Krebs. Las hormonas tiroideas, las del crecimiento y andrógenos, aumentan la concentración de 2,3-DPG en los eritrocitos.

Una **desviación a la izquierda** se debe a factores que aumentan la afinidad de la hemoglobina por el O₂. A una PO₂ determinada, la saturación de oxígeno de una hemoglobina con desviación a la izquierda es un tanto mayor que la correspondiente a la curva normal. Una desviación a la izquierda resulta una ventaja en los pulmones, puesto que la sangre puede captar más oxígeno. Sin embargo, resulta una desventaja en los tejidos, debido a que la sangre puede descargar menos oxígeno. De ordinario, la desventaja se sobrepone a la ventaja, y la cantidad de O₂ que se entrega a los tejidos se reduce con la desviación a la izquierda. Sin embargo, este tipo de desviación constituye una ventaja cuando existe hipoxia intensa, cuando la PO₂ arterial es de 40 mm Hg o menos. Una PO₂ arterial así de baja resulta normal en el feto *in utero*. El aporte tisular de O₂ a los tejidos sigue siendo adecuado en el feto, puesto que la hemoglobina fetal tiene una curva de disociación del O₂ con desviación marcada a la izquierda.

Los factores que producen una desviación a la izquierda son la PCO₂ baja y el pH alto, la disminución de la temperatura y la caída de la concentración del 2,3-DPG en los eritrocitos. La hemoglobina fetal presenta desviación a la izquierda ya que cuenta con una afinidad baja por el DPG.

Efecto de la acidosis aguda y crónica. Si bien la acidosis desplaza la curva de disociación del O₂ a la derecha, la acidosis crónica disminuye la concentración de 2,3-DPG en los eritrocitos al inhibir la glucólisis, y con ello tiende a desviar la curva de disociación hacia la izquierda. De esta manera, los cambios crónicos del pH por lo general no desplazan la curva de disociación en algún sentido. Este conocimiento tiene importancia en la cetoacidosis diabética. Una corrección extrema de la acidosis en los pacientes puede eliminar la oposición al efecto de la disminución del contenido de 2,3-DPG en los eritrocitos sobre la curva de disociación del O₂ de la hemoglobina, lo que la desplazaría hacia la izquierda y causaría hipoxia. La acidosis debe corregirse de esa forma con lentitud, para permitir la recuperación de las concentraciones de 2,3-DPG en los eritrocitos.

Efecto del ejercicio. Durante la ejercitación se presenta una desviación a la izquierda de la curva de disociación del O₂ en los pulmones, pero una desviación a la derecha en los tejidos. Así la captación de O₂ se facilita en los pulmones, en tanto su aporte se facilita en los tejidos. El desplazamiento a la derecha en los tejidos se debe a la PCO₂ local, temperatura y concentración de hidrogeniones (H⁺) en los músculos en ejercitación. Por el contrario, la desviación a la derecha en los pulmones se debe a una PCO₂ baja, temperatura y concentración de H⁺ en el intersticio alveolar.

Transporte de oxígeno en los tejidos

La **mioglobina** se encuentra en las fibras rojas del músculo que participan en las contracciones lentas y sostenidas, al igual que en el músculo esquelético con función postural. Estos músculos cuentan con una PO₂ baja en ellos, por efecto de la contracción sostenida que comprime los capilares y compromete su irrigación sanguínea. El papel de la mioglobina es unirse al O₂ cuando existe una PO₂ muy baja, y liberarlo cuando existe una PO₂ aún menor. La mioglobina es un pigmento que contiene hierro y es semejante a la hemoglobina, excepto porque sólo tiene una cadena polipeptídica en vez de cuatro. En consecuencia, no muestra una curva de disociación sigmoidea del O₂, como ocurre

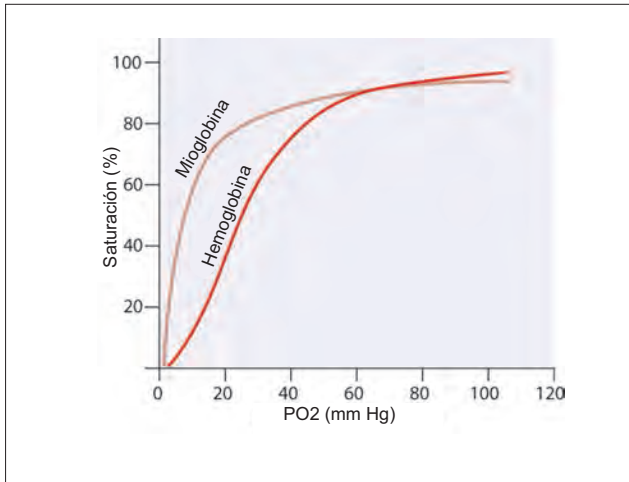


Figura 48-3. Curva de disociación de oxígeno de la mioglobina, que está desviada a la izquierda en comparación con la curva correspondiente de la hemoglobina.

con la hemoglobina. Su curva de disociación del O_2 tiene configuración de hipérbola rectangular, y muestra una desviación marcada a la izquierda en comparación con la hemoglobina (figura 48-3). Esto la hace en especial apta para captar el O_2 ante una PO_2 baja. La mioglobina no muestra el efecto Bohr, que de estar presente le impediría cumplir su propósito central.

Trasporte de dióxido de carbono en la sangre

El transporte de CO_2 en la sangre ocurre en tres formas: como bicarbonato, como compuestos carbamino de la hemoglobina y las proteínas del plasma, y como CO_2 disuelto. Cada 100 mL de sangre venosa portan 53 mL de CO_2 ; el mismo volumen de sangre arterial porta 49 mL de CO_2 . Así, 100 mL de sangre retiran 4 mL de CO_2 (53 a 49 mL) de los tejidos. De esta manera, 5 L de sangre transportan 200 mL de CO_2 a partir de los tejidos, cada minuto.

Modelos generales: flujo

El dióxido de carbono se difunde (fluye) desde la sangre hasta los alveolos, siguiendo un gradiente de presión parcial. El mecanismo es idéntico al del desplazamiento del oxígeno hacia la sangre, no obstante es evidente que la dirección del flujo es distinta.

Al igual que el bicarbonato del plasma, los eritrocitos contienen a la enzima anhidrasa carbónica, que cataliza la reacción $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$ (figura 48-4). Así, cuando el CO_2 se difunde hacia el eritrocito, presenta una reacción química con el agua para generar ion bicarbonato (HCO_3^-) e iones hidrógeno (H^+). La hemoglobina capta los iones H^+ , y constituye así un amortiguador excelente. Esto permite que la reacción proceda hacia adelante (a la derecha). Los iones bicarbonato que se generan se difunden hacia el plasma en intercambio por iones de cloro (Cl^-), que se difunden en forma simultánea hacia el interior de los eritrocitos. El desplazamiento de los iones Cl^- hacia los eritrocitos se denomina desplazamiento del cloro. Los eventos previos desencadenan un aumento discreto del número total de iones al interior del eritrocito, y el agua ingresa a éste para mantener el equilibrio osmótico. Los eritrocitos que aportan CO_2 en forma de bicarbonato son así un poco

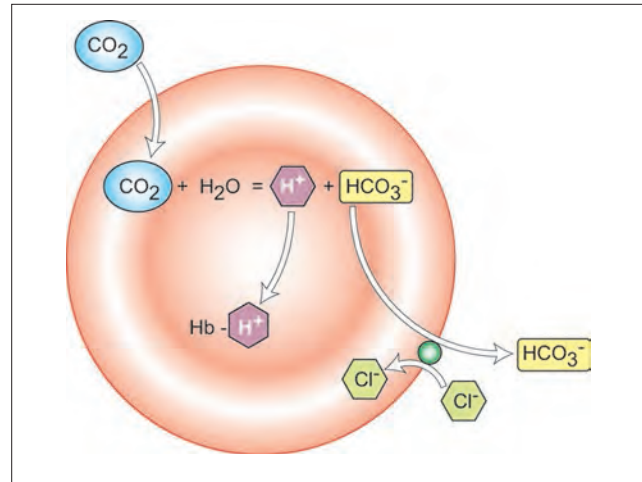
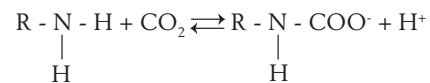


Figura 48-4. Formación de bicarbonato en el eritrocito y desplazamiento del cloro.

más grandes de lo normal. Esto se manifiesta en el volumen un poco más alto (~3%) de los paquetes eritrocitarios de sangre venosa.

Carbaminohemoglobina. El CO_2 se une a la hemoglobina para constituir carbaminohemoglobina. Los compuestos carbamino se forman también con las proteínas plasmáticas.

La sangre se satura con carbaminohemoglobina cuando la PCO_2 es de 10 mm Hg. Con una PCO_2 más alta, la mayor parte del CO_2 se transporta en bicarbonatos, y los H^+ que se generan en el proceso bloquean a los grupos NH_2 de la hemoglobina, que resultan esenciales para la formación de la carbaminohemoglobina.



El volumen de CO_2 disuelto es proporcional a la PCO_2 . Corresponde a ~6% del volumen total del CO_2 que porta la sangre (cuadro 48-3).

Curva de disociación del dióxido de carbono

Al igual que lo que ocurre con el O_2 , la curva de disociación del CO_2 puede obtenerse al graficar el contenido de CO_2 de la hemoglobina contra la PCO_2 (figura 48-5).

Desviaciones de la curva de disociación del CO_2 . 1) El oxígeno desplaza la curva a la derecha, lo que implica que la oxihemoglobina tiene una capacidad menor de unión al CO_2 . El fenómeno se denomina efecto CDH (Christiansen, Douglas y Haldane), o sólo efecto Haldane (figura 48-5). El efecto Haldane se debe a que, en comparación con la hemo-

Cuadro 48-3. Contenido de dióxido de carbono (CO_2) en 100 mL de sangre

	Sangre arterial (mL)	% de CO_2 arterial total	Sangre venosa (mL)	% de CO_2 venoso total
CO_2 presente como:				
CO_2 Disuelto	2.6	5	3.0	6
Bicarbonatos	43.8	90	46.3	88
Carbaminohemoglobina	2.6	5	3.4	6
CO_2 total	49.0	100	52.7	100

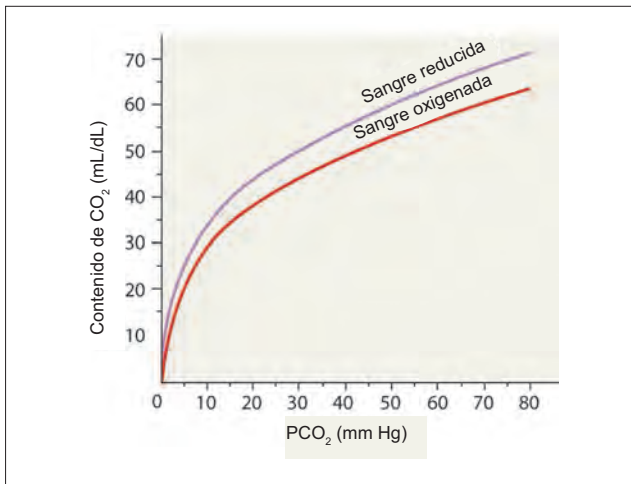


Figura 48-5. Curva de disociación del dióxido de carbono y efecto Haldane.

globina, la oxihemoglobina tiene una afinidad más baja por el CO_2 e H^+ . 2) El 2,3-DPG desplaza la curva hacia la derecha, en especial la de la sangre reducida. La desviación se debe a que tanto el 2,3-DPG como el CO_2 se unen a los grupos $\text{NH}_2\text{-}\alpha$ (valina) de las cadenas polipeptídicas de la hemoglobina.

Transferencia de gases

La figura 48-6 presenta un resumen conveniente en cuanto a las presiones parciales y contenido de gases sanguíneos en los pulmones, compartimiento arterial, tejidos y compartimiento venoso.

Transferencia de gases en la placenta

Doble efecto Bohr. En la placenta, el intercambio gaseoso ocurre de manera directa entre dos torrentes sanguíneos distintos:

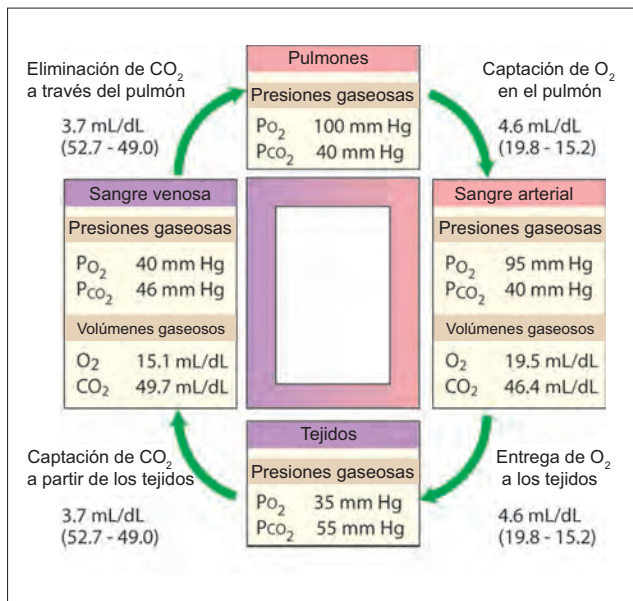


Figura 48-6. Resumen de las presiones parciales y los volúmenes de oxígeno y dióxido de carbono en los pulmones, sangre arterial, tejidos y sangre venosa.

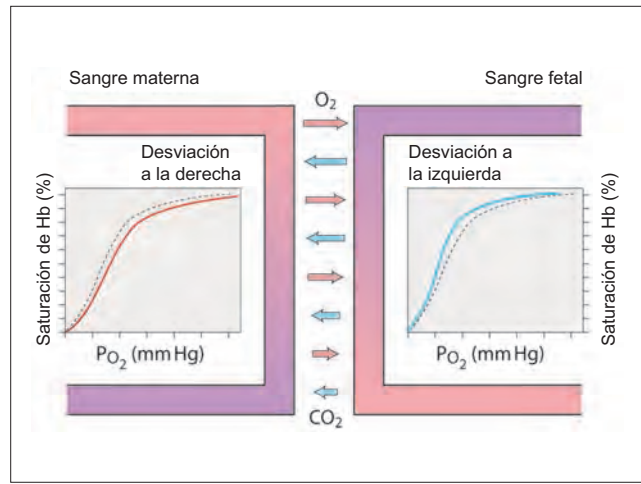


Figura 48-7. Doble efecto Bohr sobre la transferencia de gases en la placenta.

el materno y fetal. Esto determina una situación en la cual se duplican los beneficios del efecto Bohr (figura 48-7): 1) el CO_2 que se libera de la sangre fetal desplaza la curva de disociación del O_2 de la sangre materna hacia la derecha. 2) La reducción de la PCO_2 de la sangre fetal desplaza su propia curva de disociación del O_2 a la izquierda. De esta manera, ocurre un incremento simultáneo de la entrega de O_2 a partir de la sangre materna y de la captación de O_2 en la sangre fetal. Esto se conoce como doble efecto Bohr.

Resumen

- El oxígeno se transporta en la sangre como gas disuelto (volumen bajo) y unido a la hemoglobina (forma principal de transporte).
- La unión del oxígeno a la hemoglobina es una función sigmoidea de la presión parcial de oxígeno.
- La curva de disociación de la oxihemoglobina se desvía hacia la derecha o izquierda por efecto de distintos factores fisiológicos.
- El dióxido de carbono se transporta en la sangre en solución, como compuestos carbamino, y de manera predominante como iones bicarbonato.
- La curva de disociación del CO_2 se desplaza por el efecto Haldane.

Aplicación del conocimiento

48-1. Calcule el valor del contenido total de oxígeno de la Srita. Eng cuando ingresa al servicio de urgencias.

48-2. La Srita. Eng presenta un valor de presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO_2) con reducción significativa (desde un valor normal de 100 mm Hg hasta uno bajo, de 66 mm Hg), no obstante su saturación de hemoglobina sólo muestra reducción discreta (desde un valor normal de 98 a 99%, a 91.5%). Explique el mecanismo que genera esta discrepancia.

49 Control nervioso del ritmo respiratorio

Ritmo respiratorio central

Centros respiratorios

Las dos áreas principales del tallo encefálico que participan en el control de la respiración son las neuronas del grupo respiratorio dorsal (GRD), que se ubican en la parte posterior de la médula oblonga, y las neuronas del grupo respiratorio ventral (GRV) que se ubican en un punto intermedio entre las superficies posterior y anterior del bulbo raquídeo (figura 49-1).

Modelos generales: comunicaciones

La respiración recibe el control de la información nerviosa que proviene del sistema nervioso central y se dirige a los músculos respiratorios. Se trata de otro ejemplo sobre la importancia que revisten los mecanismos de comunicación entre células.

Las **neuronas del grupo respiratorio dorsal** incluyen en especial al núcleo ventrolateral del tracto solitario, que desempeña tanto funciones sensitivas como motoras. El GRD contiene neuronas motoras superiores que descienden para terminar en las neuronas motoras espinales que inervan a los músculos principales para la inspiración: el diafragma e intercostales. Las fibras sensitivas que provienen

de los quimiorreceptores periféricos (véase capítulo 50) y los mecanorreceptores pulmonares (véase más adelante) que llegan al tallo encefálico a través de los nervios glossofaríngeo y vago, también terminan en el GRD, donde modulan la respiración. En el GRD se encuentran interneuronas cortas, que lo conectan con el GRV.

Las **neuronas del grupo respiratorio ventral (GRV)** se extienden a todo lo largo del bulbo raquídeo. Se subdividen en tres regiones, caudal, intermedia y rostral, que contienen tanto neuronas que controlan la inspiración y espiración. La **región caudal** del GRV contiene las neuronas motoras superiores, que descienden para terminar en las neuronas motoras espinales que inervan a los músculos respiratorios accesorios: los intercostales internos y músculos abdominales. La **región intermedia** del GRV contiene 1) al complejo prebotzinger, que quizá sea el centro que genera el ritmo respiratorio; 2) neuronas motoras superiores que descienden hacia las neuronas motoras espinales para inervar los músculos accesorios que participan en la inspiración; y 3) neuronas motoras inferiores, que salen del tallo encefálico a través del nervio vago para inervar en forma directa a los músculos de la faringe, laringe y vías aéreas superiores, y participan en la dilatación de las vías respiratorias superiores durante la inspiración. La **región rostral** del GRV comprende el complejo de Botzinger o núcleo retrofacial. Éste participa sobretudo en el control de la actividad espiratoria de la región caudal del GRV.

Generación del ritmo respiratorio

Una de las cuestiones básicas que sigue sin responderse es cuál es el sitio en que se genera el patrón respiratorio. Algunos piensan que se encuentra limitado a un solo centro en el tallo encefálico (el modelo de sitio restringido) y consideran que corresponde al complejo prebotzinger. Otros que existen centros múltiples, y que cada uno tiene capacidad para producir un ritmo respiratorio característico (modelo del oscilador distribuido), que funcionan como respaldo cuando otros fallan. Quienes respaldan este modelo hacen referencia a una analogía con los marcapasos del corazón, cada uno de los cuales es capaz de hacerse cargo de la función de generación del ritmo en ese órgano. Otros más consideran que la producción del patrón respiratorio deriva de la interacción de centros numerosos, y que ninguno puede generar de manera independiente el ritmo respiratorio característico (modelo de la propiedad emergente). A continuación se analiza un modelo simple de propiedad emergente para el ritmo respiratorio.

El **modelo de propiedad emergente** asume que el ritmo respiratorio se genera por la actividad coordinada de tres tipos de neuronas medulares: neuronas con actividad inspiratoria central (AIC), neuronas con actividad de interruptor inspiratorio (AII) y neuronas que actúan a manera de integrador (figura 49-2). Las neuronas AIC disparan con una frecuencia en incremento constante, un patrón de descarga que se denomina rampa inspiratoria. El disparo de las neuronas AIC tiene dos efectos: 1) dirige a la reserva de neuronas motoras responsables de los movimientos para la inspiración. De esta manera, al tiempo que se incrementa la frecuencia de disparo, el volumen corriente también lo hace. 2) Las neuronas AIC despolarizan a las neuronas integradoras.

Las neuronas AII son responsables de poner fin a la rampa inspiratoria. Descargan cuando las neuronas integradoras se despolarizan hasta un nivel umbral. De acuerdo

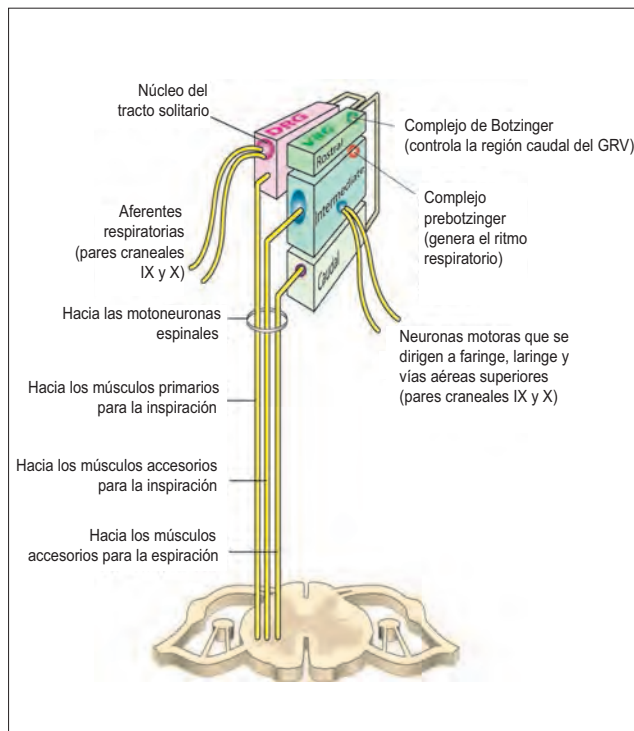


Figura 49-1. Organización de las neuronas respiratorias centrales y sus impulsos de salida motores hacia la médula espinal, que se muestran en forma esquemática. GRD, grupo respiratorio dorsal de neuronas; GRV, grupo respiratorio ventral de neuronas.

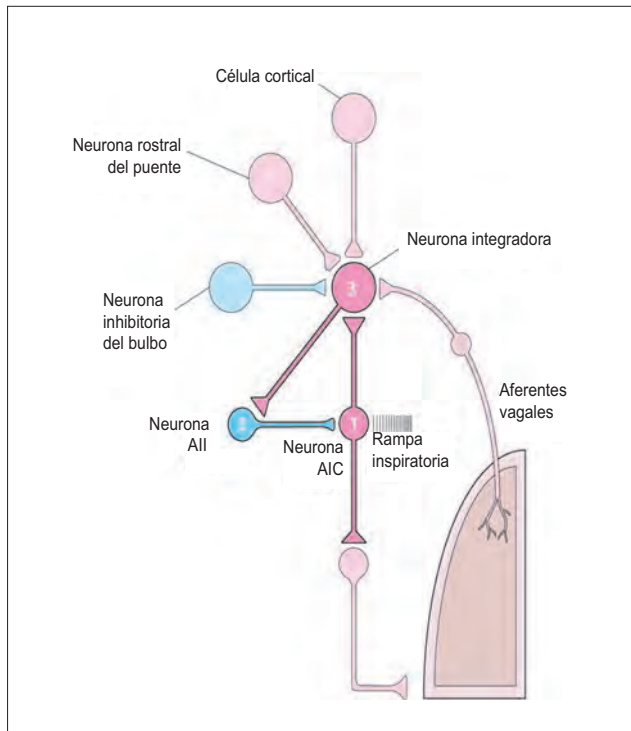


Figura 49-2. Modelo simple de la propiedad emergente del ritmo respiratorio. El circuito básico consiste en tres neuronas: 1) neurona de actividad inspiratoria central (AIC), 2) neurona actividad de interruptor inspiratorio (AII), y 3) neurona integradora. La velocidad de descarga de la neurona AIC se incrementa con el tiempo y se denomina rampa inspiratoria. Distintos impulsos de entrada hacia la neurona integradora modulan el ritmo respiratorio. Si todos los impulsos excitatorios de entrada (de manera independiente a los de la AIC) se eliminan, se genera la respiración apneústica. Si se elimina alguno de los dos impulsos excitatorios, la respiración se vuelve profunda y lenta.

con esto, las neuronas AIC inducen el disparo de las AII en forma indirecta, por mediación del integrador, con lo que limitan a sus propias descargas. Esto constituye un circuito básico para la generación del ritmo respiratorio.

El integrador recibe impulsos adicionales de excitación e inhibición. Las tres fuentes principales de impulsos excitatorios hacia el integrador son la corteza del encéfalo, el núcleo parabraquial medial (NPBM) en la región rostral del puente (que antes se denominaba centro neumotáxico) y las aferentes vagales que derivan de los receptores de estiramiento de los pulmones. Las fuentes de impulsos inhibitorios incluyen un grupo de células del bulbo que se denominaban centro apneústico.

En presencia de impulsos excitatorios, el integrador se despolariza con rapidez hasta el nivel umbral e induce el disparo de las AII, lo que tiene como resultado la terminación temprana de la rampa inspiratoria. De ahí que la inspiración se acorte y el volumen corriente disminuya. En contraste, en ausencia de estos impulsos excitatorios, y presencia de impulsos inhibitorios o cuando coinciden ambas situaciones, el integrador requiere más tiempo para despolarizarse hasta el nivel umbral, y la rampa inspiratoria persiste durante ese periodo. Así, la inspiración se prolonga y el volumen corriente aumenta.

Respiración apneústica. El término apneusis significa inspiración sostenida, en tanto respiración apneústica hace referencia a periodos de apneusis que se interrumpen por espiraciones breves. Como se mencionó, el cen-

tro apneústico inhibe a las neuronas integradoras y con ello retrasa el inicio de la espiración. De esta manera, la estimulación del centro apneústico genera respiración apneústica. La respiración apneústica puede presentarse incluso sin la estimulación del centro apneústico. De ordinario, las aferentes vagales que derivan de los receptores de estiramiento de los pulmones no disparan durante la respiración lenta: comienzan a hacerlo sólo una vez que el volumen corriente excede 800 mL. Así, en el modelo simplificado que se presenta, sólo existen dos impulsos excitatorios que se dirigen al integrador, además de los que derivan de las neuronas AIC. Sin embargo, si falta uno de los dos impulsos excitatorios, el volumen corriente aumenta y las aferentes del vago comienzan a disparar, lo que provee un impulso excitatorio adicional. El número total de impulsos excitatorios sigue siendo dos, y la respiración no se modifica en grado significativo. Esto se observa en sujetos normales durante la anestesia, cuando se abole el impulso excitatorio cortical. Sin embargo, si se abolen dos de los impulsos excitatorios, la respiración se vuelve profunda y lenta. Esto ocurre cuando el nervio vago se secciona en un perro anestesiado: la anestesia reduce al mínimo el impulso excitatorio cortical, en tanto la vagotomía elimina los impulsos excitatorios que derivan de los receptores de estiramiento pulmonar. Otro ejemplo corresponde a la sección experimental de la región media del puente en el perro. El corte elimina los impulsos excitatorios que descienden a partir del NPBM y también de la corteza. En esta fase, el volumen corriente excede 800 mL, y las aferentes vagales comienzan a disparar, lo que genera impulsos excitatorios adicionales hacia el integrador. Si también se secciona el vago, con lo que se eliminan todos los impulsos excitatorios que provienen del integrador, la respiración se vuelve apneústica.

La explicación clásica de la respiración apneústica (figura 49-3) es distinta. Se asumía la presencia de cuatro centros: 1) inspiratorio, que generaba la inspiración; 2) espiratorio,

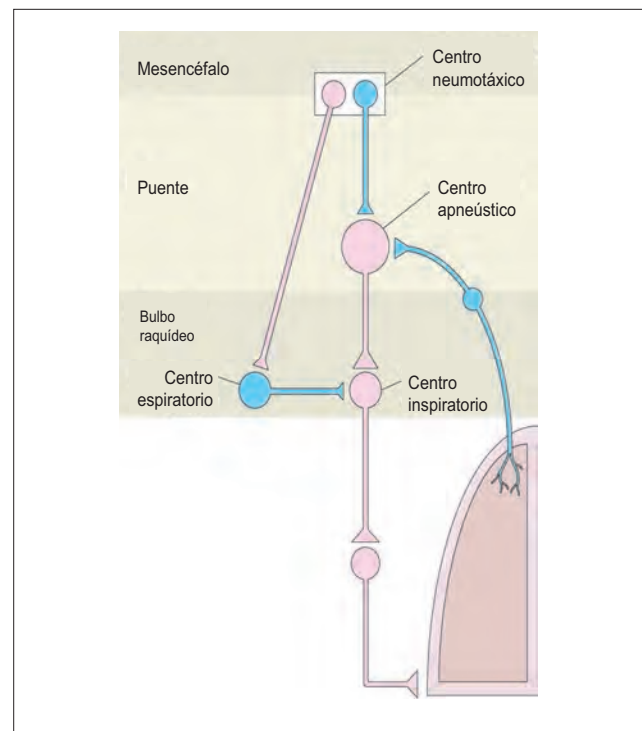


Figura 49-3. Representación del concepto clásico de los centros respiratorios.

que ponía fin a la actividad inspiratoria; 3) el centro apneústico, que estimulaba al centro inspiratorio; y 4) el centro neumotáxico, que estimulaba al centro espiratorio e inhibía al centro apneústico. La teoría también asumía que las aferentes del vago derivadas de los receptores de estiramiento en los pulmones inhibían al centro apneústico una vez que la expansión pulmonar excedía cierto volumen.

De acuerdo con la teoría clásica, 1) la vagotomía genera respiración profunda y lenta en los perros anestesiados por la actividad de las aferentes del vago, que de ordinario inhiben al centro apneústico; 2) la sección de la región media del puente produce respiración profunda y lenta porque interfiere con los impulsos inhibitorios descendentes que derivan del centro neumotáxico y actúan sobre el centro espiratorio apneústico; y 3) la sección de la región media del puente aunada a la vagotomía genera respiración apneústica en un animal anestesiado ya que el centro apneústico pierde toda su inhibición.

La señal motora respiratoria final común

Los músculos respiratorios, los que participan en la inspiración y espiración, son músculos esqueléticos estriados que reciben inervación de motoneuronas que salen de la médula espinal en los niveles cervical y torácico. El diafragma, músculo principal para la inspiración, recibe inervación del nervio frénico (que sale de la médula espinal en los niveles C3 a C5). Los músculos intercostales externos reciben inervación de ramas que dejan la médula espinal en el nivel torácico.

Por supuesto, la contracción del músculo esquelético sólo la determina la actividad de estimulación nerviosa. La frecuencia respiratoria depende de la velocidad a la cual viajan en sentido distal los brotes de potenciales de acción por los nervios motores hacia los músculos; a mayor número de brotes por minuto, más alta es la frecuencia respiratoria. La profundidad de la respiración, el volumen corriente, depende del patrón temporal de los potenciales de acción que constituyen cada brote. Mientras mayor sea la velocidad de disparo en un brote, más intensa será la fuerza de contracción de las fibras musculares inervadas (véase capítulo 15). Además, el reclutamiento de unidades motoras, la activación de neuronas motoras adicionales, incrementa el volumen corriente.

Control nervioso aferente

Se sabe que existen impulsos numerosos que derivan de la periferia y modifican la respiración. Gran número de ellos llega al tallo encefálico a través del vago. Se resumen en las secciones siguientes.

Receptores de estiramiento pulmonar

Los receptores pulmonares de estiramiento se encuentran ubicados en el músculo liso de la pared bronquial, en especial en los puntos de ramificación de estas estructuras. Los receptores son de adaptación lenta. Son responsables del **reflejo de insuflación de Hering-Breuer**, en la cual la insuflación del pulmón hasta un volumen mayor de 800 mL da inicio a una espiración refleja. El reflejo tiende a limitar el volumen corriente al tiempo que incrementa la frecuencia respiratoria. Este reflejo también desencadena broncodilatación. Al parecer, el papel fisiológico del reflejo de Hering-Breuer es ajustar el volumen corriente y la frecuencia respiratoria bajo distintas condiciones de distensibilidad pulmonar y resistencia de la vía aérea.

Receptores de irritación pulmonar

Los receptores de irritación de los pulmones se ubican en las regiones intrapulmonares de los bronquios y bronquiolos, bajo el epitelio mucoso. Producen hiperpnea refleja.

Estos receptores se activan por medio de distintos estímulos: 1) inhalación de gases irritantes, como el amoníaco (irritante químico) o el humo (irritante mecánico), 2) insuflación importante de los pulmones que distorsiona el epitelio bronquial, y 3) deflación intensa del pulmón que distorsiona el epitelio bronquial. La hiperpnea refleja en respuesta a la deflación se denomina **reflejo de deflación de Hering-Breuer**, y se observa en caso de neumotórax y colapso pulmonar (atelectasia). El reflejo pudiera ser responsable de dar inicio a los suspiros (respiraciones profundas) o a los bostezos, en respuesta a la disminución de la distensibilidad que se presenta en forma periódica por efecto del colapso de los alveolos más pequeños. El reflejo ayuda para reabrir los alveolos colapsados. Los receptores de la tos en la tráquea y laringe tienen estructura y función similares a los receptores de irritación de los pulmones.

Receptores J

Los receptores yuxtapulmonares (J, también llamados receptores de fibras C) se ubican en el intersticio alveolar en adyacencia a los capilares pulmonares, o en las paredes de los capilares, y reciben inervación de las fibras del vago. Se estimulan a partir del incremento del volumen del líquido en el intersticio alveolar. Los gases irritantes estimulan a los receptores J ya sea de manera directa o al producir exudado del líquido intersticial alveolar. Los receptores J también reciben estimulación de la presencia de microémbolos múltiples en los vasos pulmonares pequeños, pero no se estimulan cuando existe embolia en los vasos pulmonares mayores.

La estimulación de los receptores J produce de forma refleja taquipnea intensa, broncoconstricción, hipotensión y bradicardia. La estimulación de los receptores J también causa debilidad muscular refleja. Este reflejo se conoce como el **reflejo J** e impide la sobre ejercitación inadvertida, como se explica a continuación. Cuando el ejercicio intenso provoca edema intersticial pulmonar, se estimulan los receptores J. Su estimulación desencadena una reducción refleja del tono muscular y con ello obliga a suspender el ejercicio (figura 49-4).

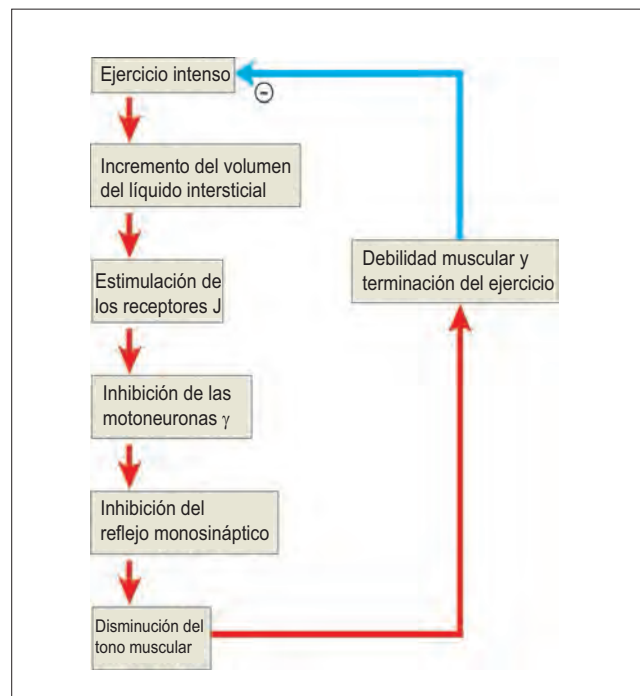


Figura 49-4. Reflejo J.

Otros reflejos respiratorios

El reflejo de deglución impide durante un periodo breve la respiración, de manera independiente a la fase de la respiración (inspiración o espiración) en que se presente la deglución. Las fibras aferentes del reflejo se distribuyen en los nervios laríngeo superior y trigémino. Las aferentes que derivan de los barorreceptores y quimiorreceptores también modifican la respiración. Las aferentes nociceptivas estimulan la respiración. El reflejo se aprovecha en pediatría para inducir al neonato a respirar por vez primera, al darle un golpe. Se piensa que las aferentes articulares desempeñan un papel importante en la hiperventilación que tiene lugar durante el ejercicio. Las aferentes en los nervios trigémino y olfatorio modulan el patrón de respiración durante el reflejo del estornudo.

Primera respiración

Los movimientos respiratorios en el feto comienzan en una fase temprana, desde la semana 11 de la gestación. De inicio irregulares, se vuelven regulares hacia el término. Al nacer, la constricción (o pinzamiento) del cordón umbilical produce asfixia en el neonato, lo que le induce a jadear con fuerza. La temperatura del aire frío, el toque de las manos y la presión de la cama bajo él son algunos de los estímulos sensitivos aferentes que contribuyen a estimular la respiración. El estímulo de la respiración también se facilita a partir de la reducción de las concentraciones de endorfinas en la sangre: las endorfinas se sintetizan en la placenta y ejercen un efecto inhibitor sobre el centro respiratorio. De igual manera, la noradrenalina que secreta el neonato durante el nacimiento sensibiliza a los quimiorreceptores periféricos a la hipoxia: la respiración neonatal recibe un impulso mayor de la hipoxia que de la hipercapnia.

Los pulmones fetales se encuentran llenos de líquido. Cierta parte de este líquido se expulsa al tiempo que el neonato pasa a través del canal del parto. Al tiempo que el aire ingresa a los pulmones se evapora cierta cantidad del líquido, y el resto se absorbe hacia los capilares pulmonares al tiempo que la dinámica para el intercambio del líquido capilar se modifica tras la expansión de los pulmones.

Resumen

- La actividad nerviosa rítmica que produce el patrón de la inspiración y espiración se genera en el bulbo raquídeo.
- Las vías motoras descendentes inervan los músculos que participan en todos los aspectos de la ventilación.
- Existen varios receptores sensitivos que se ubican en las vías aéreas superiores e inferiores y dan origen a la modulación refleja del patrón de respiración durante el reposo.

Aplicación del conocimiento

49.1. Cuando se le atiende en el servicio de urgencias, la Srita. Eng presenta una frecuencia respiratoria de 35 respiraciones/min, bastante superior a la normal. ¿Qué modificación de los impulsos motores de salida de la médula tiene lugar cuando se incrementa la frecuencia respiratoria? Si el volumen corriente de la Srita. Eng se eleva, ¿qué cambio se genera en los impulsos nerviosos?

50 Control químico de la ventilación pulmonar

El control químico de la respiración busca mantener la presión parcial de oxígeno (PO_2) y dióxido de carbono (PCO_2) en la sangre arterial en ~ 95 y 40 mm Hg, respectivamente. Esto se logra mediante el reajuste de la frecuencia y profundidad de la respiración (con lo que se modifica la ventilación alveolar $-V_A$) cada vez que existe un cambio de la PO_2 o PCO_2 arterial.

Modelos generales: homeostasia y comunicaciones

Se trata de otro ejemplo de homeostasia, el mantenimiento de un ambiente interno constante. La homeostasia respiratoria ocurre en gran medida como el mantenimiento de una presión arterial media constante por la acción del sistema cardiovascular. El flujo de información (comunicaciones entre células) que deriva de los quimiorreceptores y se dirige hacia el sistema nervioso central (SNC), y de este mismo hacia los músculos respiratorios, resulta esencial para que tenga lugar el mecanismo homeostático.

Quimiorreceptores respiratorios

Los quimiorreceptores respiratorios son receptores sensitivos que detectan la PO_2 , PCO_2 y pH de la sangre. Su ubicación puede ser central (en el SNC) o en la periferia (en el sistema nervioso periférico). Generan cambios reflejos de frecuencia y profundidad de la respiración en respuesta a la hipoxia, hipercapnia y acidemia. La respuesta a la hipoxia depende en su totalidad de los quimiorreceptores periféricos; la respuesta a la hipercapnia y acidemia depende en especial (75%) de los quimiorreceptores centrales, y sólo de manera parcial (25%) de los quimiorreceptores periféricos.

Quimiorreceptores periféricos

Los quimiorreceptores periféricos son los cuerpos carotídeos y aórticos (figura 50-1). Se localizan en el tejido conectivo que se asocia a la pared del vaso, en el sitio de bifurcación de la carótida común y en el arco aórtico, respectivamente. Ambos reciben estimulación de la PO_2 baja y PCO_2 alta de la sangre arterial que los irriga, no obstante la respuesta de los cuerpos aórticos es más débil.

Los cuerpos carotídeos y aórticos están conformados por dos tipos de células, las tipo I y II. Las tipo I, o células del glomus, se asemejan a las células cromafines de las glándulas suprarrenales (véase capítulo 80) y liberan dopamina en respuesta a la hipoxia. Estas células establecen sinapsis con las terminales nerviosas aferentes que presentan receptores de dopamina (D_2) en su superficie. Las tipo II son células de soporte similares a la glía.

Las membranas de las células tipo I del glomus cuentan con canales para el potasio (K^+) que se cierran cuando en la sangre arterial la PO_2 es baja, la PCO_2 es alta o el pH es bajo. Esto desencadena la despolarización de las células del glomus. El mecanismo preciso por el que estos tres distintos estímulos actúan sobre los canales de K^+ sigue siendo incierto. La despolarización de la célula del glomus abre los canales tipo L de calcio (Ca^{2+}) en la membrana de la célula, y desencadena un incremento del flujo de entrada de ese ion. El flujo de entrada de Ca^{2+} desencadena la liberación de

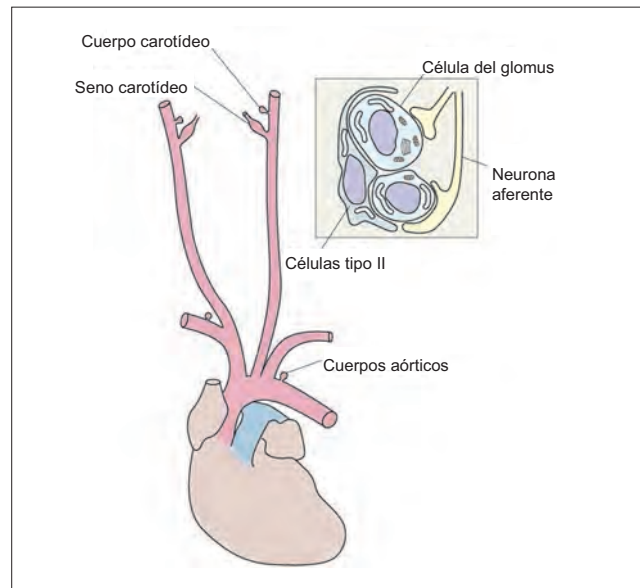


Figura 50-1. Ubicación de los quimiorreceptores periféricos. El recuadro muestra las células del glomus que se encuentran dentro de los receptores.

dopamina como neurotransmisor, misma que excita a las terminales nerviosas aferentes. Al igual que la mayoría de las células, las células del glomus también se despolarizan cuando se incrementa la concentración plasmática de K^+ . La despolarización genera un aumento de las descargas nerviosas aferentes, incluso en ausencia de hipoxia. Puesto que la concentración plasmática de K^+ se eleva durante el ejercicio, esto podría constituir un mecanismo que contribuya a la hiperpnea que induce dicho ejercicio (véase más adelante).

Las neuronas aferentes que derivan de los cuerpos carotídeos viajan a través del nervio del seno carotídeo y nervio glossofaríngeo, hasta llegar al centro respiratorio del bulbo. Las fibras aferentes que provienen de los cuerpos aórticos alcanzan el bulbo a través del nervio vago. La frecuencia de disparo de las fibras nerviosas aferentes que derivan de las células del glomus es proporcional a la caída de la PO_2 o la elevación de PCO_2 en la sangre arterial.

Quimiorreceptores centrales

Los quimiorreceptores centrales se ubican en la superficie ventral de la médula oblonga, y por tanto también se llaman quimiorreceptores medulares (figura 50-2). Los quimiorreceptores centrales son distintos a las neuronas respiratorias que se ubican en un punto más profundo del bulbo y que generan el ritmo respiratorio.

Los quimiorreceptores centrales no reciben estimulación de la hipoxia; sino que, al igual que cualquier otra célula, se deprimen por efecto de la misma. Los quimiorreceptores centrales se estimulan ante la caída de pH del líquido cefalorraquídeo (LCR) y del líquido intersticial del encéfalo. La magnitud de la estimulación es proporcional a la elevación de la concentración de los iones hidrógeno (H^+). La elevación de PCO_2 arterial estimula a los quimiorreceptores puesto que el CO_2 se difunde con facilidad hacia el LCR a partir de la sangre arterial, y reacciona con el agua para generar H^+ .

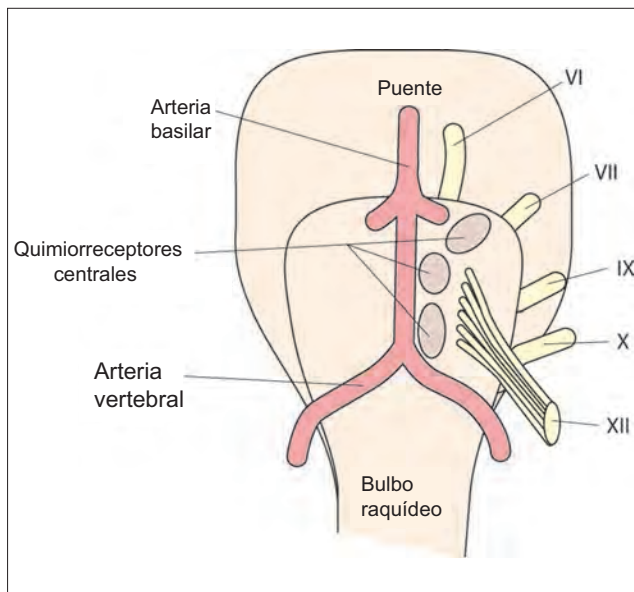


Figura 50-2. Quimiorreceptores centrales que se ubican en el bulbo raquídeo, pero que son distintos a las neuronas que generan el ritmo respiratorio.

Una caída del pH arterial estimula a los quimiorreceptores. Sin embargo, si el PCO_2 arterial se mantiene constante por medios experimentales, la disminución del pH no puede estimular a los quimiorreceptores porque ni los iones H^+ ni el bicarbonato (HCO_3^-) atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica, o en cantidad suficiente para modificar el pH del LCR. Así una caída del pH arterial estimula a los quimiorreceptores centrales en tres fases. Primero, el pH arterial bajo genera PCO_2 arterial alto. A continuación, el CO_2 se difunde hacia el LCR para reducir su pH. Por último, el bajo pH del LCR estimula a los quimiorreceptores.

Los quimiorreceptores centrales muestran un fenómeno de adaptación; un incremento sostenido de PCO_2 arterial deja de estimular a los receptores centrales. Esto se debe a que existen mecanismos en la barrera hematoencefálica que comienzan a “bombar” iones HCO_3^- hacia el LCR, lo que reduce la concentración de H^+ presente. Este fenómeno requiere de varias horas o días para que se produzca.

Regulación química de la respiración

Mantenimiento del equilibrio respiratorio

El sistema de control respiratorio intenta regular la PO_2 y PCO_2 arteriales dentro de un intervalo normal. Esto se logra al controlar la frecuencia respiratoria y volumen corriente para modificar la ventilación alveolar. La hiperpnea (aumento de la ventilación) e hipopnea (disminución de la ventilación) son respuestas que buscan restaurar la PO_2 y PCO_2 arteriales hasta valores normales. Si existe aumento de la ventilación y se produce una caída de la PCO_2 respecto de su nivel normal, esto representa un estado de hiperventilación.

Los trastornos respiratorios se relacionan con frecuencia con una caída de la PO_2 arterial, una elevación de PCO_2 arterial y una reducción de pH arterial. La PO_2 arterial baja estimula sólo a los quimiorreceptores periféricos, en tanto la PCO_2 arterial alta y pH bajo estimulan tanto a los quimiorreceptores periféricos como a los centrales. De los tres fenómenos, la hipercapnia induce la modulación respiratoria más

intensa. Los quimiorreceptores estimulados incrementan de manera refleja la respiración, como se explicó. La hiperventilación que resulta aumenta la PO_2 , reduce la PCO_2 y eleva el pH arterial. El mecanismo homeostático que regula las presiones parciales en sangre arterial de oxígeno (PaO_2) y dióxido de carbono ($PaCO_2$) se muestra en la figura 50-3.

Existen situaciones en las cuales el incremento reflejo de la ventilación pudiera no tener un efecto correctivo. Puede tomarse el ejemplo de la neumopatía intersticial (véase capítulo 52), en la que la capacidad de difusión de la membrana respiratoria se reduce. La baja capacidad para la difusión no afecta en grado significativo al CO_2 , que tiene gran capacidad de difusión por efecto de su solubilidad en lípidos. Sin embargo, la difusión del O_2 se obstaculiza y desencadena hipoxia. La hipoxia estimula en forma refleja la hiperventilación, misma que restaura la PO_2 hasta su valor normal, pero causa reducción de la PCO_2 .

Efecto combinado de O_2 , CO_2 y pH sobre la ventilación.

La ventilación pulmonar varía en proporción lineal al incremento de la PCO_2 (figura 50-4). En condiciones de hipoxia, una elevación discreta de PCO_2 arterial genera un incremento más intenso de la ventilación. En otras palabras, la relación lineal que existe entre la PCO_2 y la ventilación se hace más pronunciada con valores más bajos de PO_2 arterial. Así, por cada valor de PCO_2 , existe una serie de líneas, cada una representa la relación PCO_2 -ventilación para una PO_2 distinta. Una caída del pH desplaza a toda la serie de líneas de respuesta al CO_2 hacia la izquierda. En otras palabras, si el pH es bajo, se produce un grado idéntico de estimulación respiratoria con un nivel más bajo de PCO_2 arterial.

El efecto combinado de PO_2 , PCO_2 y pH arterial explica la razón por la cual la ventilación se estimula sólo cuando la PO_2 arterial adquiere un valor menor de 60 mm HG (figura 50-5). Con valores de PO_2 de 100 a 60 mm Hg, ocurre una estimulación considerable de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos. Aún así, existe un incremento discreto de la ventilación, puesto que cualquier aumento de la ventilación reduce el impulso respiratorio que genera la hipercapnia, por efecto de la eliminación del CO_2 . El impulso respiratorio también se reduce por la ligera elevación del pH arterial que se vincula con el aumento de la desoxigenación de la hemoglobina durante la hipoxia. El pH arterial aumenta, ya que la desoxihemoglobina es un ácido más débil que la oxihemoglobina. Para que el impulso hipóxico sea efectivo, debe tener intensidad suficiente para sobreponerse a la inhibición de la respiración que producen la hipocapnia y la elevación del pH arterial.

Corrección respiratoria de la acidosis y alcalosis

Los pulmones pueden compensar tanto la acidosis como la alcalosis que tienen origen distinto al respiratorio (renal, metabólico o ambos). Los aspectos que se relacionan con la corrección renal del equilibrio ácido-base se analizan en el capítulo 58.

Respuesta respiratoria a la acidosis. En la acidosis metabólica, la PCO_2 es alta. La PCO_2 alta estimula la hiperventilación y genera eliminación del CO_2 de la sangre. El resultado es que la PCO_2 disminuye y el pH recupera la normalidad. Por ejemplo, en la cetoacidosis diabética existe estimulación respiratoria pronunciada (respiración de Kussmaul). La hiperventilación produce eliminación del CO_2 y genera una elevación compensatoria del pH.

Respuesta respiratoria a la alcalosis. En la alcalosis metabólica, la PCO_2 es baja. La PCO_2 baja en la sangre deprime la ventilación y genera retención de CO_2 . El resultado es que la PCO_2 y el pH recuperan la normalidad. Por ejemplo, el vómito excesivo con pérdida del ácido clorhídrico (HCl) gástrico produce alcalosis metabólica. La alcalosis deprime

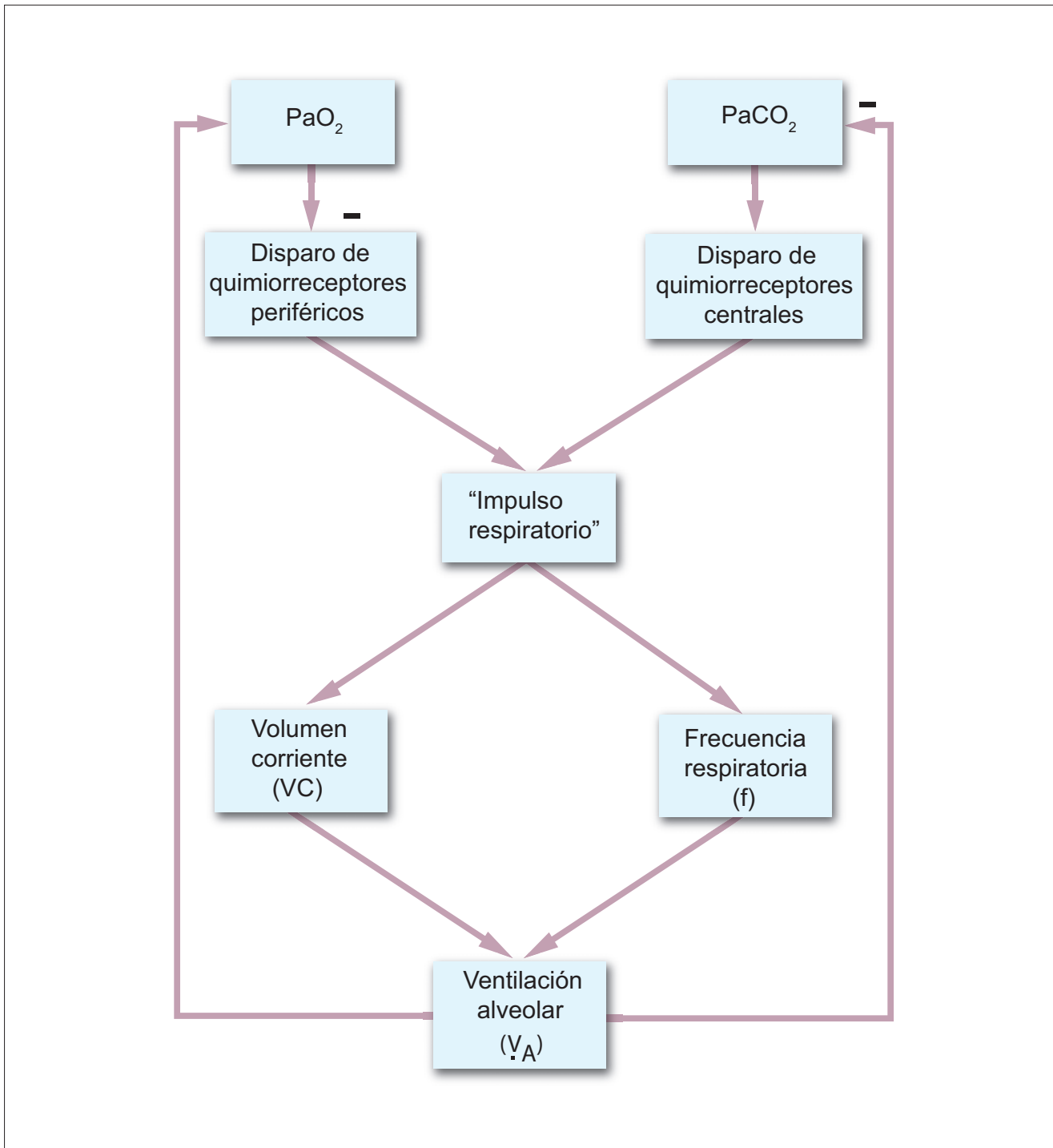


Figura 50-3. Tanto la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial (PaO_2) como la presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial (PaCO_2) presentan regulación homeostática por efecto de un mecanismo reflejo que modifica la frecuencia respiratoria y el volumen corriente en un sentido que permite restaurar las variables reguladas hasta el nivel deseado.

la ventilación y la PCO_2 arterial aumenta, lo que hace que el pH se reduzca hasta su valor normal.

Hiperpnea inducida por el ejercicio

¿Por qué se relaciona el ejercicio con hiperpnea? El aumento de la ventilación tiene poca probabilidad de deberse a la estimulación que ejercen los quimiorreceptores centrales o periféricos, toda vez que la PO_2 , PCO_2 y pH de la sangre arterial se mantienen casi sin cambios durante el ejercicio. Sin embargo, en la sangre venosa la

PO_2 disminuye, la PCO_2 aumenta y el pH baja, y es posible que estos parámetros sean identificados por los quimiorreceptores que se ubican en las venas sistémicas grandes o en la arteria pulmonar. También es posible que algún metabolito que generen los músculos en ejercitación, como por ejemplo el K^+ , ingrese a la sangre y estimule a los quimiorreceptores centrales o periféricos. La elevación de la temperatura de la sangre durante el ejercicio también podría estimular al centro respiratorio. Otra posibilidad más es que cuando la corteza motora

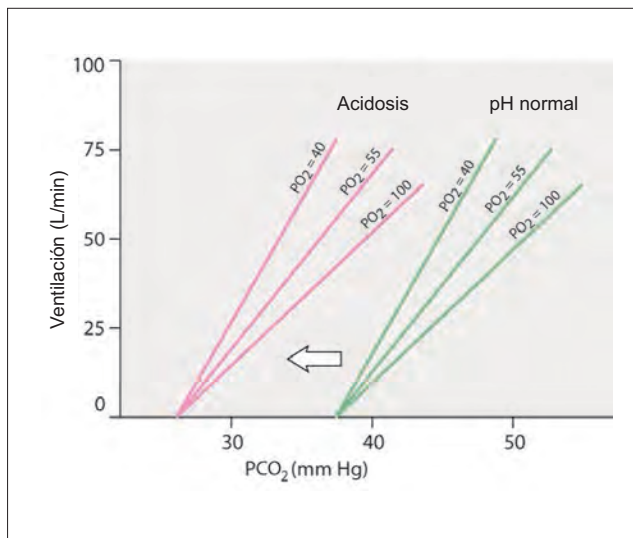


Figura 50-4. Efectos combinados del dióxido de carbono (CO_2), oxígeno (O_2) y acidez (pH) sobre la ventilación pulmonar. A cualquier presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2) en la sangre arterial, la disminución de la presión parcial de oxígeno (PO_2) arterial incrementa la ventilación.

envía órdenes voluntarias a los músculos en ejercitación, también envía impulsos de estimulación directos hacia los centros respiratorios. El centro respiratorio también podría ser estimulado por las aferentes que derivan de las articulaciones en movimiento y de los receptores de estiramiento en los músculos que se ejercitan. Por último, la adrenalina que se libera durante el ejercicio podría incrementar la sensibilidad del centro respiratorio, de tal forma que incluso cambios discretos de PO_2 , PCO_2 y pH pudieran inducir hiperventilación.

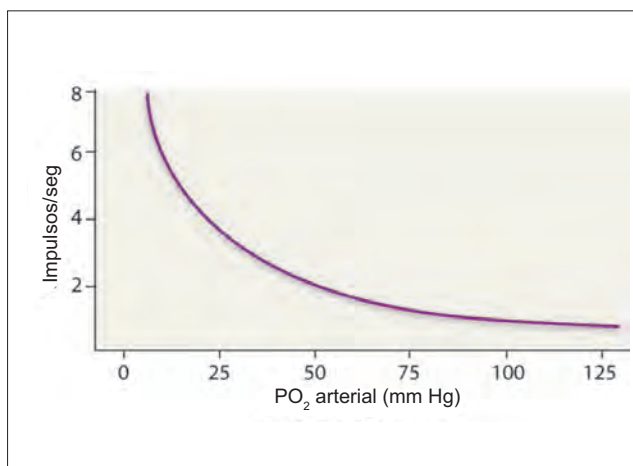


Figura 50-5. Efecto del oxígeno sobre las aferentes de los quimiorreceptores periféricos. Al tiempo que la presión parcial de oxígeno (PO_2) arterial disminuye, la frecuencia de disparo aumenta. Obsérvese que el lado derecho de esta curva en realidad no es plano, y que los incrementos de la PO_2 arterial por encima del valor normal de 100 mm Hg causan disminución del disparo.

Desequilibrio respiratorio

La PO_2 y PCO_2 de la sangre se mantienen de ordinario dentro de un intervalo fisiológico estrecho, que se determina a partir del equilibrio que existe entre el consumo de O_2 y la producción de CO_2 , por una parte, y la frecuencia y profundidad de la respiración, por la otra. Cuando este equilibrio se altera el resultado es el desequilibrio respiratorio, entre cuyos ejemplos se encuentran hipocapnia, hipoxia, hipercapnia y toxicidad por oxígeno.

Hipoxia

La hipoxia es la deficiencia de O_2 en el nivel tisular. Existen cuatro tipos de hipoxia. En la hipoxia hipóxica, la PO_2 de la sangre arterial es baja. En la hipoxia anémica, el contenido de O_2 de la sangre es bajo a pesar de que exista una PO_2 arterial normal. En la hipoxia por estasis, el aporte de O_2 hacia los tejidos es bajo a pesar de que exista un contenido normal de O_2 en la sangre. En la hipoxia histotóxica, los tejidos sufren hipoxia a pesar de que existe un aporte adecuado de O_2 . Los signos y síntomas principales de la hipoxia son hiperventilación, cianosis y manifestaciones cerebrales.

La hiperpnea tiene lugar cuando los quimiorreceptores periféricos se estimulan por efecto de una PO_2 arterial baja. De esta manera, ocurre aumento de la ventilación en la hipoxia hipóxica y también en la hipoxia histotóxica si las células del glomus presentan envenenamiento. La hiperpnea no se observa en la hipoxia anémica, en tanto la PO_2 arterial se mantenga normal. La hiperpnea no se observa tampoco en la hipoxia por estasis, puesto que la irrigación sanguínea hacia los cuerpos carotídeos es en extremo alta (200 mL/100 g de tejido, la más alta de todos los tejidos), y es raro que las células del glomus sufran deficiencia de O_2 mientras la PO_2 de la sangre sea normal.

La cianosis es una coloración azul que se observa en la piel y las membranas mucosas. Aparece cuando la concentración de desoxihemoglobina en la sangre excede 5 g/dL. Existen dos tipos de cianosis: periférica y central. La cianosis periférica aparece en los lechos ungueales y sugiere hipoxia por estasis. Las regiones distales del organismo reciben una perfusión muy deficiente cuando existe hipotensión, y extraen grandes cantidades de O_2 a partir de la hemoglobina, lo que incrementa la concentración de desoxihemoglobina. La cianosis central se observa en las membranas mucosas que cubren la punta de la lengua y labios, y en los lóbulos auriculares, donde la piel es delgada. Estas regiones de ordinario reciben una irrigación sanguínea abundante y desarrollan cianosis sólo cuando la saturación de O_2 en la sangre es baja, como en la hipoxia hipóxica. La cianosis no tiene lugar en la hipoxia anémica. De hecho, no puede presentarse en la anemia grave si la concentración de hemoglobina es de 5 g/dL o menos. La cianosis no se presenta tampoco en la hipoxia histotóxica, puesto que la saturación de O_2 de la hemoglobina es normal.

Los síntomas cerebrales de la hipoxia se asemejan a los de la toxicidad por alcohol, con alteración del juicio, sopor o excitación, disminución de la sensibilidad al dolor, desorientación y cefalea. Otros síntomas incluyen náuseas, vómito, taquicardia e hipertensión.

La **hipoxia hipóxica** es la variante más frecuente de la hipoxia. Las causas de la hipoxia hipóxica son: 1) reducción de la PO_2 del aire atmosférico a gran altitud (hipoxia de grandes altitudes), 2) reducción de la ventilación secundaria a trastornos pulmonares restrictivos u obstructivos, y 3) disminución de la capacidad de difusión de O_2 a través de la membrana respiratoria. Esto ocurre cuando la membrana respiratoria se engrosa, como en las neumopatías intersticia-

les, o cuando existe una reducción marcada del área de la membrana respiratoria, como en el enfisema. Además, existe otro mecanismo, 4) que es el cortocircuito de la sangre que genera puenteo de los alveolos bien ventilados. Esto ocurre cuando existe un desequilibrio ventilación:perfusión en los alveolos. También se presenta cuando existe un cortocircuito derecha-izquierda en el corazón: la sangre desoxigenada del lado derecho del corazón no pasa por los pulmones e ingresa al ventrículo izquierdo. Esto se observa en cardiopatías congénitas como la tetralogía de Fallot.

La **hipoxia anémica** tiene lugar cuando existe anemia grave. La anemia leve o moderada no suele generar hipoxia debido al incremento compensatorio del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) en los eritrocitos. Sin embargo, estos pacientes suelen desarrollar hipoxia durante el ejercicio. La anemia hipóxica también se presenta cuando existe envenenamiento por monóxido de carbono (CO) y metahemoglobinemia.

El envenenamiento por CO tiene como resultado la formación de carboxihemoglobina (COHb), que reduce la cantidad de Hb disponible para transportar O₂. El CO tiene afinidad muy alta por la hemoglobina y, una vez que se unen, es difícil separarlo de ella. Sin embargo, la COHb desvía la curva de disociación del O₂ de la Hb remanente hacia la izquierda, lo que disminuye la cantidad de O₂ que puede liberarse. Así, la inactivación de la Hb durante el envenenamiento por CO es peor que la reducción de la concentración de la Hb. En la intoxicación por CO no existen hiperventilación o cianosis. A pesar de esto, el color rojo cereza de la COHb, visible a través de la piel y las membranas mucosas, pudiera confundirse con la cianosis. La muerte se produce por daño hipóxico al cerebro. El manejo del envenenamiento por CO incluye la suspensión de la exposición al tóxico y el inicio de la terapia con O₂, de ser necesario con O₂ hiperbárico.

La **hipoxia por estasis** se observa durante el choque circulatorio (disminución de la presión de la sangre con reducción de la perfusión tisular; véase capítulo 38). Los órganos que se afectan en forma más grave son los riñones y corazón, que tienen una alta demanda de O₂. La hipoxia por estasis también ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva, en especial en el hígado y cerebro, que se afectan en gran medida por la congestión venosa.

La **hipoxia histotóxica** tiene lugar cuando las células de los tejidos no pueden utilizar el O₂ que reciben. Se debe, entre otras causas, al envenenamiento por cianuro, capaz de inhibir la oxidasa del citocromo. El tratamiento general de la hipoxia histotóxica es la terapia con oxígeno hiperbárico. El tratamiento específico del envenenamiento por cianuro incluye la administración de nitritos y azul de metileno, que actúan mediante la formación de metahemoglobina a partir de la hemoglobina. La metahemoglobina desintoxica el cianuro, al convertirlo en cianometahemoglobina. Sin embargo, el tratamiento excesivo con nitritos puede inducir hipoxia anémica por efecto de la formación de una cantidad elevada de metahemoglobina y la disminución de la concentración de hemoglobina.

Oxigenoterapia

Una mezcla de gases rica en oxígeno es útil cuando la PO₂ de la sangre es baja, ya sea como resultado de la disminución de la PO₂ alveolar o por una difusión inadecuada del O₂ a través de la membrana respiratoria. Por tanto, se administra en la mayor parte de los casos de hipoxia hipóxica y se usa con frecuencia en las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. Por esta misma razón tiene poca utilidad en los tipos de hipoxia (por estasis, anémica e histotóxica) en los que no existe reducción de PO₂ de la sangre. La inha-

lación de O₂ también carece de utilidad en la hipoxia hipóxica que se debe a un desequilibrio ventilación:perfusión (es decir, cuando la sangre desoxigenada puentea los alveolos bien ventilados).

Es necesario tener cautela al utilizar la oxigenoterapia en pacientes con insuficiencia pulmonar grave y PCO₂ alta. Los quimiorreceptores centrales de estos individuos presentan adaptación a la PCO₂ alta que existe; de ahí que su impulso respiratorio dependa de la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores periféricos. La oxigenoterapia en estos casos pudiera generar apnea, al eliminar el impulso hipóxico.

El O₂ **hiperbárico a 100%**, incrementa la concentración de O₂ disuelta en el plasma; por tanto, no se modifica a causa de la concentración de hemoglobina. Es útil en el tratamiento del envenenamiento por CO, trastornos por descompresión y embolia aérea, anemia grave y heridas en que existe irrigación inadecuada. Con fines terapéuticos, el O₂ hiperbárico a 100% no debe administrarse con presiones mayores de 3 atmósferas o durante más de 5 h.

Toxicidad por oxígeno

El O₂ a 100% tiene efectos tóxicos como resultado de la producción del anión superóxido (un radical libre) y H₂O₂. Cuando se administra durante 8 h o más produce irritación en las vías aéreas.

Si se administra en forma crónica a los neonatos, pueden desarrollar displasia broncopulmonar (cuyas características radiológicas son quistes y opacidades pulmonares) y fibroplasia retrolenticular (formación de tejido vascular opaco dentro del ojo, que puede causar defectos visuales graves). La vascularización normal de la retina se estimula por efecto de la hipoxia leve. La oxigenoterapia siempre tiende a reducir el impulso hipóxico, y el patrón vascular normal no se desarrolla. La vitamina E, un antioxidante, se ha utilizado para el tratamiento de la fibroplasia retrolenticular.

El O₂ hiperbárico a 100% causa síntomas nerviosos como fasciculaciones musculares, acúfenos, convulsiones y coma, además de irritación de las vías aéreas. A mayor presión, más rápido es el inicio de los síntomas.

Hipercapnia y acidosis respiratoria

La hipercapnia es la retención del CO₂ en el organismo. Puede ocurrir como una respuesta compensatoria a la alcalosis metabólica; sin embargo, cuando el problema primario es la hipercapnia, se relaciona con acidosis respiratoria, ya que cualquier incremento de CO₂ genera con rapidez un exceso de iones H⁺.

El incremento de la producción de CO₂ rara vez produce hipercapnia, debido a que ese gas se elimina con rapidez como resultado del incremento de la ventilación. La PCO₂ no se eleva, incluso cuando existe una reducción considerable de la capacidad de difusión pulmonar, porque el CO₂ es liposoluble y se difunde a gran velocidad hacia fuera de la membrana respiratoria. Así, la hipercapnia ocurre en esencia en dos tipos de condiciones: 1) cuando existe hipoventilación, como en los trastornos pulmonares restrictivos y en la depresión respiratoria secundaria a fármacos y afecciones cerebrales, y 2) cuando existe desequilibrio ventilación:perfusión, que se encuentra en muchas ocasiones en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los signos principales de hipercapnia son hiperpnea y narcosis por CO₂. La hiperpnea se desarrolla de manera refleja por la estimulación de la respiración que ejerce la hipercapnia. La hiperpnea refleja pudiera no ser posible en una neumopatía restrictiva. En este caso, cuando la PCO₂ arterial alcanza niveles altos suficientes, puede presentarse narcosis por CO₂. Esta condición se caracteriza por sínto-

mas de depresión del SNC, como confusión, disminución de la agudeza sensitiva, depresión respiratoria y coma.

Hipocapnia y alcalosis respiratoria

La hipocapnia es la reducción de CO_2 en el organismo. Puede presentarse como respuesta correctiva ante la acidosis metabólica; sin embargo, cuando la hipocapnia es el problema primario, se asocia a la alcalosis respiratoria, toda vez que cualquier disminución de CO_2 desencadena una reducción de la concentración de H^+ .

La hipocapnia se debe a la hiperventilación. Se observa en condiciones de hipoxia que no se vinculan con neumo-patías restrictivas, por ejemplo, la hipoxia de las grandes altitudes o las fases tempranas de las neumo-patías intersticiales –estas últimas no afectan la difusión de CO_2 , que es muy liposoluble, pero sí limitan la difusión del O_2 , con lo que se genera hipoxia. La hipoxia estimula la hiperventilación, que tiene como consecuencias la eliminación de CO_2 e hipocapnia. Sin embargo, en las neumo-patías restrictivas la hiperventilación no es posible; por tanto, la hipocapnia es rara. Se observa en la hiperventilación compulsiva por histeria, la estimulación excesiva del centro respiratorio por la existencia de fiebre, ansiedad, tumores cerebrales o embarazo, y en la ventilación artificial o el ejercicio excesivos.

La alcalosis respiratoria que se vincula con hipocapnia produce vasoconstricción cerebral, provocando desfallecimiento. La alcalosis también disminuye la concentración de Ca^{2+} en el plasma, que induce tetania, parestesias o ambos fenómenos.

Asfixia

La asfixia es el desarrollo simultáneo agudo de hipercapnia e hipoxia. Ocurre por la pérdida de permeabilidad de la vía aérea, como en una obstrucción aguda o ahogamiento. Se relaciona con esfuerzos respiratorios violentos, acidosis e incremento de la secreción de catecolaminas, que desencadenan elevación de la presión arterial y frecuencia cardíaca, y predisponen al miocardio ventricular hipóxico a la fibrilación. De manera eventual, los esfuerzos respiratorios cesan, la presión arterial desciende y se presenta paro cardíaco en el transcurso de 5 min.

Ahogamiento. Sólo 10% de las muertes relacionadas con el ahogamiento se debe a la asfixia. La asfixia ocurre de manera inicial debido al laringospasmo que provoca el agua fría. En este tipo de muerte los pulmones permanecen secos. En otros casos, los pulmones se inundan con agua. El ahogamiento en agua dulce causa dilución del plasma y hemólisis intravascular. El ahogamiento en el agua salada hipertónica causa hipovolemia. Si la persona es rescatada y reanimada, estos efectos circulatorios deben revertirse.

Ritmos respiratorios anómalos

Los gases sanguíneos desempeñan un papel importante en la determinación del patrón respiratorio. Dadas las condiciones que predisponen a las oscilaciones del sistema de control, pueden inducir patrones respiratorios anómalos, algunos de los cuales se analizan en las secciones siguientes.

Respiración de Cheyne-Stokes

La respiración de Cheyne-Stokes se caracteriza por una ventilación con periodos de incremento y disminución a intervalos regulares y con frecuencia constante, entre los que se observan apneas (figura 50-6A). La PO_2 y PCO_2 arteriales fluctúan durante cada ciclo de respiración de Cheyne-Stokes. La PO_2 alcanza su punto más bajo y la PCO_2 su valor más alto al final de la apnea. Los factores que

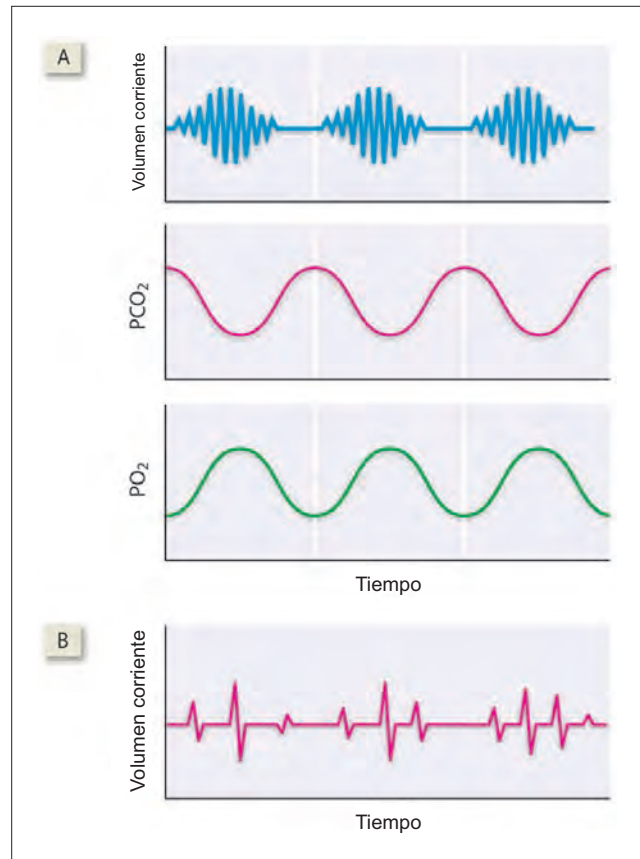


Figura 50-6. A) Respiración de Cheyne-Stokes. B) Respiración de Biot.

producen la respiración de Cheyne-Stokes se analizan más adelante.

La hipoxia de cualquier causa predispone a la respiración de Cheyne-Stokes si el impulso hipóxico es mayor que el hipercápnic. Cuando la ventilación se encuentra bajo el control de la hipercapnia, éste es demasiado intenso para permitir su oscilación. Una reducción de la capacidad funcional residual o de la capacidad pulmonar total produce cambios intensos de la PO_2 y PCO_2 alveolares, de manera que cualquier modificación de la respiración predispona a las oscilaciones. La respiración de Cheyne-Stokes ocurre cuando el tiempo circulatorio se prolonga, como en el choque circulatorio. También puede aparecer cuando existe enfermedad cerebrovascular, y la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales al impulso hipercápnic se altera. Si existe un tiempo circulatorio prolongado, también contribuye a la aparición frecuente de respiraciones de Cheyne-Stokes en sujetos ancianos saludables en otros sentidos. La respiración de Cheyne-Stokes es común durante el sueño y en sujetos mayores de ~45 años.

Los medicamentos sedantes y cualquier trastorno que reduzca el nivel de conciencia también pueden precipitar la respiración de Cheyne-Stokes. Los neonatos prematuros, cuyas funciones cerebrales aún son inmaduras, pudieran desarrollar respiración de Cheyne-Stokes.

Respiración de Biot

También denominada respiración atáxica, se trata de un patrón de respiración lenta e irregular, con alteración de la respuesta ventilatoria al CO_2 y O_2 (figura 50-6B). Ocurre por efecto de la disrupción del control raquídeo rítmico

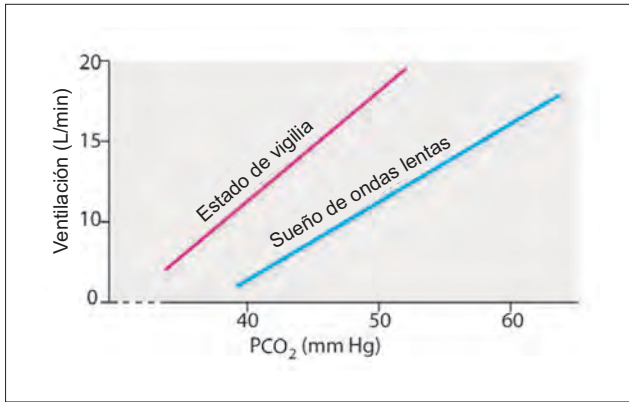


Figura 50-7. Efecto del estado de vigilia (vigilia/sueño) sobre el impulso respiratorio hipercápnico.

normal de la respiración, y se observa en distintas afecciones del bulbo.

Respiración durante el sueño

El control de la corteza cerebral sobre la respiración se reduce durante el sueño, y la respuesta ventilatoria a la hipercapnia se modifica (figura 50-7). Durante las fases 1 y 2 del sueño sin movimientos oculares rápidos (sueño no MOR), pueden presentarse respiraciones periódicas, pero en las fases 3 y 4, su frecuencia y ritmo se vuelven normales. Durante el sueño MOR, tanto la frecuencia como el ritmo de la respiración se vuelven erráticos, en especial cuando hay MOR. Pueden existir fases de hiperventilación y apnea. Estos trastornos respiratorios pueden atribuirse a la disminución del impulso central para la inspiración, disminución de la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos y reducción del tono de los músculos respiratorios.

Respiración periódica posterior a la hiperventilación

Cuando un sujeto hiperventila hasta que percibe una sensación de desmayo, desarrolla un periodo de apnea. Se presenta una recuperación lenta a partir de ésta. Sin embargo, después de algunas respiraciones vuelve a presentar apnea. Esto persiste durante algunos ciclos, hasta que la respiración se estabiliza en un nivel normal. Un mecanismo potencial de esta respiración periódica se explica a continuación.

La hiperventilación produce apnea por efecto de la eliminación de CO₂. Durante la fase de apnea, la PCO₂ se eleva con lentitud, en tanto la PO₂ desciende con más rapidez porque el cociente respiratorio (la proporción entre el CO₂ que se produce y el O₂ que se consume) suele ser menor de 1. Se reinicia una respiración débil por efecto del impulso hipóxico incluso antes de que la PCO₂ se recupere en su totalidad. Sin embargo, unas cuantas respiraciones vuelven a eliminar el impulso hipóxico, y generan apnea. El ciclo persiste hasta que la PCO₂ arterial se eleva hasta un nivel normal e induce un impulso respiratorio sostenido.

Resumen

- La regulación de la PO₂ y PCO₂ arteriales se logra mediante un sistema de control que incorpora a los quimiorreceptores periféricos y centrales.

- Los quimiorreceptores periféricos identifican la PO₂, así como PCO₂ y pH, en la sangre arterial.
- Los quimiorreceptores centrales son sensibles a la PCO₂ arterial, no obstante el estímulo real para estos sensores lo constituyen los iones H⁺ en el LCR. Los receptores centrales muestran adaptación.

Aplicación del conocimiento

50.1. Prediga el cambio (incremento, decremento o nulo) que presenta cada uno de los parámetros respiratorios que se mencionan a continuación, 60 min después de que se inicia la administración de oxígeno suplementario a la Srita. Eng: PaO₂, PaCO₂, volumen corriente y frecuencia respiratoria.

51 Respiración en ambientes inusuales

La respiración en ambientes inusuales, como el submarino o a una gran altitud plantea problemas especiales al sistema respiratorio. Un análisis de estos retos y la forma en que se resuelven puede ayudar en muchos aspectos importantes de la fisiología respiratoria.

Respiración bajo el agua

Resulta evidente que no es posible respirar en forma normal mientras se está bajo el agua. Sin embargo, existen distintas formas para llevar a cabo actividades bajo el agua; éstas se analizan a continuación.

Sostener la respiración es el método más antiguo para sobrevivir bajo el agua. Después de una inspiración profunda, la respiración puede diferirse durante 4 a 5 min (previo entrenamiento). La duración es menor si la respiración comienza a sostenerse al final de la espiración. El tiempo que puede soportarse la falta de respiración puede prolongarse mediante la hiperventilación (no obstante esto implica muchos riesgos) o la inhalación de oxígeno (O_2) puro antes de iniciar el proceso. La hipoxia e hipercapnia no pueden ser los únicos factores que limitan el tiempo que se puede diferir la respiración, puesto que los movimientos respiratorios rítmicos contra una glotis cerrada prolongan el periodo que puede soportarse la apnea algunos segundos más allá del punto de terminación normal, antes de respirar de nuevo. Por esta misma razón, la inhalación de una mezcla con contenido alto de CO_2 y bajo de O_2 permite soportar periodos prolongados que los usuales al mantener la respiración. La estimulación prolonga el tiempo que puede sostenerse la respiración, lo que implica que los factores psicológicos juegan un papel en el proceso.

Respiración a través de un esnórquel. Un esnórquel es un tubo para respiración que se extiende por encima de la superficie del agua y se utiliza para nadar justo bajo la superficie. Esto representa una extensión del espacio muerto anatómico; el volumen corriente debe incrementarse, para asegurar que se genere una ventilación alveolar adecuada. Además, el trabajo respiratorio se incrementa por efecto del esfuerzo adicional necesario para expandir el tórax contra la presión del agua circundante.

Respiración de aire a partir de un tanque. Por supuesto, es posible llevar un tanque bajo el agua, que contenga aire u oxígeno. Sin embargo, no es posible respirar a partir del contenedor si el aire está a 1 atmósfera (atm) de presión. La presión del agua es muy alta a profundidades mayores (la presión se incrementa 1 atm por cada 10 m de profundidad en los océanos, de tal manera que a una profundidad de 30 m, la presión es de 4 atm). Con una presión tan alta, el tórax se comprime. La presión intratorácica se incrementa y casi iguala a la del agua circundante. Así, la reducción de unos cuantos milímetros de presión que produce la expansión del tórax durante la inspiración no permite extraer aire de un contenedor que tiene 1 atm de presión. Para respirar a partir de un contenedor, es necesario llevar mezclas presurizadas de aire o gases.

Para respirar bajo el agua, así, los buzos utilizan equipo SCUBA (por sus siglas en inglés), que consiste en uno o dos tanques de aire comprimido que se portan en la espalda y se conectan a través de una manguera a una boquilla. El equipo SCUBA permite al buzo permanecer bajo el agua durante periodos prolongados.

Problemas de respiración a alta presión

En el aire comprimido, por ejemplo, a 4 atm (~3 000 mm Hg), todos los gases presentan presiones parciales que cuadruplican

su valor normal. Así, la presión parcial de oxígeno (PO_2) en el aire comprimido es de ~600 mm Hg; la presión parcial de nitrógeno (PN_2) es de ~2 400 mm Hg. Las cifras correspondientes en los alveolos y arterias son un poco menores, pero aún muy altas. Los gases se distribuyen a través del organismo en todos los fluidos, y permanecen disueltos a alta presión. Su presencia en el organismo a alta presión desencadena síntomas indeseables. Un problema adicional es que los gases comprimidos tienen una densidad mayor, y se requiere un esfuerzo respiratorio mayor para introducirlos y expulsarlos de los pulmones (es decir, se incrementa el trabajo respiratorio).

Si el buzo respira aire comprimido, el incremento de la PO_2 puede causar toxicidad por oxígeno, y la PN_2 induce narcosis por nitrógeno, al tiempo que la presión parcial elevada de los gases atmosféricos inertes (entre los que se encuentra el helio) es capaz de generar el síndrome nervioso por alta presión (SNAP). La respiración de una mezcla de O_2 y helio a alta presión tiene más probabilidad de provocar SNAP.

Narcosis por nitrógeno. A presiones de 4 a 5 atm (es decir, a profundidades de 30 o 40 m en el océano), el N_2 a 80% produce euforia; de esa manera, la narcosis por nitrógeno también se conoce como “arrebato de las profundidades”. A presiones más altas, los síntomas se asemejan a la intoxicación alcohólica. La destreza manual puede conservarse, pero las funciones intelectuales se alteran.

Síndrome nervioso por alta presión. Cuando existe una presión elevada, los gases inertes ejercen un efecto anestésico inespecífico sobre las membranas nerviosas. El SNAP se caracteriza por temblor y sopor. A diferencia de la narcosis por nitrógeno, las funciones intelectuales no se afectan en grado intenso, pero la destreza manual se compromete.

Problemas por una caída rápida de la presión

El **trastorno por descompresión** se presenta cuando un buzo, por cualquier razón, asciende hasta la superficie con demasiada rapidez. Sólo se desarrolla si el buzo se encuentra respirando aire presurizado. Si el buceo se lleva a cabo utilizando un método natural de retención del aire, no se presenta un trastorno por descompresión, de manera independiente a la rapidez con la cual ocurra el ascenso.

El trastorno por descompresión se caracteriza por artralgias, sensación de ahogamiento y eventos cerebrovasculares. Las **artralgias** son intensas y se presentan cuando se forman burbujas de gas en los tejidos. Se relacionan con parestesias y prurito. La sensación de **ahogamiento** y la disnea se deben a la existencia de burbujas de gas en los capilares pulmonares. Los **eventos vasculares** pueden afectar tanto la circulación cerebral como la coronaria; se deben a la existencia de burbujas de gas en la microcirculación cerebral o coronaria, lo que desencadena isquemia. En caso de descompresión explosiva, como ocurre cuando un avión que vuela a gran altura pierde presión de manera súbita, puede ocurrir una embolia gaseosa letal. La razón por la cual se forman burbujas de gas en la sangre y los tejidos se analiza a continuación.

Al tiempo que un buzo que está respirando N_2 a 80% asciende hacia la superficie, la PN_2 elevada en los alveolos se reduce, y con ella disminuye la PN_2 de la sangre arterial y fluidos corporales. Es importante recordar en este punto que la presión parcial de un gas disuelto corresponde a la presión ambiental que lo mantiene en solución. Así, cuando la presión parcial del N_2 se reduce, pierde la capacidad para mantener el gran volumen de N_2 que se encontraba en solución y que se

había disuelto a una presión mayor. Así, el N_2 escapa con rapidez en burbujas de la sangre, de la misma forma en que el CO_2 forma las burbujas que escapan de un refresco cuando la botella se abre y se libera la presión.

Si la PN_2 se reduce con lentitud, el N_2 sale de la sangre poco a poco y se exhala sin formar burbujas. A esto se denomina **descompresión lenta**. Sin embargo, durante un ascenso rápido a través del agua, la descompresión es rápida y se forman burbujas en los tejidos y en la sangre, lo que da lugar al trastorno por descompresión.

El tratamiento del trastorno por descompresión es la recompresión rápida en una cámara de presurización, seguida por una descompresión lenta. La recompresión en varias ocasiones salva la vida. La recuperación suele ser completa, pero pueden persistir signos neurológicos residuales como consecuencia de algún daño irreversible al sistema nervioso.

Para el buceo prolongado a gran profundidad, los buzos utilizan mezclas de oxígeno y helio en lugar de aire. El helio tiene una quinta parte de la solubilidad del nitrógeno, y por tanto se disuelve en menor medida en los fluidos corporales. Puesto que es menos denso que el nitrógeno, el helio comprimido ofrece una resistencia menor para la respiración que el nitrógeno. Por último, el helio presurizado genera una alteración intelectual menor que el nitrógeno presurizado.

Respiración a gran altitud

La respiración a grandes altitudes, en las que la presión atmosférica es baja, implica una serie distinta de problemas de los propios de la respiración submarina. Los problemas del ascenso a gran altitud con o sin oxígeno se resumen en el cuadro 51-1.

Si una persona asciende hasta grandes altitudes sin oxígeno, desarrolla síntomas de hipoxia a los 4 000 m y pierde el estado de conciencia a los 6 000 m. Puede subir más alto sólo si lleva O_2 a 100%. Sin embargo, si el cilindro de O_2 no está presurizado de manera que permita dispensar el O_2 a 760 mm Hg, la PO_2 aún caerá, puesto que la presión ambiental disminuye. Por ejemplo, a una altitud de 10 000 m (que es un poco mayor que la del monte Everest), la presión atmosférica, y por tanto la presión alveolar, es de 187 mm Hg. La tensión acuosa dentro del aire alveolar es de 47 mm Hg y la PCO_2 en el alveolo es de 40 mm Hg. Así, inclu-

Cuadro 51-2 Respuestas compensatorias a la hipoxia de grandes altitudes

Incremento de la oxigenación de la sangre por medio de:
• Hiperventilación persistente
• Incremento de la capacidad de difusión de los pulmones
Aumento del aporte de O_2 a los tejidos a través de:
• Aumento del gasto cardíaco
• Policitemia por incremento de la secreción de eritropoyetina
• Desviación a la derecha de la curva de disociación del O_2 (por contenido alto de 2,3-DPG)
• Incremento de la densidad capilar tisular
• Aumento de la mioglobina
Potenciación de la maquinaria oxidativa de los tejidos a través de:
• Aumento del número de mitocondrias
• Aumento del contenido tisular de oxidasa del citocromo

Abreviaturas: 2,3-DPG, difosfoglicerato; O_2 , oxígeno.

so si se respira O_2 a 100%, la PO_2 del alveolo será de $187 - 47 - 40 = 100$ mm Hg. Así, la presión atmosférica de 187 mm Hg (a una altitud de 10 000 m) es la presión barométrica más baja a la cual es posible alcanzar una PO_2 alveolar normal de 100 mm Hg, incluso al respirar oxígeno a 100%. Si la persona continúa subiendo después de los 10 000 m mientras respira oxígeno a 100% sin presurizar, desarrollará hipoxia y por último perderá la conciencia a los 14 000 m.

La exposición aguda a una gran altitud genera en algunas personas respuestas fisiológicas inmediatas, como hiperventilación e incremento del gasto cardíaco. Esta respuesta muchas veces genera síntomas desagradables, como disnea y palpitaciones, y se denomina **mal de montaña transitorio**, que debe distinguirse del trastorno más ominoso que puede desarrollarse después de un periodo entre 6 h a 4 días, y que se denomina **mal de montaña agudo**.

Mal de montaña agudo

El mal de montaña agudo suele desarrollarse en el transcurso de un día de la llegada a una gran altitud y perdurar alrededor de una semana. Se caracteriza por oliguria, edema cerebral y edema pulmonar, que se explican más adelante. Su tratamiento incluye reposo, oxigenoterapia y administración de fármacos bloqueadores de los canales del calcio (p. ej., nifedipina), que reducen la presión arterial pulmonar.

Oliguria. La susceptibilidad al mal de montaña es muy variable y al parecer guarda relación con la capacidad para producir diuresis: los individuos que desarrollan diuresis a gran altitud no desarrollan mal de montaña. Por el contrario, el volumen urinario disminuye en las personas que desarrollan la condición. Sin embargo, el tratamiento con diuréticos no previene el mal de montaña. La causa de la oliguria podría ser la desviación del flujo sanguíneo hacia los músculos con hipoxia, lo que genera una disminución del flujo sanguíneo esplácnico y renal. También podría deberse a un incremento de la secreción de hormona antidiurética, por efecto del estrés.

Edema cerebral. La baja PO_2 a grandes altitudes produce dilatación de las arteriolas y, si no existe compensación por medio de la autorregulación cerebral, se presenta un incremento de la presión capilar que favorece la exudación del fluido hacia el tejido cerebral.

Edema pulmonar. La hipoxia, la baja PO_2 en los alveolos, produce vasoconstricción local en los vasos pulmonares (precapilares). Sin embargo, puesto que todo el gasto del ventrículo derecho debe pasar a través de los capilares pulmonares, la presión hidrostática en ellos aumenta. Esto

Cuadro 51-1. Signos y síntomas de la exposición a grandes altitudes

Altitud	Presión atmosférica (mm Hg)	Efecto sobre el organismo
Ascenso sin oxígeno		
3 000 m	503	Inicia la hiperventilación
4 000 m	460	Aparecen síntomas de hipoxia
5 000 m	400	Los síntomas de hipoxia se agravan
6 000 m	350	Se pierde la conciencia
Ascenso con oxígeno a presión ambiental		
10 000 m	187	El cuerpo se encuentra al borde de la hipoxia
14 000 m	100	Se pierde el estado de conciencia
20 000 m	< 47	La sangre comienza a "hervir"

* Se trata de una propuesta por completo teórica, puesto que una persona que trata de alcanzar esta altura sin aire presurizado muere antes de que la sangre comience a "hervir", sin mencionar que la montaña más alta tan sólo tiene 9 000 m.

causa disrupción de las paredes de los capilares más débiles y se genera exudado de líquido rico en proteínas hacia los tejidos pulmonares. El edema pulmonar de las grandes altitudes sigue siendo un problema importante, que aún elude una prevención satisfactoria o una cura.

Aclimatación

Al transcurrir el tiempo, la aclimatación a una gran altitud se presenta por efecto de las respuestas compensatorias a la hipoxia (cuadro 51-2). Así, algunos humanos habitan a altitudes hasta de 5 500 m. Los habitantes presentan tórax en tonel y policitemia intensa. Cuentan con una PO_2 alveolar baja, pero no manifiestan signos o síntomas de hipoxia. Dos de las respuestas compensatorias se analizan enseguida.

Hiperventilación persistente. Las personas que no se encuentran aclimatadas carecen de capacidad para mantener la hiperventilación por efecto de la eliminación del CO_2 . La eliminación del CO_2 no sólo abate el impulso respiratorio, sino causa sensación de desmayo. A pesar de esto, los individuos aclimatados a las grandes altitudes son capaces de hiperventilar de manera constante incluso cuando su PCO_2 alveolar y arterial es baja por efecto de la eliminación del CO_2 . Esto se debe a que las personas con aclimatación cuentan con un pH arterial normal que deriva de la actividad de los mecanismos de compensación renal. Esto asegura que sus quimiorreceptores periféricos reciban un impulso adecuado de los hidrogeniones. Más importante aún, las personas aclimatadas tienen capacidad para mantener un pH un poco ácido en el LCR. Esto se hace posible por una bomba de HCO_3^- que se ubica en la barrera hematoencefálica y expulsa al HCO_3^- . El LCR ácido ayuda a mantener un control respiratorio adecuado de los quimiorreceptores centrales. También impide la vasoconstricción cerebral y la sensación de desmayo.

Desviación a la curva de disociación del O_2 hacia la derecha. La desviación a la derecha de la curva de disociación del O_2 se debe a un incremento del contenido de 2,3-DPG en los eritrocitos. Sin embargo, la alcalosis concomitante que genera la hiperventilación tiende a inducir una desviación a la izquierda. El resultado neto es una desviación discreta a la derecha, que favorece la liberación de O_2 en los tejidos. La alcalosis secundaria a la hiperventilación se corrige por medio de la excreción renal del HCO_3^- en exceso, de tal manera que los individuos con aclimatación presentan alcalosis mínima.

Mal de montaña crónico

El mal de montaña crónico se desarrolla en algunos individuos que permanecen a grandes altitudes. Quizá se genere cuando los quimiorreceptores periféricos desarrollan insensibilidad a la hipoxia, lo que causa síntomas graves secundarios. Existe una vasoconstricción pulmonar intensa que desencadena *cor pulmonale*. En ausencia de hiperventilación, otros cambios adaptativos se exageran, y explican algunos de los problemas que se vinculan con el mal de montaña crónico. Por ejemplo, la policitemia intensa puede inducir insuficiencia circulatoria.

Resumen

- La respiración a alta presión se enfrenta con más frecuencia al encontrarse bajo el agua y pueden derivar de ella varios problemas, entre los que se encuentran el incremento del trabajo respiratorio, narcosis por nitrógeno y dolores articulares.
- La respiración a una gran altitud causa reducción de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial (PaO_2), lo que desencadena hiperventilación. Cuando la PaO_2

cae en grado suficiente, la función del sistema nervioso central disminuye y de manera eventual se presenta la muerte.

Aplicación del conocimiento

51-1. La Srita. Eng toma vacaciones en Hawaii. El clima es perfecto y el agua le invita a zambullirse, de manera que decide practicar esnórquel. Prediga las consecuencias que tendrá la ventilación a través de un esnórquel durante 30 min sobre los parámetros siguientes: volumen del espacio muerto, volumen corriente, frecuencia respiratoria, PaO_2 , $PaCO_2$ y trabajo respiratorio.

52 Pruebas de función pulmonar y trastornos respiratorios

Pruebas de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar (PFP) permiten una valoración precisa y reproducible de la condición funcional del sistema respiratorio, y dan oportunidad de cuantificar la gravedad de las neumopatías. Incluyen la cuantificación de los volúmenes pulmonares, las tasas de flujo de aire, distensibilidad pulmonar y capacidad de difusión.

Las PFP se utilizan para confirmar un diagnóstico clínico. Por ejemplo, la presencia de un valor bajo para el volumen espirado forzado en 1 seg (VEF_1) que se revierte con el uso de vasodilatadores, a la par de una capacidad de difusión normal, sugiere el diagnóstico de asma bronquial cuando coincide con una historia clínica compatible. Sin embargo, una disminución similar del VEF_1 en presencia de respuesta deficiente a los broncodilatadores, disminución de la retracción elástica y limitación de la capacidad de difusión junto con una historia clínica relevante, sugeriría por el contrario un diagnóstico de enfisema. Las PFP permiten el diagnóstico temprano, en ocasiones incluso antes de que aparezcan los síntomas clínicos. La disminución de la capacidad de difusión es el primer cambio que se observa en la neumopatía intersticial.

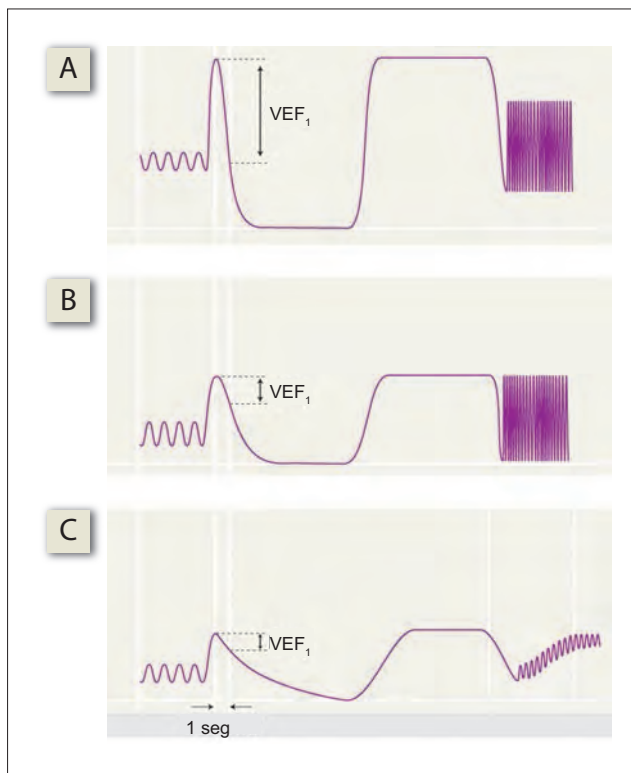


Figura 52-1. Espirogramas que registran la capacidad vital forzada, el volumen espiratorio forzado en 1 seg (VEF_1) y la ventilación voluntaria máxima en **A**) un sujeto normal, **B**) un trastorno restrictivo, y **C**) un trastorno obstructivo. Obsérvese que en el trastorno obstructivo la hiperventilación ocurre con disminución del volumen corriente y con una capacidad funcional residual más alta. (Reproducida con autorización de Ganong WF. Review of Medical Physiology. Boston: McGraw-Hill;2005.)

Cuadro 52-1. Comparación de los trastornos obstructivos y restrictivos

Obstructivos	Restrictivos
CPT normal; CV normal, pero puede reducirse a expensas del incremento de la CFR por el atrapamiento del aire	CPT y CV siempre reducidas
VEF1/CVF reducida	VEF1/CVF normal
Asa flujo-volumen con disminución de la altura	Asa flujo-volumen más estrecha

Abreviaturas: VEF1, volumen espiratorio forzado en 1 seg; CFR, capacidad funcional residual; CVF, capacidad vital forzada; CPT, capacidad pulmonar total; CV, capacidad vital.

Las PFP ayudan a valorar la gravedad de una enfermedad respiratoria; también facilitan la vigilancia de la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, la gravedad del asma puede valorarse en forma más precisa a partir de la cuantificación del VEF_1 , en tanto el grado de hipoxemia se identifica mejor mediante gasometría. La valoración de la intensidad de la obstrucción de las vías aéreas ayuda a ajustar la farmacoterapia al transcurrir el tiempo. Las PFP también se utilizan para valorar la condición física y predecir la seguridad que existe para la participación en el ejercicio físico extenuante. Pueden identificar a los pacientes con neumopatía previa que son capaces de soportar con seguridad vuelos a grandes distancias, puesto que los pasajeros que viajan a gran altitud se exponen a una presión parcial de oxígeno (PO_2) más baja, incluso dentro de las cabinas presurizadas. Las PFP también se llevan a cabo como parte de una valoración preanestésica.

Con base en los resultados de las PFP es posible clasificar los trastornos respiratorios en tres tipos: trastornos obstructivos de la ventilación, trastornos restrictivos de la ventilación y trastornos por anomalías de la transferencia de gases. Los tres tipos de defectos coexisten con frecuencia. Las diferencias entre los trastornos pulmonares obstructivos y los restrictivos se hacen evidentes en el espirograma (figura 52-1), y se resumen en el cuadro 52-1.

Trastornos obstructivos de las vías aéreas

Los trastornos obstructivos de las vías aéreas se deben al bloqueo del flujo del aire en cualquier punto, desde las vías aéreas superiores amplias hasta las vías aéreas periféricas pequeñas. Las obstrucciones de las vías aéreas grandes y pequeñas generan patrones distintos en las PFP (figuras 52-1 y 52-2). Sin embargo, los trastornos obstructivos pulmonares se relacionan ante todo con obstrucción tanto de las vías aéreas grandes como de las pequeñas (cuadro 52-2).

Cuando los volúmenes pulmonares son altos, la mayor parte de la resistencia al flujo del aire lo ofrecen las vías aéreas grandes. Así, es la resistencia de las vías aéreas grandes la que limita la velocidad máxima de flujo que puede alcanzarse. Por tanto, en la obstrucción de las vías aéreas grandes la velocidad de flujo espiratorio máximo (VFEM) y el VEF_1 disminuyen. En concordancia, la altura del asa flujo-volumen disminuye, pero la pendiente de la curva de espiración con volúmenes bajos permanece sin cambios.

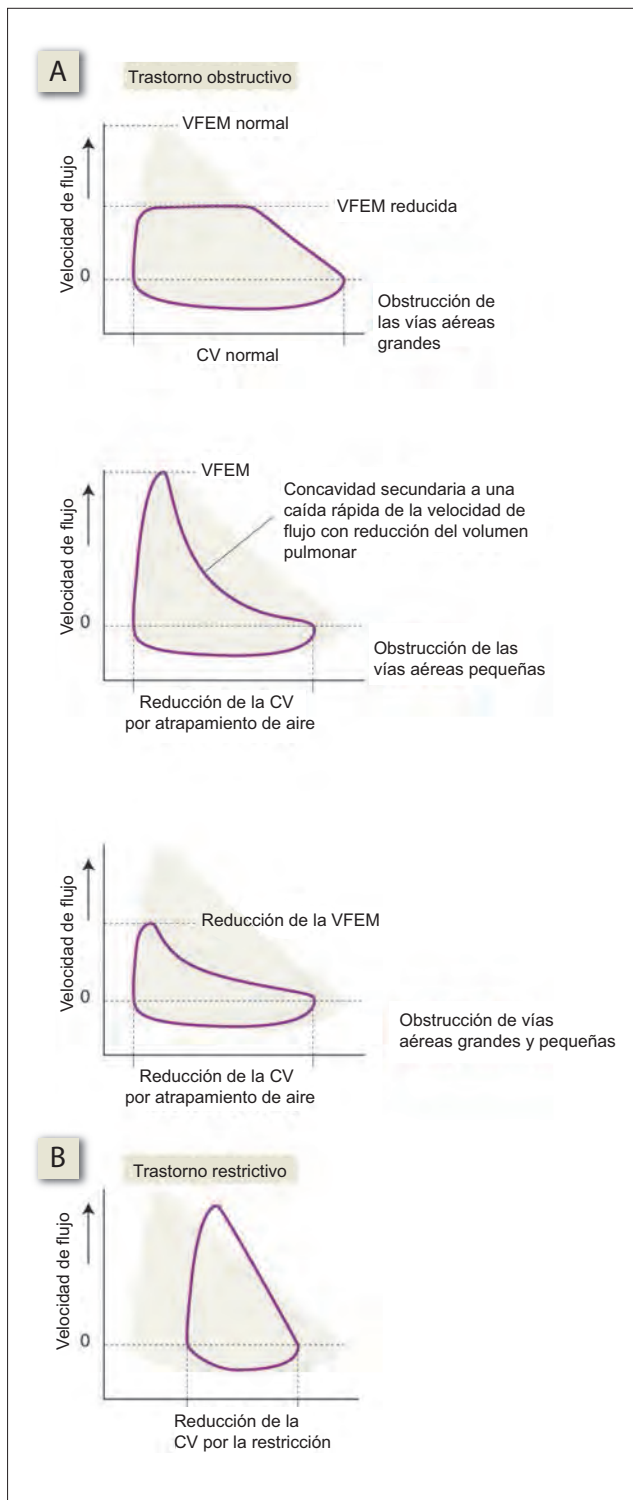


Figura 52-2. Asas flujo-volumen de **A)** los trastornos obstructivos (vías aéreas mayores y menores) y **B)** los restrictivos. La sombra de tono pardo corresponde al asa anormal. VFEM, velocidad de flujo espiratorio máxima; CV, capacidad vital.

La contribución de las vías aéreas pequeñas a la resistencia de las vías aéreas se incrementa con los volúmenes bajos. De esta forma, en la obstrucción de las vías aéreas pequeñas el VEF₁ permanece normal, pero el VEF₃ y la velocidad de flujo espiratorio forzado entre 25 a 75% (VFEM₂₅₋₇₅) son

Cuadro 52-2. Trastornos obstructivos frecuentes

Proceso patológico	Localización de la lesión anatómica	Causa de la reducción del flujo del aire
Asma	Vías aéreas grandes y pequeñas	Estrechamiento de las vías aéreas por contracción del músculo liso, edema y retención de secreciones
Bronquitis crónica	Vías aéreas grandes y pequeñas	Estrechamiento de las vías aéreas por fibrosis, secreciones y edema
Enfisema	Vías aéreas grandes y pequeñas	Pérdida de la retracción elástica pulmonar
Obstrucción de las vías aéreas superiores	Vías aéreas grandes (tráquea y bronquios principales)	Estrechamiento de las vías aéreas mayores: laringe, tráquea y bronquios lobulares

bajas. En concordancia, el asa flujo-volumen no muestra alguna reducción de altura, sino que la curva de la espiración se vuelve cóncava por efecto de una caída rápida de la velocidad de flujo, con reducción del volumen pulmonar. La obstrucción de las vías aéreas pequeñas también se vincula con un volumen de cierre elevado y atrapamiento de aire; como consecuencia, la capacidad vital se reduce.

Asma bronquial

El asma bronquial se define desde la perspectiva clínica como un trastorno de las vías aéreas, que las hace susceptibles a la broncoconstricción en respuesta a diversos estímulos desencadenantes. El estrechamiento de las vías aéreas se debe a la contracción del músculo liso, al edema de la mucosa y formación de tapones de moco. Las características clásicas de este estrechamiento de las vías aéreas son su variabilidad espontánea, su agravamiento ante la exposición a factores desencadenantes (alergenos, aire frío, ejercicio, etc.) y su alivio con la administración de broncodilatadores. La exposición a un agente desencadenante, como un alérgeno el ejercicio, da inicio a una broncoconstricción inmediata a la que sigue una inflamación (con predominio eosinofílico) progresiva de las paredes bronquiales varias horas después, así como edema de la mucosa. Es esta fase posterior la que se observa en el asma crónica. En presencia de inflamación crónica, las vías aéreas responden mediante broncoconstricción incluso a irritantes inespecíficos, como los olores intensos, aire frío y polvo, aun si el individuo no presenta alergia a ellos. El asma inducida por el ejercicio se debe a la desecación de las vías respiratorias por efecto de la respiración oral.

El factor primordial para la limitación al flujo del aire es el incremento del tono broncomotor, que es reversible con fármacos broncodilatadores. Otra causa es la obstrucción dinámica de la vía aérea: el colapso de las vías aéreas pequeñas en una fase temprana de la espiración. A diferencia del tono broncomotor incrementado, la compresión dinámica de la vía aérea no responde a los broncodilatadores.

Bronquitis crónica

La bronquitis crónica se define desde una perspectiva clínica. Se diagnostica cuando existe persistencia de tos y secreción excesiva de moco la mayor parte del día a lo largo de un periodo de tres meses, durante por lo menos 2 años sucesivos. Se presenta cicatrización (sustitución de los tejidos elásticos por colágeno) y distorsión de los bronquiolos ter-

minales. Alrededor de 10 a 15% de estos pacientes presentan un grado variable de obstrucción de la vía aérea, y se diagnostica con **bronquitis obstructiva crónica**. Ésta es la variedad obstructiva crónica de bronquitis que se considera componente de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (véase más adelante). Algunos pacientes con bronquitis obstructiva crónica muestran mejoría significativa (incremento de más de 20% del VEF₁) con el uso de broncodilatadores. Puesto que la reversibilidad del cuadro con el uso de broncodilatadores es característica del asma, estos casos de bronquitis obstructiva crónica se denominan **bronquitis asmática**.

Enfisema

El enfisema (figura 52-3) se define con base en criterios patológicos. Se diagnostica cuando existe incremento de la dimensión de los espacios aéreos distales al bronquiol terminal, y destrucción de la pared alveolar, en tanto el incremento del tamaño del espacio aéreo sea irreversible y no se vincule con fibrosis. La destrucción de la pared alveolar reduce la elasticidad pulmonar; por tanto, disminuye la retracción elástica de los pulmones. La reducción de la retracción elástica pulmonar permite que el tórax se distienda, lo que genera el aspecto característico en tonel que adquiere el tórax en el paciente con enfisema.

Alrededor de 5% de los casos de enfisema se debe a una deficiencia genética de la enzima antitripsina α_1 , que se sintetiza en los hepatocitos y macrófagos. La antitripsina α_1 inhibe a la tripsina y elastasa; así, limita el daño que producen las elastasas que liberan los neutrófilos cuando existen afecciones inflamatorias en los pulmones. Por tanto los pacientes con deficiencia de la antitripsina α_1 son vulnerables al daño pulmonar intenso mediado por neutrófilos. El tabaquismo inactiva a la antitripsina α_1 , por lo que predispone al enfisema y acelera su evolución en pacientes con vulnerabilidad genética.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La bronquitis obstructiva crónica y el enfisema tienden a coexistir, quizá porque las dos enfermedades tienen origen inflamatorio y comparten elementos etiológicos. Las dos se caracterizan por incremento de la resistencia de las vías aéreas y resulta difícil valorar las contribuciones relativas de la bronquitis obstructiva crónica y enfisema a las características obstructivas generales. De esta manera, las dos condi-

ciones se denominan en forma conjunta enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Una parte del incremento de la resistencia de las vías aéreas en la EPOC es reversible con broncodilatadores y puede atribuirse a una bronquitis asmática. En ocasiones, la bronquitis obstructiva crónica y el enfisema se desarrollan en una forma más bien pura, y muestran algunas características distintivas (cuadro 52-3).

Resistencia creciente de las vías aéreas

La característica más peculiar de la EPOC es el incremento de la resistencia de las vías aéreas, tanto de las grandes como de las pequeñas. De ordinario, las vías aéreas pequeñas periféricas sólo contribuyen a 10% de la resistencia total. En la EPOC, la contribución de las vías aéreas pequeñas es mucho mayor. Existen tres razones para el incremento de la resistencia en las vías aéreas.

1. La razón principal es la obstrucción dinámica de la vía aérea: el colapso de las vías aéreas pequeñas en una fase temprana de la espiración. Las vías aéreas pequeñas tienen más tendencia al colapso en la EPOC que en el asma, puesto que existe pérdida de la elasticidad en los bronquiolos pequeños (que presentan cicatrización en la bronquitis crónica) y pérdida del soporte de las paredes alveolares circundantes (que se destruyen en el enfisema).
2. La limitación al flujo del aire también se debe en parte al incremento del tono broncomotor, lo que puede revertirse con los fármacos broncodilatadores. En contraste, la compresión dinámica de las vías aéreas no responde a los medicamentos.
3. También existe cierto incremento de la resistencia en las vías aéreas mayores (intratorácicas). Esto se debe a que la pérdida de los tabiques alveolares en el enfisema permite una reducción de la retracción elástica del pulmón. La pérdida de retracción elástica reduce la fuerza para la distensión de las vías aéreas intratorácicas, de forma que incrementa su resistencia.

La obstrucción dinámica de las vías aéreas dificulta más la espiración que la inspiración, lo que conduce al atrapamiento del aire y al incremento secundario del volumen residual a expensas de la capacidad vital forzada (CVF) (figura 52-1). Esto desencadena una respiración con volúmenes más altos. La ventaja de respirar con volúmenes más altos es que

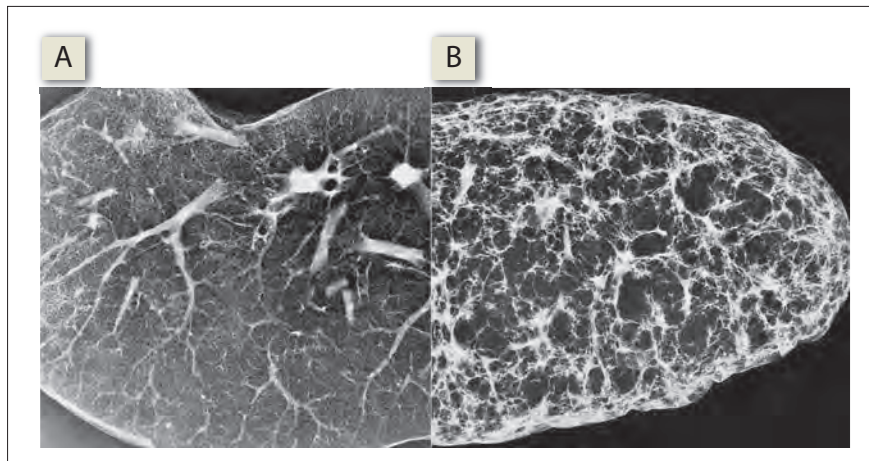


Figura 52-3. A) Estructura de un pulmón normal y B) un pulmón enfisematoso.

Cuadro 52-3. Comparación en casos con predominio de bronquitis o enfisema

	Predominio de bronquitis	Predominio de enfisema
Aspecto	Azul pletórico	Rosado jadeante
Inicio	Tos productiva	Disnea
VEF1/CVF	Reducida	Reducida
CFR	Incremento discreto	Incremento intenso
CPT	Normal	Aumentada
Distensibilidad pulmonar estática	Normal	Aumentada
Capacidad de difusión	Normal	Baja
Hipoxia e hipercapnia	Suelen existir	Pudieran no existir

Abreviaturas: VEF1, volumen espiratorio forzado en 1 seg; CFR, capacidad funcional residual; CVF, capacidad vital forzada; CPT, capacidad pulmonar total.

se mantiene una presión intratorácica más negativa, lo que ayuda a mantener la permeabilidad de las vías aéreas. Sin embargo, incapacita al paciente en tres formas. 1) La capacidad para la inspiración disminuye. 2) El trabajo respiratorio se incrementa por efecto del aumento de la retracción elástica de los pulmones con los volúmenes pulmonares más altos. 3) Los músculos que participan en la inspiración pierden efectividad en forma progresiva como consecuencia de la relación adversa longitud-tensión, lo que conduce a la fatiga progresiva y, de manera eventual, al paro respiratorio.

Reducción de la capacidad de difusión

La destrucción de las paredes alveolares reduce la capacidad de difusión, lo que tiene como consecuencia hipoxemia e hipercapnia, y los pacientes desarrollan cianosis. Por efecto de su tolerancia baja al ejercicio, se movilizan menos y por tanto ganan peso. Así, se les denomina “*blue bloaters*” (aspecto “azul pletórico”, por efecto de la cianosis y de la obesidad) o pacientes con EPOC tipo B. Sin embargo, algunos individuos pueden evitar el desarrollo de hipoxemia e hipercapnia mediante hiperventilación. No presentan cianosis, pero pierden peso por efecto del trabajo respiratorio excesivo. A ellos se les denomina “*pink puffers*” (aspecto “rosado jadeante”, por la oxigenación adecuada e hiperventilación), o pacientes con EPOC tipo A. Por razones que se desconocen, los pacientes con predominio de bronquitis crónica tienden a ser “*blue bloaters*”, en tanto aquéllos en los que predomina el enfisema tienden a ser “*pink puffers*”.

Desequilibrio ventilación:perfusión

La ventilación pulmonar no es uniforme en la EPOC. La destrucción de los tabiques alveolares y sus capilares trae como resultado la desviación de la sangre hacia los alveolos intactos, que en consecuencia reciben una perfusión excesiva. Por otra parte, los alveolos grandes que se forman por la rotura de los tabiques alveolares muestran ventilación excesiva, puesto que tienen complianza mayor (ley de Laplace), al tiempo que los alveolos más pequeños e intactos presentan ventilación deficiente. Así, en el enfisema los alveolos normales cuentan con perfusión excesiva y ventilación deficiente. Este desequilibrio ventilación:perfusión genera una reducción más intensa de la capacidad de difusión de la que se pudiera adjudicar tan sólo a la reducción del área de superficie alveolar.

Hipertensión pulmonar

La EPOC también se vincula con hipertensión pulmonar por las causas que se explican a continuación. La hipoxia conduce a un incremento compensatorio del gasto cardiaco. Este gasto mayor debe pasar a través de un lecho pulmonar reducido, puesto que existen grandes áreas del mismo destruidas a lo largo de los tabiques alveolares. Así, la resistencia al flujo sanguíneo es más alta. La resistencia se incrementa aún más por efecto de la vasoconstricción de los capilares pulmonares en las regiones hipóxicas de los pulmones. La combinación de incremento del gasto cardiaco y aumento de la resistencia capilar pulmonar trae como resultado la hipertensión pulmonar. Una contribución importante a la hipertensión pulmonar deriva de las anomalías del endotelio vascular. El óxido nítrico (NO) que se libera a partir del endotelio impide la elevación del tono vascular pulmonar que de ordinario se relaciona con la hipoxia. En la EPOC, existe disminución de la síntesis y liberación de NO a partir de las células endoteliales en respuesta a la hipoxia, lo que produce aumento del tono vascular pulmonar y contribuye así a la hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar impone una sobrecarga mayor al ventrículo derecho, y esto conduce a hipertrofia ventricular derecha (*cor pulmonale*).

Trastornos pulmonares restrictivos

Los trastornos restrictivos de las vías aéreas se deben a la reducción de la capacidad pulmonar total. La anomalía restrictiva también se revela por la disminución de la capacidad vital, siempre y cuando se haya descartado el atrapamiento del aire. La VFEM puede encontrarse reducida en un trastorno restrictivo, puesto que depende del esfuerzo ya que no es posible desarrollar esfuerzos respiratorios intensos cuando existen volúmenes pulmonares bajos (véase figura 45-11). El asa flujo-volumen que caracteriza a un trastorno restrictivo se muestra en la figura 52-2. Las etiologías frecuentes de los trastornos restrictivos se enlistan en el cuadro 52-4, y algunas de ellas se analizan a continuación.

Atelectasia

La atelectasia es una condición en la cual existe una pérdida parcial o total del aire alveolar (colapso alveolar), en una región o en todo el pulmón. Se trata de un trastorno pulmonar restrictivo y se asocia a una limitación del intercambio de gases.

La atelectasia se desarrolla cuando se obstruye la vía aérea que ventila una región o todo el pulmón. La obstrucción puede deberse a la compresión de la vía aérea desde el

Cuadro 52-4. Causas comunes de trastornos pulmonares restrictivos

Trastorno patológico	Ejemplo
Enfermedad pulmonar parenquimatosa primaria	Neumonía, atelectasia, fibrosis, tumor
Extirpación quirúrgica del tejido pulmonar	Lobectomía
Enfermedad de la pleura y pared torácica	Derrame pleural, fibrosis pleural, xifoescoliosis, obesidad
Disminución de la generación de fuerza espiratoria.	Trastornos del sistema neuromuscular o del sistema nervioso central

exterior, por ejemplo por efecto del crecimiento de un ganglio linfático. Es más frecuente que la obstrucción se genere en la luz de la vía aérea, como la aspiración de un cuerpo extraño, la existencia de tapones de moco o el desarrollo de una neoplasia, como un carcinoma broncogénico. La obstrucción que se debe a un tapón de moco se observa con frecuencia en pacientes con ventilación mecánica, que no son capaces de toser y expulsar el moco de sus vías aéreas. La atelectasia también se debe a la intubación traqueal inapropiada, como durante la anestesia. La punta de la sonda endotraqueal debe colocarse en la tráquea, de tal manera que permita la ventilación con presión positiva de ambos pulmones. Un anestesiólogo sin experiencia pudiera insertar de manera inadvertida la sonda endotraqueal a mayor profundidad en el bronquio derecho, que forma un ángulo menos pronunciado con la tráquea que el bronquio izquierdo, que se ramifica en un ángulo más agudo. El pulmón izquierdo permanece así sin ventilación durante la anestesia y esto puede generar atelectasia.

Consolidación

La consolidación de algunas regiones del parénquima pulmonar hace referencia a la inundación de los espacios alveolares con exudado inflamatorio. Esto suele deberse a un proceso infeccioso (bacteriano o viral), como la neumonía (figura 52-4), pero también puede ser resultado de la lesión química o por radiación a los pulmones. Sus consecuencias son dos. 1) Una anomalía restrictiva que se genera al tiempo que los gases alveolares son sustituidos por el exudado inflamatorio. 2) Se desarrollan hipoxemia e hipercapnia ante la disminución de la difusión de los gases.

Neumopatía intersticial

La neumopatía intersticial, que también se denomina alveolitis fibrosante (figura 52-5), se caracteriza por dos anomalías principales: engrosamiento de la membrana respiratoria por efecto del aumento del volumen celular y fibrosis; y la presencia de células mononucleares grandes dentro de los espacios alveolares. Esto representa una respuesta inflamatoria no regulada, en su mayor parte de origen desconocido (idiopática). El engrosamiento y fibrosis de la membrana

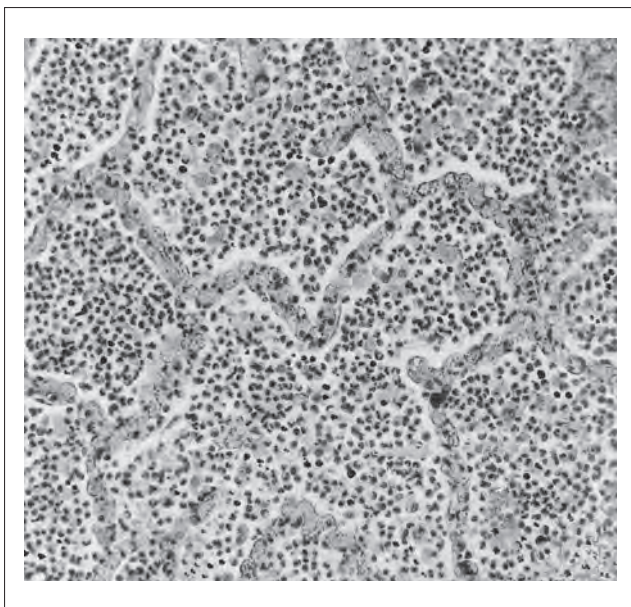


Figura 52-4. Aspecto microscópico de un corte de pulmón que muestra una neumonía en fase avanzada.

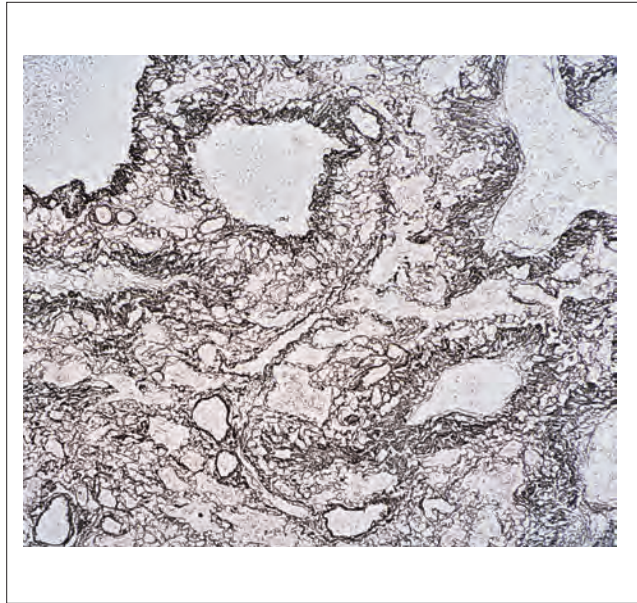


Figura 52-5. Aspecto microscópico de un corte de pulmón con fibrosis en fase avanzada.

respiratoria limitan la capacidad de difusión y desencadenan hipoxia hipóxica, hacen al pulmón rígido, reducen su distensibilidad e incrementan el trabajo respiratorio. Todos los volúmenes pulmonares se reducen y esto da lugar a una anomalía restrictiva.

Derrame pleural

En el derrame pleural, se acumula líquido en el espacio pleural. La acumulación de líquido puede deberse al aumento del trasudado hacia el espacio pleural, mismo que deriva de las modificaciones de la presión vascular (incremento de la presión hidrostática, como en la insuficiencia cardíaca, o disminución de la presión oncótica, como en la hipoproteïnemia). También puede ocurrir cuando existe incremento del exudado en alguna afección inflamatoria, como la infección. Por último, puede ser secundaria a la alteración del drenaje linfático de la pleura parietal cuando existen afecciones neoplásicas o inflamatorias.

El derrame pleural da lugar a una anomalía restrictiva con disminución de todos los volúmenes pulmonares. Si el derrame se desarrolla con rapidez o es abundante se relaciona con hipoxemia, lo que trae consigo hiperventilación e hipocapnia. También puede disminuir el gasto cardíaco y producir hipotensión. Un derrame moderado o masivo causa desplazamiento de las estructuras del mediastino hacia el lado opuesto.

Neumotórax

En un neumotórax (figura 52-6), el aire ingresa el espacio pleural a presión atmosférica. Un neumotórax espontáneo primario puede desarrollarse en una persona saludable en otros sentidos, sin que exista patología pulmonar subyacente. Un neumotórax espontáneo secundario es una complicación de una neumopatía subyacente. El neumotórax que se desarrolla tras una lesión torácica se denomina neumotórax traumático.

De ordinario, el pulmón y la pleura se mantienen juntos por efecto del líquido pleural. Cuando el aire ingresa el espacio pleural, el pulmón y tórax pueden separarse debido a que el aire es expansible. El tórax así adquiere un tamaño mayor y el pulmón se retrae para hacerse más pequeño. La presión pleural se hace menos negativa. La capacidad pul-

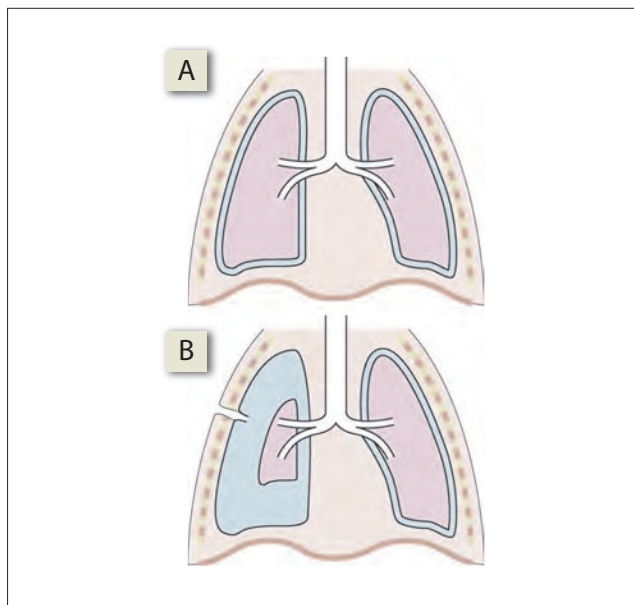


Figura 52-6. Neumotórax. Obsérvese que en comparación con los pulmones y el espacio pleural normales **A**) el pulmón se encuentra colapsado, y **B**) el espacio pleural es mayor en el neumotórax.

monar total y la capacidad vital disminuyen, lo que desemboca en un trastorno restrictivo.

En condiciones normales, cualquier neumotórax se reabsorbe con lentitud en forma espontánea, puesto que la presión parcial de los gases dentro de los capilares pleurales tiene ~60 mm Hg menos que la presión atmosférica (cuadro 52-5). La diferencia de presión que favorece la reabsorción del gas del neumotórax hacia el capilar pleural es más alta para el oxígeno (O_2) ($100 - 40 = 60$), marginal para el nitrógeno (N_2) ($573 - 569 = 4$) y adversa para el dióxido de carbono (CO_2) ($40 - 46 = -6$). Sin embargo, al tiempo que el O_2 se absorbe a partir del neumotórax, las presiones parciales de N_2 y CO_2 se incrementan, lo que genera un gradiente favorable para su absorción hacia los capilares pleurales. Se calcula que cada 24 h se absorbe casi 5% del neumotórax.

En el caso de un **neumotórax a tensión**, un desgarro con características de válvula en la pleura visceral permite que el aire ingrese a la cavidad pleural con cada inspiración, pero evita su salida durante la espiración. Puesto que la presión intrapleural sigue elevándose, el mediastino se desplaza hacia el lado opuesto y los pulmones se comprimen a ambos lados, lo que desencadena restricción de la ventilación. El aumento de la presión intrapleural (intratorácica) causa caída del gasto cardíaco.

Cuadro 52-5. Presiones parciales de los gases (mm Hg) en el neumotórax (iguales a las del aire alveolar) y capilares pleurales

	Neumotórax	Capilares pleurales	Diferencia de presiones parciales
PN_2	573	569	4
PO_2	100	40	60
PCO_2	40	46	- 6
Total	713	655	58

Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico de los trastornos respiratorios se basa de manera primordial en las observaciones siguientes (cuadro 52-6): 1) características de la respiración, 2) configuración del tórax, 3) desplazamiento del mediastino (tráquea y corazón), 4) características de la percusión, 5) resonancia vocal y frémito, 6) intensidad de los ruidos respiratorios, 7) calidad de los ruidos respiratorios y 8) ruidos agregados.

Características de la respiración. La frecuencia respiratoria normal es de ~14 y 18/min. A la frecuencia respiratoria más alta se le denomina **taquipnea**, si no existe modificación de su profundidad. El aumento de la profundidad de la respiración sin modificación de la frecuencia se denomina **hiperpnea**. Ni la taquipnea ni la hiperpnea se relacionan de manera necesaria con la **hiperventilación**, que hace referencia a cualquier patrón de ventilación que produce una reducción de la $PaCO_2$ normal. Los movimientos respiratorios son simétricos en condiciones normales: son iguales en ambos lados. Cualquier asimetría de los movimientos respiratorios, en especial cuando se solicita al sujeto realizar una inspiración profunda, sugiere la presencia de enfermedad pulmonar o pleural en el lado que tiene menos movimiento.

Un esfuerzo inspiratorio excesivo, que se relaciona con las enfermedades obstructivas de las vías aéreas, es muchas veces aparente por efecto de la prominencia de la contracción de los músculos esternocleidomastoideos. El esfuerzo inspiratorio excesivo también incrementa la negatividad de la presión intrapleural, lo que produce retracción de la fosa supraesternal y los espacios supraclaviculares durante la inspiración. También es posible observar retracción de los espacios intercostales.

Configuración del tórax. El tórax normal tiene una relación entre sus diámetros transverso y anteroposterior de 2:1. Cuando esta proporción disminuye, el tórax adquiere una configuración en barril que revela la hiperdistensión pulmonar. La hiperdistensión se observa de forma característica en los pacientes con EPOC.

Desviación del mediastino. En la fibrosis o colapso de uno de los pulmones, el mediastino se desvía hacia el lado afectado. Cuando existe derrame pleural y neumotórax, el mediastino se desplaza en dirección opuesta al lado afectado. La manifestación más evidente de desplazamiento del mediastino es la desviación de la tráquea partir de su ubicación en la línea media en el cuello, junto con un cambio de posición del choque del ápice. Ambos pueden detectarse mediante palpación.

La percusión del tórax consiste en obtener sonidos por efecto de colocar los dedos sobre la pared torácica. Cuando el dedo golpea el dígito que se encuentra sobre la pared torácica, ésta tiende a vibrar como una caja de resonancia, y su vibración se limita en parte por la existencia de los ruidos torácicos. Si el aire de los alveolos pulmonares es sustituido por líquido en la cavidad pleural o por líquido exudativo dentro de ellos, como en la neumonía, el ruido que se obtiene durante la percusión adquiere una matidez mayor: tiene amplitud baja y duración corta. Por el contrario, si el tejido pulmonar es sustituido por aire, como en el neumotórax, el sonido que se obtiene con la percusión es timpánico: tiene gran amplitud y duración mayor.

La **resonancia vocal** se valora al colocar el estetoscopio sobre la pared torácica y solicitar al paciente que vocaliza. Los sonidos de la voz se conducen a través de las vías aéreas y hacia la pared del tórax. Puesto que los sólidos conducen mejor el sonido, la resonancia vocal tiene más volumen cuando existe consolidación pulmonar y se reduce en el neumotórax, derrame pleural e hiperdistensión pulmonar. Si la ventilación de las vías aéreas se ausculta en la región pulmonar que presenta obstrucción, por ejemplo, por una neoplasia, la resonancia vocal se reduce. El sonido que se relaciona con la vocalización también puede percibirse

Cuadro 52-6. Signos clínicos en algunos trastornos respiratorios frecuentes

	Enfisema	Neumotórax	Atelectasia	Consolidación	Fibrosis	Derrame pleural
Características de la respiración	Rápida y superficial	Rápida y superficial	Rápida y superficial	Rápida	Rápida y superficial	Rápida y superficial
Configuración del tórax	En tonel	Aumento ipsilateral del volumen	Disminución ipsilateral del volumen	Normal	Normal	Posible aumento ipsilateral del volumen
Desviación de la tráquea	Desviación intensa	Desviación contralateral	Tracción ipsilateral	Nula	Tracción ipsilateral	Desviación contralateral
Percusión	Hiperresonancia	Timpanismo	Matidez	Matidez	Matidez*	Matidez
Resonancia vocal/frémito	Disminución	Disminución	Disminución	Incremento	Normal o aumentada	Disminución
Intensidad de los ruidos respiratorios	Disminuidos	Disminuidos	Disminuidos	Normales	Normales	Disminuidos
Características de los ruidos respiratorios	Murmullo vesicular	Murmullo vesicular	Murmullo vesicular	Roncus	Murmullo vesicular	Murmullo vesicular
Ruidos agregados	Sibilancias*	Ninguno	Estertores (cuando es parcial)	Estertores	Estertores	Frote pleural

* Pueden o no estar presentes.

como **frémito**, al colocar el borde cubital de la mano sobre el espacio intercostal mientras el paciente vocaliza.

Ruidos respiratorios. La auscultación sobre la tráquea y bronquios principales revela un sonido hueco con calidad “soplante”. Se denomina **roncus** y se genera en las vías aéreas superiores, entre la cavidad nasal y los bronquios principales. La auscultación sobre los pulmones normales a través de la pared torácica revela un ruido suave que se denomina **murmullo vesicular**. Se origina en las vías aéreas más pequeñas. La fase inspiratoria de este sonido es más prolongada

que la fase espiratoria (la proporción normal entre inspiración y espiración es de 2:1), y la segunda casi es silente. Si el roncus se ausculta sobre los campos pulmonares, esto revela consolidación pulmonar (cuadro 52-7).

Resumen

- Las pruebas de función pulmonar proveen un medio para diferenciar (diagnosticar) distintos tipos de trastornos respiratorios.
- La enfermedad obstructiva de las vías aéreas se diagnostica cuando existe incremento de la resistencia en las mismas, condición que se identifica en el asma, bronquitis, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis más enfisema).
- La enfermedad pulmonar restrictiva se presenta cuando la capacidad pulmonar total se reduce, y se debe a los cambios de las propiedades mecánicas del tejido pulmonar.

Aplicación del conocimiento

52.1. La Srita. Eng no tiene pólipos nasales (crecimientos anormales del tejido mucoso) cuando se le atiende por primera vez en el servicio de urgencias. Sin embargo, las personas que cursan con asma tienen más probabilidad de desarrollarlos. ¿Cuál sería la consecuencia sobre la función respiratoria de la presencia de un pólipo nasal grande?

52.2. ¿Bajo qué condiciones se incrementaría la duración de la espiración respecto de su valor normal? ¿Cuál es la causa más probable del incremento de la duración de la espiración en la Srita. Eng?

Cuadro 52-7. Diferencia entre el murmullo vesicular y roncus

Murmullo vesicular	Roncus
Sonido suave, de tono bajo, “susurrante”	Ruido áspero y de tono alto; sonido hueco, “soplante”
El sonido es más suave durante la espiración que en la inspiración	El sonido es más áspero durante la espiración que en la inspiración
La duración del sonido espiratorio duplica la del inspiratorio	La duración del sonido inspiratorio es igual a la del espiratorio
No existe intervalo entre los componentes inspiratorios y espiratorios	Existe un intervalo bien definido entre los componentes inspiratorio y espiratorio
El ruido inspiratorio se genera en los pulmones, en tanto los de la fase espiratoria derivan en parte de las vías aéreas mayores	Se genera en las vías aéreas mayores
De ordinario se ausculta a través de la pared torácica y sobre los pulmones	De ordinario no se transmite a través de la pared torácica. Cuando existe, revela consolidación. Por lo general se ausculta sobre la tráquea

52.3. El enfisema es un trastorno que se caracteriza por la destrucción del tejido elástico de los pulmones. Prediga los cambios que se presentarían sobre los siguientes valores de las pruebas de función pulmonar en un paciente con enfisema: volumen espiratorio forzado en 1 seg (VEF_1), relación VEF_1 /capacidad vital forzada (CVF), flujo máximo, capacidad funcional residual (CFR), volumen residual (VR) y capacidad pulmonar total (CPT).

52.4. Una radiografía de tórax que se tomó en el servicio de urgencias reveló que la Srita. Eng presentaba “hiperinsuflación pulmonar leve”. Los resultados de sus pruebas de función pulmonar revelan un incremento del VR. Explique el mecanismo que da origen a estos dos hallazgos.

Respuestas para aplicar su conocimiento

Capítulo 44

1. Cuando aparecen los primeros síntomas de la Srita. Eng, ella utiliza su inhalador de albuterol. ¿En qué sitio del árbol respiratorio ejerce el albuterol su efecto?

El albuterol se une a los receptores adrenérgicos β_2 que se ubican en el músculo liso de los bronquiolos. De esta manera, el albuterol actúa sobre las vías aéreas de conducción. Cuando los receptores β_2 se unen a la adrenalina, el músculo liso bronquiolar se relaja y los bronquiolos adquieren un diámetro mayor, lo que alivia los síntomas de la Srita. Eng.

2. ¿Cuál de los signos vitales de la Srita. Eng es anormal, si alguno lo es?

La presión arterial de la Srita. Eng presenta elevación marcada, por lo menos en parte por efecto de que su frecuencia cardíaca (pulso) es muy alta. Su taquicardia es consecuencia de la hipoxia [su presión arterial de oxígeno (P_aO_2) es de tan sólo 66 mm Hg]. Su frecuencia respiratoria también es muy alta, dos a tres veces el valor normal. Esto también es consecuencia de la hipoxia.

Capítulo 45

1. La Srita. Eng presenta tos al momento en que ingresa al servicio de urgencias. ¿Cuál de los músculos respiratorios se contrae para generar la espiración explosiva que se observa cuando una persona tose?

En el reposo, la espiración se debe a la retracción elástica pasiva de los pulmones y la pared torácica en expansión. Sin embargo, cuando se requiere un esfuerzo mayor para la espiración con el objetivo de inducir la tos (o cuando existe aumento de la ventilación durante el ejercicio), los músculos abdominales se contraen y comprimen los contenidos de la cavidad abdominal, de manera que desplazan hacia arriba al diafragma y generan una espiración forzada.

2. Cuando la Srita. Eng ingresa al servicio de urgencias, presenta broncoconstricción, que causa incremento de la resistencia de las vías aéreas. ¿Qué efecto esperaría usted que esta condición tuviera sobre su capacidad funcional residual (CFR)? Explique su predicción.

La CFR es el volumen que contienen los pulmones cuando la retracción elástica hacia el interior de estos órganos se equilibra de manera precisa con la retracción elástica que ejerce la pared torácica hacia el exterior. Si la distensibilidad de los pulmones o la pared torácica se modifica, el valor de la CFR también lo hace.

El asma y el incremento de la resistencia de la vía aérea que lo caracteriza tienen un efecto nulo o discreto de tipo directo sobre la CFR, puesto que la distensibilidad de los pulmones o la pared torácica no se modifican. Sin embargo, el incremento de la resistencia de la vía aérea dificulta que la Srita. Eng exhale. Para sobreponerse a este incremento de la resistencia al flujo pudiera ser necesaria una espiración forzada. Si esto ocurre, existe probabilidad de que tengan lugar la compresión dinámica de la vía aérea y el atrapamiento de aire en los pulmones. Al incrementarse el volumen residual (VR), la CFR se hace mayor.

3. ¿En qué consiste la disnea, y cuáles son los mecanismos potenciales de la misma? ¿Qué mecanismo tiene más probabilidad de estar produciéndola en la Srita. Eng?

La disnea es una sensación de “no obtener aire suficiente”. Puede generarse cuando existe hipoxia (P_aO_2 demasiado baja), y los tejidos no pueden obtener el oxígeno que requieren, cuando el esfuerzo respiratorio para adquirir una cantidad suficiente de oxígeno es mayor que el normal, o cuando coinciden ambas situaciones. Estos dos mecanismos quizá contribuyan a la disnea de la Srita. Eng; su P_aO_2 es baja y el esfuerzo respiratorio que requiere para generar una ventilación alveolar apropiada es mayor que el normal (para superar el incremento de la resistencia que existe en sus vías aéreas).

Capítulo 46

1. La Srita. Eng se presenta en el servicio de urgencias con sibilancias, que consisten en la producción de un ruido respiratorio anómalo. ¿Qué condiciones existen en el sistema respiratorio cuando se desarrollan las sibilancias?

La presencia de ruidos anormales durante la respiración implica que existe flujo turbulento en algún punto del árbol respiratorio. La turbulencia se produce cuando aumenta la velocidad del flujo de aire hasta un grado suficiente. El número de Reynolds se eleva hasta superar el valor umbral. El flujo laminar que de ordinario existe (silencioso) se convierte en flujo turbulento (ruidoso). Así, cuando la Srita. Eng experimenta broncoconstricción por efecto de una reacción alérgica, la velocidad del flujo del aire en las vías aéreas contraídas se incrementa, se desarrolla flujo turbulento y se producen sibilancias.

Capítulo 47

1. La Srita. Eng presenta aumento de la frecuencia respiratoria (taquipnea). ¿Qué efecto tendrá esto sobre su volumen corriente? Explique su predicción.

La frecuencia respiratoria y el volumen corriente son dos variables respiratorias que se determinan de forma independiente. Las dos dependen del impulso nervioso de los centros de control respiratorio que se ubican en el tallo cerebral.

Las respuestas reflejas que incrementan la frecuencia respiratoria aumentan al mismo tiempo el volumen corriente. El incremento de la frecuencia respiratoria disminuye el tiempo de que se dispone durante cada ciclo respiratorio. Sin embargo, puesto que también aumenta el esfuerzo muscular necesario para permitir la inhalación, se crea una presión intrapleural más negativa; de ahí que exista un gradiente de presión mayor para conducir el aire hacia el interior de los pulmones.

Esta forma, la taquipnea no tiene efecto sobre el volumen corriente, a menos que la frecuencia respiratoria se eleve en demasía.

2. La Srita. Eng muestra disminución intensa de la P_aO_2 , pero su P_aCO_2 es en esencia normal. ¿Cuál es la única condición a la que puede deberse este tipo de trastorno en el sistema respiratorio? Explique su respuesta.

Muchos trastornos del sistema respiratorio pueden dar origen a la disminución de la P_aO_2 y al incremento de la P_aCO_2 : disminución de la ventilación alveolar, disminución de la capacidad de difusión, desequilibrio intenso ventilación:perfusión e incremento del cortocircuito izquierda-derecha.

Si bien la Srita. Eng presenta una P_aO_2 baja, su P_aCO_2 es casi normal. La explicación esta situación es la siguiente: la hipoxia que existe produce sin duda un incremento reflejo

de la frecuencia respiratoria (35 respiraciones/min), y quizá del volumen corriente (que no se cuantifica, pero que es probable). El aumento de la ventilación alveolar que existe compensa en parte la hipoxia (la paciente no presenta tanta hipoxia como la que padecería de no existir esa respuesta refleja). El incremento de la ventilación alveolar también resulta adecuado para permitirle exhalar una cantidad suficiente de CO_2 para mantener su $P_a\text{CO}_2$ cerca del valor normal; el CO_2 atraviesa la barrera de difusión de los pulmones con más facilidad que el O_2 .

Capítulo 48

1. Calcule el valor del contenido total de oxígeno de la Srita. Eng cuando ingresa al servicio de urgencias.

El contenido total de oxígeno es la suma del oxígeno disuelto y el oxígeno unido a la hemoglobina (Hb).

Contenido de O_2 disuelto (mL de O_2 /100 mL de sangre) =
 solubilidad del O_2 en la sangre \times presión parcial de O_2 =
 0.003 mL de O_2 /100 mL de sangre/mmHg $\times P_a\text{O}_2$ =
 0.003 mL de O_2 /100 mL de sangre/mmHg $\times 66$ mmHg =
 0.198 mL de O_2 /100 mL de sangre

Contenido de O_2 unido a la Hb =
 Capacidad de unión de la Hb \times concentración de Hb \times % de saturación =
 13.4 mL de O_2 /g de Hb $\times 15.5$ g de Hb/100 mL de sangre $\times 0.915$ =
 19 mL de O_2 /100 mL de sangre
 Así, el contenido total de O_2 de la Srita. Eng es de $0.198 + 19 =$
 19.20 mL de O_2 /100 mL de sangre.

Debe señalarse que a pesar de que la $P_a\text{O}_2$ de la Srita. Eng es un poco baja, ella aún tiene capacidad de transportar una cantidad en esencia normal de oxígeno en su sangre.

2. La Srita. Eng presenta un valor de $P_a\text{O}_2$ con reducción significativa (desde un valor normal de 100 mmHg hasta uno bajo, de 66 mmHg), no obstante su saturación de hemoglobina sólo muestra reducción discreta (desde un valor normal de 98 a 99%, a 91.5%). Explique el mecanismo que genera esta discrepancia.

Por efecto de la configuración sigmoidea de la curva de disociación de la oxihemoglobina, el porcentaje de saturación no se reduce en gran medida al tiempo que la $P_a\text{O}_2$ disminuye, sino hasta que la presión parcial se reduce a ~ 60 mm Hg (véase la figura 48-1).

Capítulo 49

1. Cuando se le atiende en el servicio de urgencias, la Srita. Eng presenta una frecuencia respiratoria de 35 respiraciones/min, bastante superior a la normal. ¿Qué modificación de los impulsos motores de salida de la médula tiene lugar cuando se incrementa la frecuencia respiratoria? Si el volumen corriente de la Srita. Eng se eleva, ¿qué cambio se genera en los impulsos nerviosos?

Cuando la frecuencia respiratoria se incrementa, también lo hace el número de descargas de potenciales de acción por minuto en el nervio frénico, que inerva al diafragma. Esto aumenta el

número de contracciones diafrágicas por minuto, lo que eleva la frecuencia respiratoria. Para aumentar el volumen corriente se intensifica la frecuencia de disparo de potenciales de acción en cada serie de descargas en el nervio frénico. La sumatoria tetánica genera así una contracción más fuerte de los músculos que constituyen el diafragma. El diafragma se abate en mayor grado, lo que incrementa el volumen torácico y permite que se obtenga un volumen corriente mayor.

Capítulo 50

1. Prediga el cambio (incremento, decremento o nulo) que presenta cada uno de los parámetros respiratorios que se mencionan a continuación, 60 min después de que se inicia la administración de oxígeno suplementario a la Srita. Eng: $P_a\text{O}_2$, $P_a\text{CO}_2$, volumen corriente y frecuencia respiratoria.

Resulta evidente que la $P_a\text{O}_2$ se incrementará, puesto que la PO_2 en el aire inspirado se elevó. El aumento de la $P_a\text{O}_2$ inducirá el disparo más lento de los quimiorreceptores periféricos; de esta manera, la frecuencia respiratoria y el volumen corriente disminuirán. Esto, por supuesto, implica que la ventilación alveolar será menor. La inhalación de una mezcla de gases con contenido alto de O_2 no produce, de manera directa, modificación alguna de la $P_a\text{CO}_2$, pero la caída de la ventilación alveolar desencadena su disminución.

Capítulo 51

1. La Srita. Eng toma vacaciones en Hawaii. El clima es perfecto y el agua le invita a zambullirse, de manera que decide practicar esnórquel. Prediga las consecuencias que tendrá la ventilación a través de un esnórquel durante 30 min sobre los parámetros siguientes: volumen del espacio muerto, volumen corriente, frecuencia respiratoria, $P_a\text{O}_2$, $P_a\text{CO}_2$ y trabajo respiratorio.

Al respirar a través de un esnórquel, se produce un incremento directo del volumen del espacio muerto, porque el aire que se desplaza a través del tubo no puede presentar intercambio gaseoso; de esta manera, debe desplazarse un volumen de aire mayor a través del tubo, para alcanzar el espacio alveolar. Esto reduce la ventilación alveolar [$\dot{V}_A = f(\dot{V}_T - \dot{V}_D)$], lo que desencadena hipoxia e hipercapnia. Estos dos cambios se detectan en los quimiorreceptores y la ventilación alveolar se incrementa. Esto quiere decir que existirá un incremento reflejo de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente. Si el centro de control respiratorio puede compensar por completo la modificación (el incremento del espacio muerto) no existirá cambio alguno en la $P_a\text{O}_2$ o la $P_a\text{CO}_2$. Sin embargo, si el volumen del esnórquel fuera suficiente, el centro de control no sería capaz de compensar por completo, y la ventilación alveolar disminuiría. Esto produciría una disminución de la $P_a\text{O}_2$ y un incremento de la $P_a\text{CO}_2$. El trabajo respiratorio se incrementaría tanto porque el trabajo elástico de la respiración sería mayor (se generaría un volumen corriente alto) como porque el trabajo viscoso también aumentaría (el aire tendría que desplazarse con más velocidad).

Capítulo 52

1. La Srita. Eng no tiene pólipos nasales (crecimientos anormales del tejido mucoso) cuando se le atiende por vez primera en el servicio de urgencias. Sin embargo, las personas que cursan con asma tienen más probabilidad de desa-

rollarlos. ¿Cuál sería la consecuencia sobre la función respiratoria de la presencia de un pólipos nasal grande?

Un pólipo nasal grande genera una obstrucción al paso del aire que, al igual que cualquier obstrucción, incrementa la resistencia al flujo, por lo menos mientras se respira a través de la nariz.

2. ¿Bajo qué condiciones se incrementaría la duración de la espiración respecto de su valor normal? ¿Cuál es la causa más probable del incremento de la duración de la espiración en la Srita. Eng?

La duración del flujo del aire durante la espiración se incrementa si (1) la resistencia de las vías aéreas aumenta en grado suficiente por encima de lo normal, o (2) la retracción elástica de los pulmones se reduce (su distensibilidad aumenta). El aumento de la resistencia las vías aéreas permite que se desplace una cantidad menor de aire por unidad de tiempo; por ende, se requiere más tiempo para exhalar el volumen corriente. La disminución de la retracción elástica produciría una compresión menor de los alveolos, y de esta manera una presión alveolar más baja; el gradiente de presión reducido disminuiría la velocidad de salida del aire a partir de los pulmones.

Puesto que la Srita. Eng padece asma, se sabe que su espiración prolongada se debe al incremento de la resistencia en sus vías aéreas.

3. El enfisema es un trastorno que se caracteriza por la destrucción del tejido elástico de los pulmones. Prediga los cambios que se presentarían sobre los siguientes valores de las pruebas de función pulmonar en un paciente con enfisema: volumen espiratorio forzado en 1 s (VEF_1), relación VEF_1 /capacidad vital forzada (CVF), flujo máximo, capacidad funcional residual (CFR), volumen residual (VR) y capacidad pulmonar total (CPT).

La destrucción del tejido elástico de los pulmones incrementa la distensibilidad pulmonar (los pulmones pueden distenderse con más facilidad, pero su retracción elástica se reduce). La pérdida del tejido elástico también disminuye la tracción que se ejerce sobre las vías aéreas, que tiende a mantenerlas abiertas.

De esta manera, con un estrechamiento relativo de las vías aéreas, la resistencia en ellas aumenta, y el VEF_1 disminuye. La relación VEF_1 /CVF también se reduce, un signo seguro de que la resistencia de las vías aéreas se encuentra elevada.

El flujo máximo disminuye por efecto del aumento de la resistencia en las vías aéreas.

La CFR representa el volumen que existe en los pulmones cuando la retracción elástica de estas estructuras hacia el interior se equilibra de manera precisa con la retracción elástica de la pared torácica hacia el exterior. Cuando se reduce la retracción elástica pulmonar, la CFR se hace mayor que la normal.

El VR se incrementa, puesto que si no existe tejido elástico para mantener abiertas las vías aéreas, se intensifica la tendencia al colapso dinámico de la vía aérea durante la espiración forzada y se desarrolla atrapamiento de aire.

La CPT aumenta, por efecto del aumento de la distensibilidad de los pulmones.

4. Una radiografía de tórax que se tomó en el servicio de urgencias reveló que la Srita. Eng presentaba “hiperinsuflación pulmonar leve”. Los resultados de sus pruebas de función pulmonar revelan un incremento del VR. Explique el mecanismo que da origen a estos dos hallazgos.

Las vías aéreas contraídas de la Srita. Eng presentan una resistencia mayor al flujo. Una consecuencia de esto es una

tendencia mayor al colapso dinámico de las vías aéreas durante la espiración forzada. Por supuesto, ésta es la razón precisa por la cual la Srita. Eng debe esforzarse para espirar al final de cada ciclo respiratorio. Para hacerlo, los músculos accesorios para la espiración se contraen, lo que incrementa la presión intrapleural y la hace positiva. El resultado es que la caída de la presión a todo lo largo de la vía aérea es más abrupta, y el punto de presión idéntica (el sitio en que las presiones dentro del espacio pleural y en la vía aérea se igualan) se ubica en un sitio del árbol respiratorio en que las vías aéreas son sensibles al colapso. El resultado es la incapacidad para exhalar todo el aire. Esto causa hiperinsuflación (o un VR mayor).

Análisis del caso de la Sección VI: Evelyn Eng presenta disnea

Perspectiva clínica

Revisión de la enfermedad de la paciente. Evelyn Eng sufre asma, una condición en la cual se desencadena en forma episódica obstrucción de las vías aéreas, por efecto de varios estímulos potenciales. Su problema de presentación tiene un origen alérgico claro, en respuesta a su exposición a los gatos.

Etiología. La obstrucción de las vías aéreas que existe en el asma deriva de la broncoconstricción (contracción del músculo liso bronquiolar) y de la inflamación bronquiolar, con formación de edema e incremento de la secreción de moco. Las crisis asmáticas agudas pueden revertirse mediante la eliminación del estímulo desencadenante y la administración de tratamiento. La inflamación crónica puede producir cambios estructurales permanentes, que se conocen como remodelamiento de las vías aéreas (hipertrofia del músculo liso bronquial e hiperplasia de las glándulas mucosas).

Prevalencia. El asma es una enfermedad con prevalencia cada vez mayor, en particular en las minorías y los habitantes de ingresos más bajos en las ciudades. El número de muertes anuales que causa en Estados Unidos es de 5,000 o más. La morbilidad es alta, y genera un número creciente de consultas de urgencia y hospitalizaciones.

Diagnóstico. El diagnóstico del asma se basa en la historia clínica del paciente, en particular en la referencia de elementos que desencadenan los síntomas del paciente. El antecedente de alergias de origen respiratorio es importante. Las pruebas de función pulmonar tienen gran importancia para establecer el diagnóstico; la disminución de la relación VEF_1/CVF sin duda sugiere el diagnóstico de asma. La resolución aguda de los resultados de las pruebas de función pulmonar también respalda el diagnóstico.

Tratamiento. Existen básicamente dos vías terapéuticas. Las modificaciones agudas de la función respiratoria que derivan de la obstrucción de la vía aérea pueden aliviarse mediante la administración de fármacos broncodilatadores (agonistas β_2). También es importante que se reduzcan al mínimo las respuestas alérgicas que derivan del agente desencadenante (en el caso de la Srita. Eng, el pelo del gato), mediante el uso de esteroides tópicos. Por supuesto, resulta crítico que en el grado de lo posible la paciente evite la exposición a los alérgenos que desencadenan el asma.

Comprensión de la fisiología

El estrechamiento de las vías aéreas, como el que ocurre cuando se presenta constricción de los bronquiolos, trae consigo varias consecuencias fisiológicas importantes.

En primer lugar, se incrementa la resistencia en las vías aéreas, e incluso disminuciones discretas del diámetro de la vía aérea causan aumentos intensos de la resistencia, puesto que esta última es proporcional a $1/r^4$. El aumento de la resistencia de la vía aérea genera disminución del flujo de aire durante la inspiración, y por ende disminución de la ventilación alveolar. A su vez, esto puede desencadenar disminución de la P_aO_2 e incremento de la P_aCO_2 . Otra con-

secuencia del aumento de la resistencia de la vía aérea es la intensificación del trabajo respiratorio.

El estrechamiento de las vías aéreas también induce aumento de la velocidad del flujo de aire y mayor tendencia al desarrollo de turbulencia, de manera que se producen sibilancias.

Sin embargo, los asmáticos tienen un problema más intenso durante la espiración. El estrechamiento de las vías aéreas limita la velocidad de la espiración (la exhalación prolongada es un parámetro que el clínico puede cuantificar con facilidad en el consultorio). El aumento de la resistencia también incrementa el trabajo que debe realizarse, y puede obligar al uso de los músculos accesorios para lograr la espiración. También existe una tendencia mayor al colapso dinámico de las vías aéreas (la resistencia al flujo de salida del aire es mayor que la normal, y existe probabilidad de que el punto de presión idéntica se ubique en vías aéreas sensibles al colapso). La consecuencia es el atrapamiento del aire (el aumento del VR que se aprecia en las pruebas de función pulmonar de la Srita. Eng).

El diagrama de flujo que se muestra a continuación ilustra las interacciones entre los mecanismos que desencadenan los síntomas de la Srita. Eng (figura VI-1).

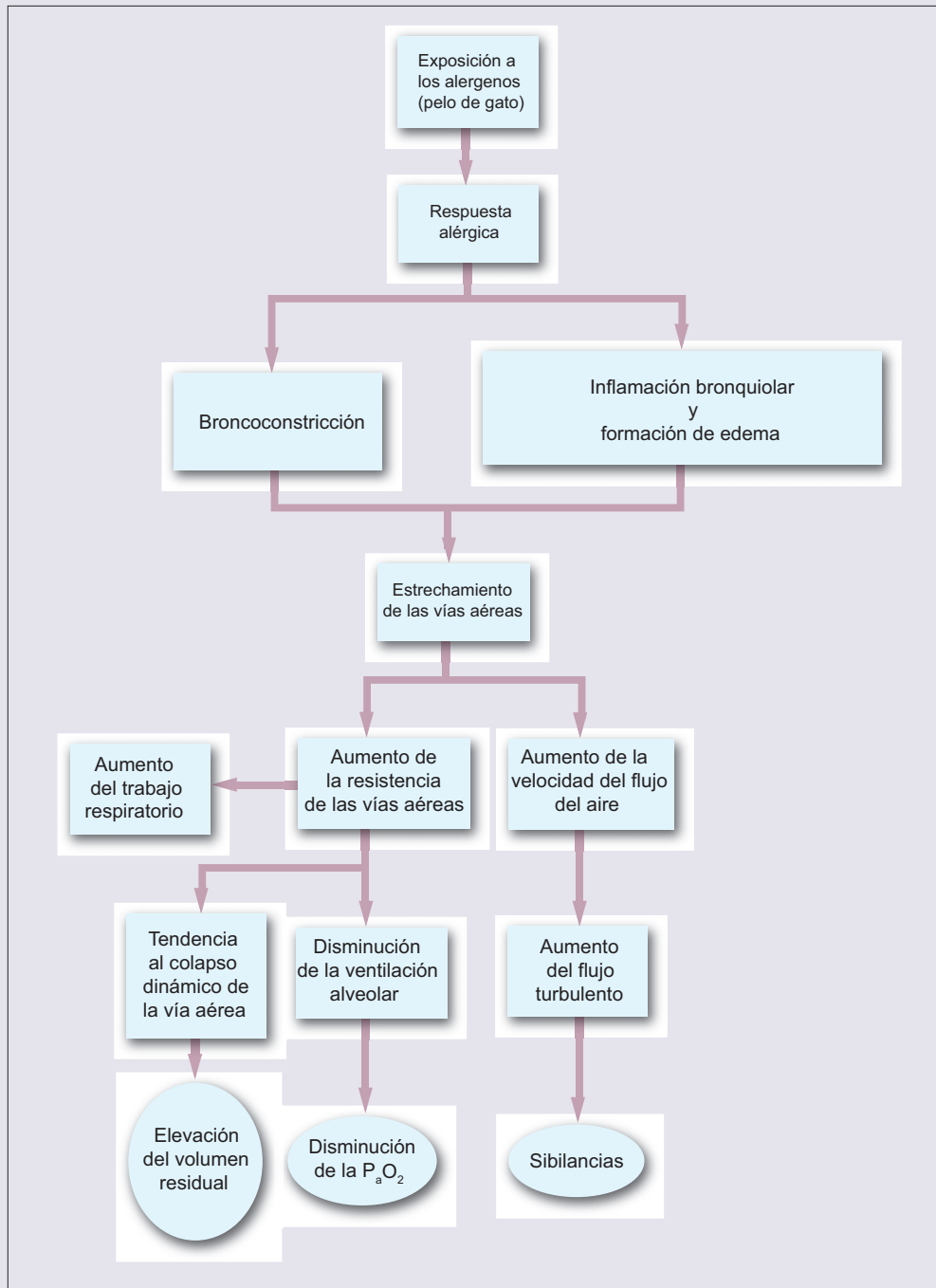


Figura VI-1. La alergia al pelo del gato que presenta la Srita. Eng tiene posibilidad de desencadenarle una crisis asmática, cuyos signos y síntomas derivan todos del estrechamiento de sus vías aéreas (broncoconstricción).

Sección VII | Sistema renal

Generalidades

Presentación de caso

Capítulos

- 53. Anatomía funcional del riñón
- 54. Filtración glomerular y reabsorción tubular
- 55. Disposición renal de sodio
- 56. Mecanismos renales que determinan osmolaridad urinaria
- 57. Fluidos corporales y equilibrio electrolítico
- 58. Contribución renal al equilibrio ácido-base
- 59. Regulación renal del balance de potasio
- 60. Disposición renal de distintas sustancias
- 61. Hormonas que actúan sobre el riñón
- 62. Cuantificación de las funciones renales
- 63. Equilibrio ácido-base en todo el organismo
- 64. Síndromes renales
- 65. Vejiga urinaria y micción

Respuestas para aplicar su conocimiento

Análisis del caso

Generalidades

El organismo trata de generar un ambiente interno constante, en el cual las concentraciones extracelulares de muchos solutos se mantienen cerca de un mismo nivel.

Los riñones desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasia al (1) regular la concentración de muchos solutos, (2) regular la osmolaridad de los fluidos corporales, (3) contribuir a la regulación del pH, (4) contribuir a la regulación del volumen plasmático y la presión arterial, y (5) excretar muchos de los productos de desecho del metabolismo.

Los riñones están constituidos por cerca de 2 millones de unidades funcionales, que se denominan nefronas. Reciben alrededor de 25% del gasto cardíaco para su irrigación. Cada nefrona forma un ultrafiltrado del plasma en el glomérulo, su primer componente estructural. Al tiempo que este fluido avanza a través del túbulo, distintos procesos de transporte reabsorben varios solutos, a los que sigue el agua, al tiempo que se secretan otras sustancias.

Distintos mecanismos aseguran que el proceso de filtración glomerular permanezca constante en el contexto de las variaciones del flujo sanguíneo. Los impulsos nerviosos y hormonales controlan los procesos de transporte que participan en el desplazamiento de los solutos hacia dentro o fuera de la nefrona.

El resultado final de estos procesos es la formación de orina, misma que se colecta en la vejiga urinaria. La micción es un proceso que implica un reflejo local, que se inhibe por efecto de la disminución de las señales que provienen del sistema nervioso central.

Sección VII Presentación de caso:

Frank Fisher no produce orina

Malestar principal

El reverendo Frank Fisher es un clérigo retirado de 80 años de edad. Se encuentra hospitalizado desde hace cinco días en la unidad de cuidados intensivos, y se ha observado que su gasto urinario se redujo en los últimos dos días.

Padecimiento actual

El reverendo Fisher ingresó por neumonía, misma que recibió tratamiento con cefalotina y gentamicina por vía intravenosa (IV). Durante el segundo día de hospitalización, presentó un infarto agudo anterior del miocardio, con paro cardiorrespiratorio. Se mantuvo sin pulso durante varios minutos y requirió reanimación cardiopulmonar. Desde entonces presenta estabilidad hemodinámica, y al parecer su neumonía ha mejorado.

Antecedentes médicos

Sus antecedentes médicos resaltan sólo por la extirpación quirúrgica de uno de sus riñones 10 años antes, por haber presentado una tumoración maligna renal primaria. No presentó problemas posteriores a la cirugía.

Exploración física

- Hábito externo. Durante la exploración física, se observa que el reverendo Fisher tiene buena condición nutricional, pero se encuentra letárgico y un poco confuso.
- Signos vitales
 - Temperatura: 36.8 °C (oral)
 - Presión arterial: 130/80 mmHg (posición supina)
 - Pulso: 80/min
 - Respiración: 25/min
- Cardiovascular. Presenta ritmo regular y sin soplos. Los pulsos son fuertes y simétricos.
- Pulmones. Los campos pulmonares revelan algunos estertores en la base derecha (el sitio en que se encuentra la neumonía en resolución), que parecen no haber tenido cambios desde el día anterior.
- Abdomen. La palpación suprapúbica no revela distensión vesical.

Se observa edema discreto en la región sacra, que no presentaba el día anterior.

Resultados de laboratorio: plasma

Parámetro	Valor actual	Valor al ingreso (hace 5 días)
Sodio	122 mM/L	123
Potasio	4.8 mM/L	3.6
Cloro	96 mM/L	97
Bicarbonato	22 mM/L	25
BUN	73 mg/dL	28
Creatinina	5.9 mg/dL	1.9
Proteínas totales	5.3 g/dL	
Albumina	2.7 g/dL	
Calcio	8.1 mg/dL	
Fósforo	6.2 mg/dL	
Colesterol	164 mg/dL	
Glucemia preprandial	111 mg/dL	
Ácido úrico	13.4 mg/dL	
Bilirrubina total	1.0 mg/dL	
Fosfatasa alcalina	75 IU/L	
DHL	124 IU/L	
TGO	33 IU/L	
TGP	36 IU/L	
Osmolaridad sérica	280 mOsm/L	

Abreviaturas: BUN, nitrógeno de urea en sangre; DHL, deshidrogenasa láctica; TGO, transaminasa glutámico-oxaloacética en suero; TGP, transaminasa glutámico-pirúvica en suero.

Examen general de orina

	Actual	Día del ingreso	Normal
Color	Amarillo	Amarillo	Amarillo
Aspecto	Turbio	Turbio	Transparente
Gravedad específica	1.011	1.023	1.002 a 1.030
pH	5.0		5.0 a 8.0
Proteínas	1+	Trazas	Negativo
Glucosa	Negativo	Negativo	Negativo
Cetonas	Negativo	Negativo	Negativo
Sangre			Negativo
Bilirrubina			Negativo
Nitritos			Negativo
Urobilinógeno			Negativo
Análisis del sedimento			
Leucocitos	1 a 2	1 a 2	0 a 5/CAP
Eritrocitos	1 a 2	1 a 2	0 a 5/CAP
Bacterias	Escasas	1+	Negativo
Células epiteliales planas	Abundantes	Escasas	0 a 5/CAP
Cilindros	2 a 5 cilindros celulares pigmentados	1+	Negativo
Moco		1+	

Abreviaturas: CAP, campo de alto poder.

Balance de líquidos: ingresos y egresos

	Ingresos (oral e IV)	Gasto urinario	Peso
Ayer	3,050 cc	1050 cc	66 kg
Hoy	1,540 cc	420 cc	68 kg

Abreviaturas: IV: intravenosa.

Química urinaria

Sodio	60 mEq/L
Urea	150 mg/dL
Creatinina	115 mg/dL
Osmolaridad	308 mOsm/kg
Volumen total	420 cc

Ultrasonografía

El bazo se identifica con claridad. No existe evidencia de riñón izquierdo en el cuadrante superior izquierdo del abdomen (que coincide con los antecedentes quirúrgicos). El riñón derecho tiene dimensiones y configuración normales. No se observan masas anormales en el riñón derecho. Sin evidencia de hidronefrosis.

Niveles séricos de gentamicina

Máximo (30 min después de la dosis): 9.1 µg/mL (terapéutico, 5 a 10)

Mínimo (30 min antes de la dosis): 5.8 µg/mL (0 a 2.0)

Urocultivo

Sin desarrollo después de 48 h.

Tratamiento

Se suspende la gentamicina y se ajusta la dosis de cefalotina con base en su función renal. Después de 10 días se da de alta al reverendo Fisher.

Resultados de laboratorio (en el momento del egreso)

Suero	
Sodio	130 mmol/L
Potasio	4 mmol/L
Cloro	97 mmol/L
Bicarbonato	26 mmol/L
BUN	30 mg/dL
Creatinina	1.9 mg/dL

Examen general de orina

Dentro de límites normales

Puntos de reflexión

1. El reverendo Fisher está reteniendo líquidos. ¿Qué efecto tiene esto sobre su función renal?
2. Los resultados de las pruebas de laboratorio revelan que el reverendo Fisher presenta osmolaridad baja anormal. ¿Cuál es el papel de los riñones en la regulación de la osmolaridad?
3. Durante su estancia hospitalaria, las concentraciones de electrolitos del reverendo Fisher son anormales. ¿Qué mecanismos renales controlan el equilibrio electrolítico?
4. Al parecer, los problemas renales del reverendo Fisher se exacerbaban por su infarto del miocardio. ¿Cómo pudieran los cambios del flujo sanguíneo renal modificar la función de los riñones?
5. En el momento del ingreso hospitalario, el reverendo Fisher presentaba concentraciones altas de productos nitrogenados de desecho. ¿Qué mecanismos participan en la eliminación de esas sustancias del organismo a través de los riñones?
6. A pesar de sus muchos problemas, no existe indicación alguna de que el reverendo Fisher presente desequilibrio ácido-base. ¿Cuál es el papel de los riñones en la regulación general del pH?

53 Anatomía funcional del riñón

La función principal del riñón es la homeostasia, el mantenimiento de un **ambiente interior** (medio extracelular) constante. Para hacerlo, el riñón tiene que manejar en forma apropiada los productos del metabolismo de las proteínas, así como el agua y electrolitos. También participa en la homeostasia de algunas otras sustancias, como el calcio y fosfato.

Los productos del metabolismo proteico son la urea, ácido úrico, sulfato (SO_4^{2-}), fosfato (PO_4^{3-}), creatinina y varias sustancias más, que deben eliminarse en forma efectiva del organismo. La acumulación en la sangre de estos metabolitos, en su mayor parte compuestos nitrogenados, se denomina **azoemia**. Se presenta en la disfunción renal y se diagnostica cuando la concentración de nitrógeno de urea en la sangre (BUN) se eleva. El metabolismo de los carbohidratos y las grasas genera sólo agua y dióxido de carbono (CO_2); por tanto, el riñón no recibe carga alguna por estos metabolitos. Así, en caso de disfunción renal sólo se recomienda la restricción de las proteínas.

Se dispone del agua, sodio (Na^+) y potasio (K^+) con base en si se encuentran en exceso o en deficiencia en el organismo. El riñón regula el equilibrio de agua y electrolitos, así como el volumen de la sangre y líquido extracelular (LEC). El riñón contribuye a la regulación del pH sanguíneo, al controlar la excreción de iones de bicarbonato (HCO_3^-), que son amortiguadores importantes en la sangre.

Otras funciones del riñón son 1) la regulación a plazos largo e intermedio (a través de la secreción de renina) de la presión sanguínea; 2) la regulación de la eritropoyesis; 3) la regulación de la homeostasia del calcio (Ca^{2+}) y el metabolismo del hueso a través de la activación del 25-hidroxi-colecalciferol en 1, 25-dihidroxi-colecalciferol, y la reabsorción controlada de calcio y fosfato; 4) la síntesis de sustratos metabólicos, como la L-arginina, que es precursora del óxido nítrico (NO); y 5) en condiciones excepcionales, hacer una contribución importante a la capacidad gluconeogénica del organismo.

Riñones

Un corte coronal del riñón (figura 53-1) revela la existencia de dos zonas distintas: la corteza externa y la médula interna. La corteza contiene la mayor parte de los glomérulos (véase más adelante). La médula comprende las pirámides renales, en número de entre 4 y 14, que se encuentran separadas por las columnas corticales de Bertin. Una pirámide renal y sus columnas limítrofes constituyen un lóbulo renal. La pirámide muestra estrias radiales, que corresponden a las estructuras rectas de las nefronas. Estas estrias se extienden cierta distancia hacia la corteza, y se nombran rayos medulares. El ápice de la pirámide se denomina papila. La punta de la papila tiene poros visibles, que son las aberturas de los conductos colectores hacia los cálices menores.

La médula puede subdividirse en médula externa, que se separa en forma adicional en franjas externa e interna, y la médula interna, que también se conoce como zona papilar (figura 53-2). Las papilas terminan en los cálices menores. Estos últimos se unen para constituir los cálices mayores

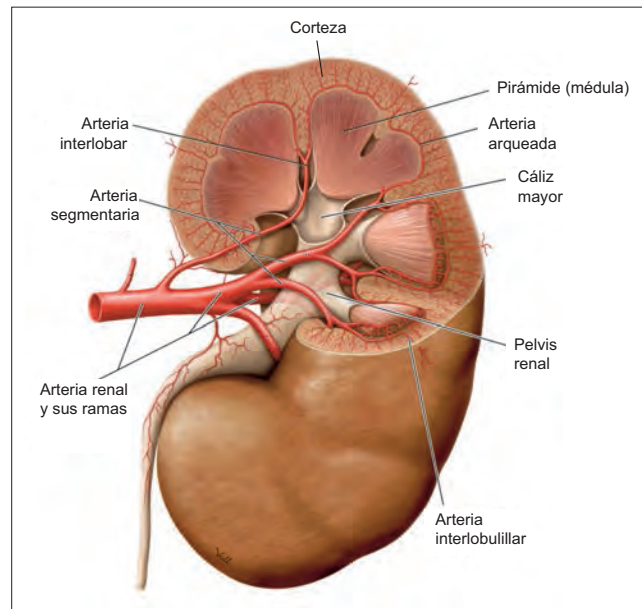


Figura 53-1 Corte coronal parcial del riñón, que muestra las pirámides renales e irrigación arterial.

que, a su vez, drenan en la pelvis. La pelvis se estrecha para constituir el uréter, que drena en la vejiga.

Cada riñón está constituido por cerca de un millón de nefronas. Cada nefrona consiste en una cápsula de Bowman y un túbulo renal, parte del cual forma un asa que se denomina asa de Henle. Ochenta y cinco por ciento de las nefronas se ubica en un área superficial de la corteza, y se les denomina **nefronas corticales**. Las nefronas filtran el plasma hacia el interior del túbulo y luego reabsorben los solutos en las cantidades que se requieren, de tal manera que cualquier exceso presente en la sangre se elimina en la orina. La reabsorción intensa a partir de estos túbulos se hace posible por la existencia de un plexo capilar peritubular denso. Los túbulos corticales no forman asas que desciendan hacia la médula interna.

A las nefronas que constituyen 15% restante se les **denomina nefronas yuxtamedulares**. Sus glomérulos se ubican en una región profunda de la corteza, cerca de la unión corticomédular. Cuentan con túbulos largos que forman asas en la médula interna y llegan hasta las papilas. Estas nefronas ayudan a producir orina concentrada, al generar una osmolaridad en extremo alta en la médula renal. Las diferencias morfológicas entre los dos tipos de nefronas se muestran en la figura 53-3.

Vasos sanguíneos renales. La arteria renal ingresa al hilio y se divide en sus ramas anterior y posterior, que dan origen a las arterias segmentarias (figura 53-2). Las arterias segmentarias se dividen en arterias lobares, cada una de las cuales se dirige hacia una pirámide renal. Las arterias lobares se dividen en dos arterias interlobares y corren a través de las columnas corticales. Al llegar a la unión corticomédular, cada arteria interlobar se divide en dos arterias arqueadas, que corren en paralelo a la superficie del riñón. Las arterias arqueadas dan origen a las arterias corticales radiales (que antes se denominaban arterias interlobulares), cada una

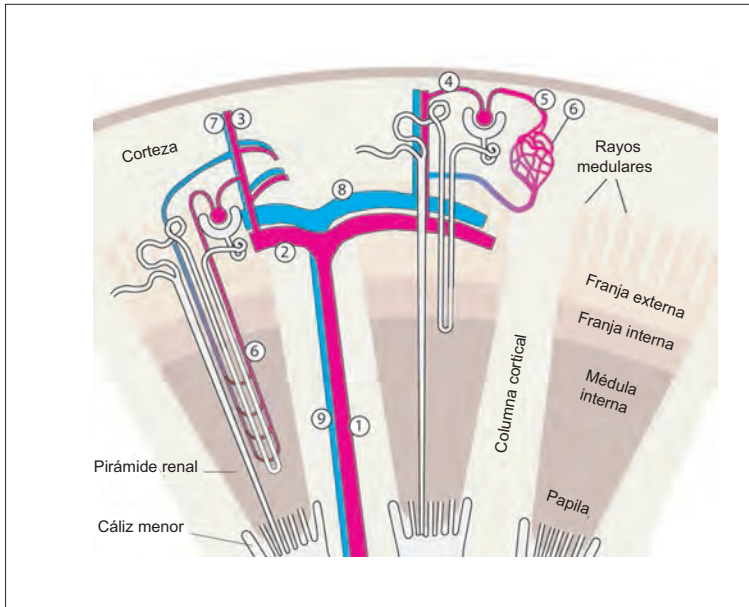


Figura 53-2. Vasos sanguíneos renales: (1) arteria interlobar, (2) arteria arqueada, (3) arteria radial cortical (interlobulillar), (4) arteriola aferente, (5) arteriola eferente, (6) red capilar peritubular, (7) vena cortical profunda, (8) vena arqueada y (9) vena interlobar. Las subdivisiones de la médula pueden observarse a la derecha.

asciende en sentido radial hacia la corteza. Las arterias radiales corticales dan origen a las arteriolas aferentes. Las arteriolas aferentes se ramifican para formar un ovillo capilar que se denomina glomérulo, dentro de la cápsula de Bowman. Los capilares glomerulares vuelven a unirse para constituir la arteriola eferente, que toma distintos cursos en las nefronas superficiales y en las corticales profundas.

En las nefronas corticales, las arteriolas eferentes se ramifican para formar una red capilar peritubular densa. Los capilares de las regiones más externas de la corteza drenan hacia la superficie a través de las venas corticales superficiales de disposición radial, que se unen a las venas estrelladas en la superficie del riñón. Las venas estrelladas drenan en venas interlobulares que confluyen en su extremo interno con las venas arqueadas. Los capilares que se ubican en la porción más profunda de la corteza drenan hacia las venas corticales profundas con orientación radial, que corren en paralelo a las arterias interlobulares. Las venas corticales profundas drenan en forma directa en las venas arqueadas. Las venas arqueadas drenan hacia las venas interlobares, que se unen para constituir la vena renal.

En las nefronas yuxtamedulares, las arteriolas eferentes son más grandes y se ramifican para constituir capilares largos y rectos que se denominan **vasos rectos**. Los vasos rectos siguen el curso del asa de Henle. Las porciones descendente y ascendente de los vasos rectos corren en cercanía, lo que facilita un intercambio contracorriente (véanse capítulo 56). Entre las porciones descendente y ascendente se ubica la red capilar peritubular de la médula, que es menos densa que la red cortical.

Flujo sanguíneo renal y consumo de oxígeno

El consumo de O₂ por 100 g de tejido renal es de 5 mL/min, que es tan sólo el segundo más alto en el organismo, después del corazón (8 mL/min). El consumo renal de O₂ depende de la velocidad de reabsorción del Na⁺, y por tanto de la carga tubular de ese ión.

El **flujo sanguíneo renal (FSR)** total es de ~1 200 mL/min. El intervalo del FSR es más bien estrecho, en comparación con otros órganos; sólo ocurre un incremento de 25% (300 mL/min) respecto del FSR basal de 1 200 mL/min.

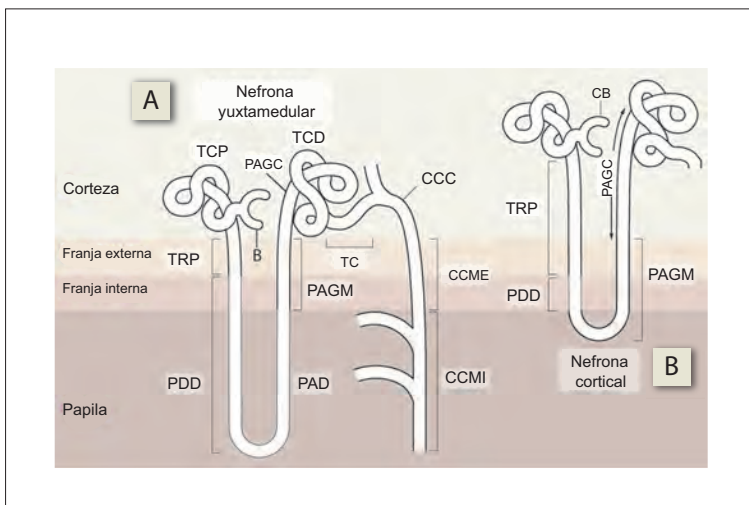


Figura 53-3. Diferencias anatómicas entre las nefronas A) yuxtamedulares y B) corticales. PAD, porción ascendente delgada del asa (de Henle); CB, cápsula de Bowman; CCC, conducto colector cortical; CC, conducto colector; TC, túbulo conector; PAGC, porción ascendente gruesa cortical del asa; TCD, túbulo contorneado distal; PDD, porción descendente delgada del asa; TDR, túbulo distal recto; CCMI, conducto colector medular interno; PAGM, porción ascendente gruesa medular del asa; CCME, conducto colector medular externo; TCD, túbulo contorneado proximal; TRP, túbulo recto proximal; PAG, porción ascendente gruesa del asa.

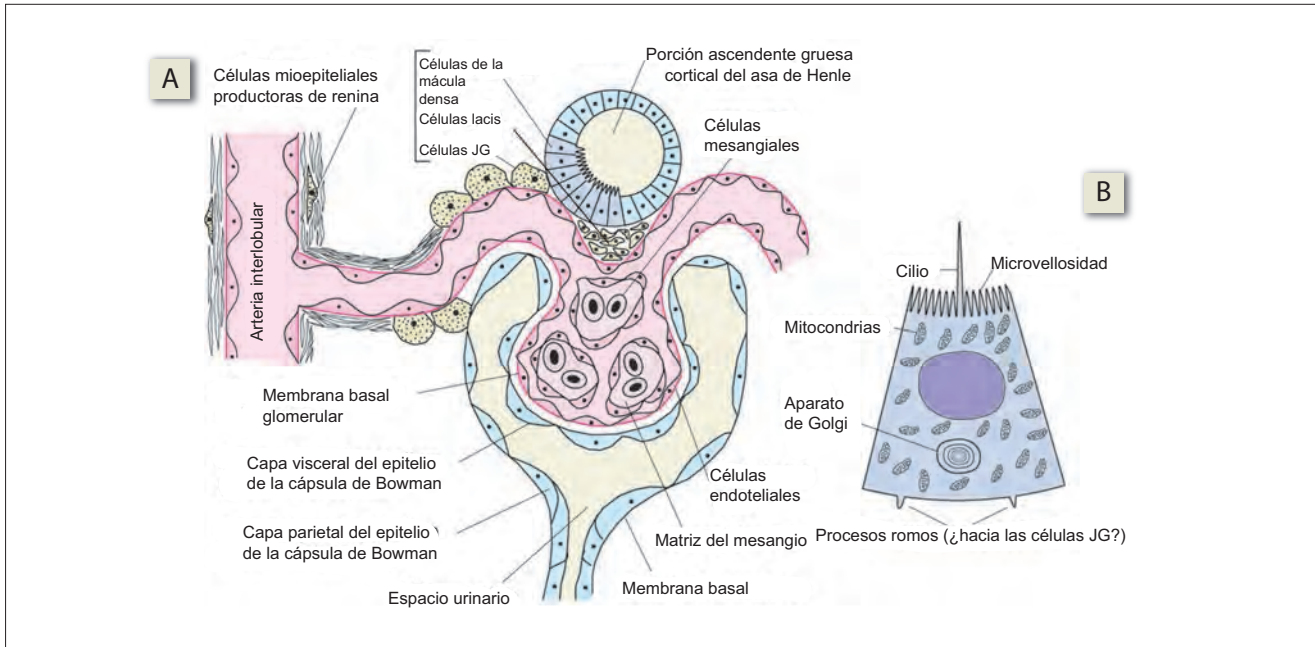


Figura 53-4. A) Cápsula de Bowman, glomérulo y segmento distal del asa de Henle. También se muestran la arteria interlobulillar, las arteriolas aferente y eferente, y el aparato yuxtaglomerular. B) Célula de la mácula densa. JG, yuxtaglomerulares.

El FSR por 100 g de tejido es de ~ 400 mL/min, que es extraordinariamente alto en comparación con el que recibe el corazón, de sólo 80 mL/min. Esto revela que fluye más sangre hacia el riñón que la que se requiere para cubrir su demanda de oxígeno. Puesto que el FSR supera por mucho el que corresponde a la demanda de O_2 del órgano, la **diferencia arteriovenosa de O_2** en los riñones es de sólo 1.5 mL de O_2 /100 mL de flujo sanguíneo, que es mucho más baja que la que existe en el corazón, de ~ 10 mL de O_2 /100 mL, o que el promedio sistémico de 4 a 5 mL de O_2 /100 mL.

Distribución intrarrenal del flujo sanguíneo. Noventa y cinco por ciento del FSR se dirige hacia la corteza renal, 9% va a la médula externa y 1% a la médula interna. Los factores que explican el flujo sanguíneo medular interno bajo pueden identificarse mediante la fórmula de Poseuille-Hagen. Estos factores son 1) la longitud de los vasos rectos (la resistencia vascular es proporcional a la longitud del vaso), 2) el incremento intenso de la viscosidad de la sangre en la médula interna por efecto de la salida de grandes cantidades de agua hacia el intersticio hiperosmolar, y 3) la presión hidrostática capilar baja en los vasos rectos, que explica porque las arteriolas eferentes de las nefronas yuxtamedulares tienen un diámetro pequeño.

Nefrona

Cápsula de Bowman

La cápsula de Bowman cuenta con una capa de epitelio parietal y otra visceral. El espacio que se encuentra entre las dos capas muestra continuidad con la luz del túbulo urinario (figura 53-4). Las células de la capa visceral cuentan con procesos similares a digitaciones, que circundan a los capilares glomerulares y dejan entre ellos espacios parecidos a hendiduras que se denominan **poros en hendidura**. Estas células del epitelio de Bowman se denominan podocitos (figura 53-5).

La **membrana glomerular** (barrera de filtración) comprende al endotelio capilar, la membrana basal y la capa visceral del epitelio de Bowman. 1) El **endotelio capilar** presenta fenestraciones. Las fenestras tienen entre 50 y 100 nm de ancho. 2) La **membrana basal** es acelular. Contiene canales hidratados de ~ 6 nm de diámetro. Estos canales explican la selectividad de la membrana glomerular. La membrana basal contiene proteoglucanos con carga negativa, como proteoglucanos de condroitín-sulfato y de heparán sulfato (PGHS). Los PGHS tienen

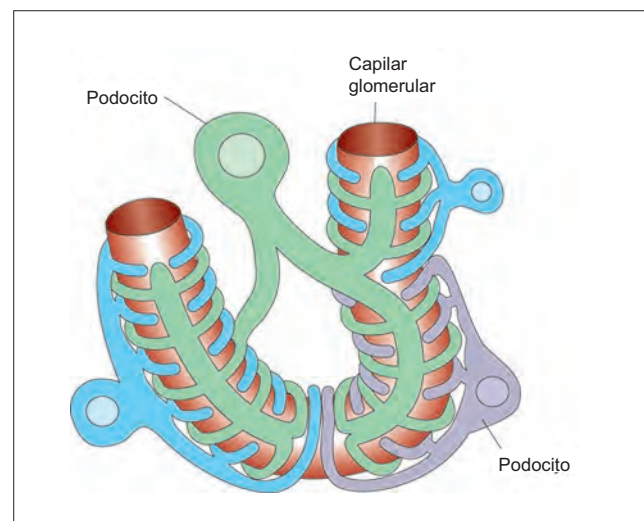


Figura 53-5. Procesos grandes y pequeños de cuatro podocitos, que se interdigitan en torno a un capilar glomerular y dejan entre ellos poros en hendidura, a través de los cuales se filtra el plasma.

importancia peculiar en cuanto a la selectividad de la membrana basal del glomérulo. De ordinario los polianiones como el PGHS actúan como agentes que evitan la formación de “taponos”, que impiden el paso de las proteínas del plasma de tal manera que los poros no se obstruyan. 3) La **capa visceral del epitelio de Bowman** está constituida por podocitos que se separan por hendiduras de ~25 nm de ancho (figura 53-5). Las células que se conocen como mesangiales se ubican entre las células del endotelio capilar y la membrana basal, en especial en los sitios en los que esta última circunda más de un capilar.

Túbulo renal

El túbulo renal se subdivide en túbulo proximal, túbulo intermedio o asa de Henle, túbulo distal y sistema colector (figura 53-3).

El **túbulo proximal** es la porción más larga de la nefrona. Se subdivide en 1) el túbulo contorneado proximal (TCP), que se localiza en la corteza, y 2) túbulo recto proximal (TRP), que se distribuye en los rayos medulares y en la franja externa de la médula.

El **asa de Henle** (túbulo intermedio) se divide en tres segmentos. 1) La porción descendente delgada (PDD), que atraviesa la lámina interna y se extiende hacia la región de la médula interna, y 2) la porción ascendente delgada (PAD), que se forma cuando la PDD describe un giro hacia arriba. En las nefronas yuxtamedulares, la PDD forma un asa en torno a la PAD para llegar al sitio de unión de la médula externa e interna. En las nefronas corticales, la PDD presenta continuidad con el túbulo distal, en el sitio en que el asa se flexiona; así, no existe una PAD. 3) La porción ascendente gruesa (PAG) del asa de Henle se extiende a través de la médula externa. Se subdivide en porción ascendente gruesa medular (PAGM) y porción ascendente gruesa cortical (PAGC).

El **túbulo distal** cuenta con dos segmentos: 1) el túbulo contorneado distal (TCD) se ubica en la corteza y se conecta por medio de un 2) túbulo conector (TC) corto con el conducto colector (CC).

El **conducto colector** no forma parte de la nefrona, con base en su origen embrionario, sino que deriva del brote ureteral. Está integrado por el TC y el CC. 1) Todo el TC se distribuye en su totalidad en la corteza. En este

segmento coalescen varios túbulos para formar el CC. 2) El CC corre a lo largo de la corteza, médula y papila, para abrirse en la punta de esta última estructura. En concordancia, se subdivide en conducto colector cortical (CCC), conducto colector medular externo (CCME) y conducto colector medular interno (CCMI), que también se denomina conducto colector papilar. En la región del CCMI coalescen varios conductos colectores antes de drenar por último en la punta de la papila renal.

El cuadro 53-1 contiene una lista de los distintos segmentos de la nefrona y las abreviaturas con que se hace referencia a ellos.

Aparato yuxtaglomerular

El aparato yuxtaglomerular se ubica en el ángulo que forman las arteriolas aferente y eferente, donde entra en contacto con la porción cortical de la PAG del asa de Henle (figura 53-6). Comprende la mácula densa, células yuxtaglomerulares (JG) y células mesangiales extra-glomerulares (figura 53-4).

La región del túbulo distal que entra en contacto con la arteriola aferente está constituida por un epitelio especializado que se conoce como **mácula densa**. Las células de la mácula densa tienen procesos romos en su base, que se extienden hacia las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente. El complejo de Golgi suele localizarse entre el núcleo y la base de la célula. En otras células de los túbulos, el complejo de Golgi se ubica cerca de la membrana apical. Estas características estructurales sugieren la presencia de alguna actividad secretoria en la base de la célula.

Las **células yuxtaglomerulares (granulosas)** son células de músculo liso modificadas en la escala media de la porción terminal de las arteriolas aferentes. Contienen gránulos grandes que secretan renina. En las condiciones en que se requiere aumento de la secreción de renina, células de músculo liso adicionales que se encuentran en la pared de la arteriola aferente, e incluso en la arteria radial cortical, se transforman en células granulosas. Las células granulosas reciben inervación densa de termina-

Cuadro 53-1. Componentes de la nefrona, según su disposición anatómica, y sus abreviaturas

Túbulo proximal	
TCP	Túbulo contorneado proximal
TRP	Túbulo recto proximal
Segmento delgado (asa de Henle)	
PDD	Porción descendente delgada
PAD	Porción ascendente delgada
PAG	Porción ascendente gruesa
PAGM	PAG medular
PAGC	PAG cortical
Túbulo distal	
TCD	Túbulo contorneado distal
TC	Túbulo conector
Conducto colector	
CCC	Conducto colector cortical
CCME	Conducto colector medular externo
CCMI	Conducto colector medular interno

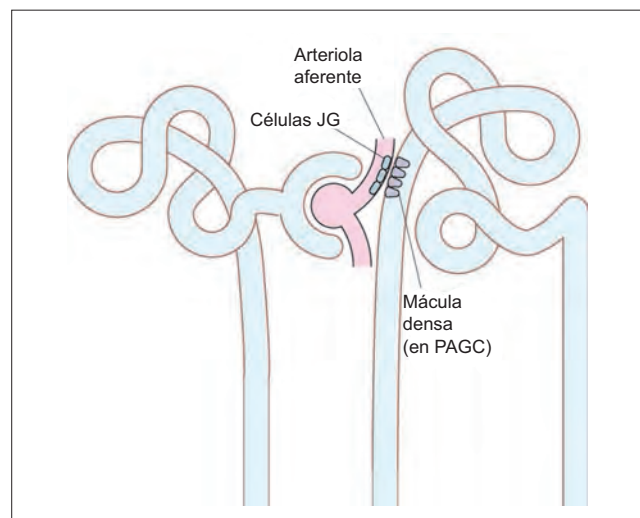


Figura 53-6. Ubicación del aparato yuxtaglomerular. JG, yuxtaglomerulares; PAGC, porción ascendente gruesa cortical (del asa de Henle).

les nerviosas simpáticas, y liberan su contenido de renina en respuesta a la descarga simpática.

Las **células mesangiales extraglomerulares (lakis)** se derivan de las células del músculo liso. Se encuentran en el espacio angular que forman el glomérulo y las arteriolas aferente y eferente, que divergen. Desde la perspectiva estructural, estas células mesangiales pueden tener importancia como elemento de “cierre” de la entrada del glomérulo, que lo protege contra las fuerzas de distensión que ejerce la presión arteriolar alta. Desde la perspectiva funcional, estas células quizá reenvían las señales que derivan de la mácula densa hacia las células de la granulosa, después de modularlas.

Células de los túbulos

Las células de la nefrona tienen una forma casi cúbica, excepto en el segmento delgado, donde son planas y escamosas. Las células reposan sobre una membrana basal. Las superficies apicales (que se orientan hacia la luz tubular) de todas las células presentan microvellosidades escasas, pero en el túbulo proximal estas estructuras son numerosas y densas, lo que da al ápice un aspecto de membrana en cepillo. La membrana basal de todas las células (que se orienta hacia el espacio intersticial del riñón) muestra invaginaciones o pliegues bastante numerosos hacia el interior, excepto en el segmento delgado. Estos pliegues hacia el interior limitan “zanjas” angostas de espacio extracelular, que se conocen como **espacios basales**. Las superficies laterales de las células cuentan con procesos celulares laterales que se interdigitan con los procesos correspondientes de las células adyacentes. Entre las digitaciones existen espacios pequeños que se denominan espacios intercelulares **laterales**. Los espacios laterales se comunican entre sí, pero carecen de comunicación con el espacio extracelular basal (figura 53-7).

Las superficies apicales de todas las células se interdigitan con sus células vecinas, para constituir “uniones estrechas” o zonas ocluyentes. Sin embargo, desde la

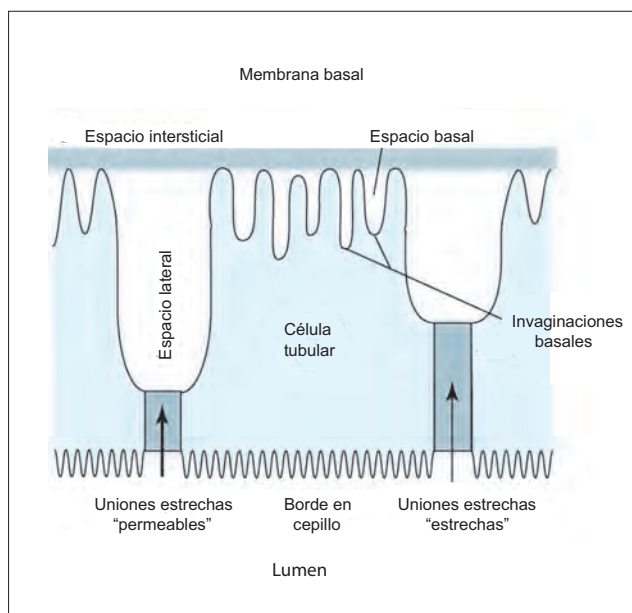


Figura 53-7. Célula tubular renal típica. Obsérvense las membranas apical (luminal) y basolateral, con propiedades distintas.

perspectiva funcional, las uniones no son necesariamente estrechas. Por tanto, son de dos tipos. Las uniones estrechas “permeables” permiten que el agua y los solutos difundan a través de ellas. Se ubican en el túbulo proximal. Las **uniones “estrechas”** no permiten que el agua y los solutos difundan a través de ellas con facilidad. Éstas se distribuyen en el túbulo distal.

Los distintos tipos de células tubulares que existen en un segmento de la nefrona son 1) la célula tubular proximal, 2) la célula tubular intermedia, 3) la célula tubular distal y 4) las células del conducto colector, que son de dos tipos: las células principales y las intercaladas (figura 53-8).

Potenciales tubulares

A través de la pared del túbulo es posible registrar una diferencia de potencial eléctrico, entre la luz de la estructura y su exterior. Esta diferencia de potencial, que se conoce como **diferencia de potencial transepitelial (DPTE)** varía entre los distintos segmentos del túbulo (figura 53-9). El potencial en el túbulo proximal es muy discreto (-2 mV en la región contorneada, y +2 mV en la región recta). En la rama ascendente gruesa, la luz es positiva (+6 a +10 mV). En el túbulo distal la carga es muy negativa en el lumen (-70 mV). Los potenciales tubulares, al igual que casi todos los otros potenciales de membrana, se generan debido a una difusión desigual de aniones y cationes a través de la pared. Algunos de estos potenciales son importantes para el transporte tubular de ciertos iones.

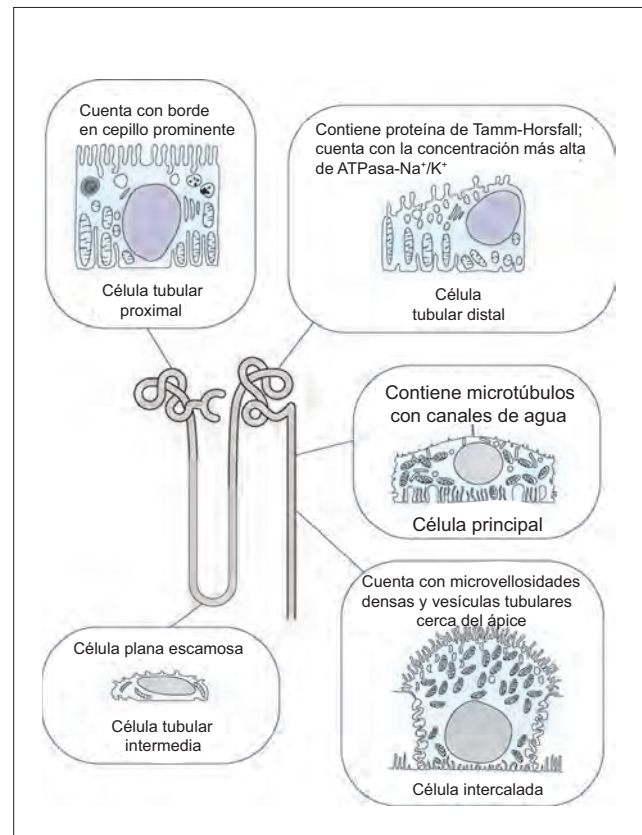


Figura 53-8. Tipos de células tubulares propios de los distintos segmentos de la nefrona.

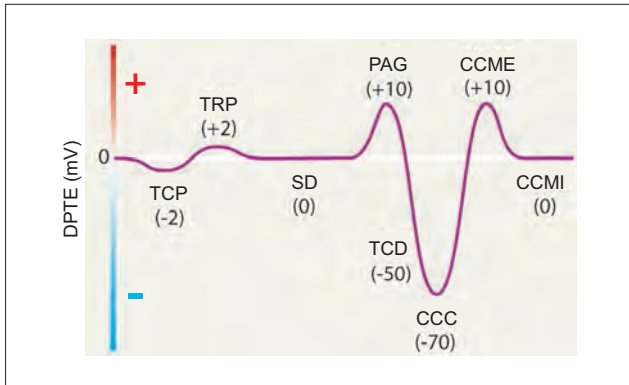


Figura 53-9. Representación gráfica (no a escala) de la diferencia de potencial transepitelial (DPTE) en los distintos segmentos de la nefrona. El DPTE negativo intenso del conducto conector cortical (CCC) tiene varias consecuencias fisiológicas importantes. TCP, túbulo contorneado proximal; TRP, túbulo recto proximal; SD, segmento delgado; PAG, porción ascendente gruesa del asa (de Henle); TCD, túbulo contorneado distal; CCME, conducto conector medular externo; CCMI, conducto colector medular interno.

Resumen

- Los riñones reciben una fracción elevada del gasto cardiaco a través de las arterias renales, y consumen gran parte del O_2 que se utiliza en el organismo.
- Las unidades funcionales de los riñones son las nefronas, que están constituidas por el glomérulo, túbulo proximal, asa de Henle, túbulo distal y conducto colector.
- Las células epiteliales de la nefrona se encuentran polarizadas, y la membrana apical (luminal) cuenta con propiedades distintas respecto de la membrana basolateral.

Aplicación del conocimiento

53.1. El reverendo Fisher cursó con un infarto del miocardio y un episodio de paro cardiaco. ¿Qué efectos habrían tenido éstos sobre las funciones de su riñón?

54 Filtración glomerular y reabsorción tubular

En los capilares glomerulares el líquido se filtra de la sangre al túbulo urinario. El fluido que se filtra, llamado filtrado glomerular, casi carece de proteínas. En el filtrado sólo existen proteínas de bajo peso molecular con tamaño menor que la albúmina. La composición electrolítica del filtrado es idéntica a la del plasma. La mayor parte del filtrado glomerular se reabsorbe en la nefrona e ingresa a los capilares peritubulares. La filtración glomerular y reabsorción de los líquidos se encuentran controladas por las fuerzas de Starling para el intercambio capilar. Aunque los solutos en el plasma se filtran con libertad hacia los túbulos, su reabsorción es de tipo activo y selectivo.

Filtración glomerular

Las fuerzas de Starling que operan en los capilares glomerulares (figura 54-1A) son las mismas de los capilares sistémicos, pero de distinta magnitud. Las diferencias que sobresalen son las siguientes: 1) no existe caída significativa de la presión hidrostática a lo largo de los capilares glomerulares no obstante la filtración de líquido hacia el exterior; 2) existe un incremento considerable de la presión oncótica del plasma a lo largo de los capilares glomerulares; 3) la presión oncótica del filtrado glomerular es casi nula; 4) la presión hidrostática en la cápsula es mayor que la que existe en el líquido intersticial del tejido; 5) las fuerzas de Starling se equilibran en los capilares glomerulares al acercarse al extremo de la arteriola eferente. Como consecuencia de las fuerzas de Starling, el líquido se filtra hacia afuera a partir del extremo arteriolar de los capilares glomerulares con una presión neta de 10 mm Hg; no existe fuerza alguna para la reabsorción o filtración en el extremo de la arteriola eferente.

Filtración glomerular de solutos

El índice de concentración de una sustancia en el espacio de Bowman y el plasma se denomina coeficiente de tamiz glomerular. Las moléculas con menos de 4 nm de diámetro se filtran con libertad, en tanto las mayores de 8 nm (peso molecular mayor de 70 000 Da) se excluyen del filtrado glomerular. La barrera de filtración para los solutos en el glomérulo reside en la membrana basal, que contiene proteoglicanos con carga negativa. Así, las moléculas con carga negativa tienen más dificultad para atravesarla. Esto explica porqué la albúmina, que mide ~7 nm (69 000 Da) en gran medida se excluye del filtrado. La pérdida de la carga negativa de la membrana basal incluso sin daño estructural es suficiente para generar albuminuria. Por tanto la albuminuria constituye un indicador tan sensible del daño glomerular.

Filtración glomerular de fluidos

La tasa de filtración glomerular (TFG) es proporcional a la presión efectiva de filtración que deriva de las fuerzas de Starling.

$$TFG \propto [(P_{\text{glomérulo}} + \pi_{\text{Bowman}}) - (P_{\text{Bowman}} + \pi_{\text{glomérulo}})] \quad (54.1)$$

$$TFG = K_f \times [(P_{\text{glomérulo}} + \pi_{\text{Bowman}}) - (P_{\text{Bowman}} + \pi_{\text{glomérulo}})] \quad (54.2)$$

donde K_f es el coeficiente de filtración.

Modelos generales: equilibrio de fuerzas

El desplazamiento de un fluido hacia dentro y fuera de los capilares, de manera independiente al sitio en que se ubiquen, siempre resulta de un equilibrio de fuerzas, en que el gradiente de presión hidrostática causa la filtración hacia el exterior y el gradiente de presión oncótica conduce la reabsorción.

El K_f depende de la permeabilidad de la membrana glomerular, así como de su área de superficie. El área de superficie efectiva de la membrana glomerular se encuentra bajo regulación fisiológica de las células mesangiales, que son contráctiles y pueden constreñir los capilares adyacentes.

Cualquier factor que modifique las fuerzas de Starling altera la TFG. 1) La elevación de la presión arterial sistémica aumenta la presión hidrostática capilar, y por tanto incrementa la TFG. 2) El aumento del flujo sanguíneo renal limita la elevación de la presión coloidosmótica a lo largo del capilar glomerular (figura 54-1B) y de esa manera incrementa la TFG. 3) La presión hidrostática en la cápsula de Bowman se eleva en la obstrucción de la uretra o el edema renal, lo que desencadena una caída de la TFG. 4) La presión oncótica del plasma sube en la deshidratación y baja en la hipoproteinemia. Así, la TFG disminuye en la deshidratación y aumenta en la hipoproteinemia. 5) la TFG también se limita en los trastornos renales que disminuyen la permeabilidad y el área de superficie efectiva de la membrana basal glomerular. La descarga simpática reduce la filtración glomerular, y las causas de este fenómeno se analizan más adelante.

Autorregulación de la filtración glomerular

La TFG de ordinario presenta una autorregulación adecuada, en tanto se mantenga un intervalo de presión sistémica de 70 a 180 mm Hg (figura 54-2). Sin embargo, esta autorregulación puede ser modificada por la actividad de los nervios renales. Existen dos hipótesis plausibles para explicar la autorregulación de la TFG.

La **hipótesis miogénica** de la autorregulación sugiere que las arteriolas aferentes se constriñen en respuesta al incremento de la presión arterial. La constricción arteriolar retorna la TFG hasta niveles normales. Es posible que la distensión de las arteriolas conduzca a la abertura de canales de calcio (Ca^{2+}) sensibles al estiramiento en las células del músculo liso arteriolar, lo que genera un flujo de entrada de Ca^{2+} que induzca a las células a contraerse.

La **hipótesis de la retroalimentación tubuloglomerular**. Cuando la TFG se incrementa, desencadena aumento de

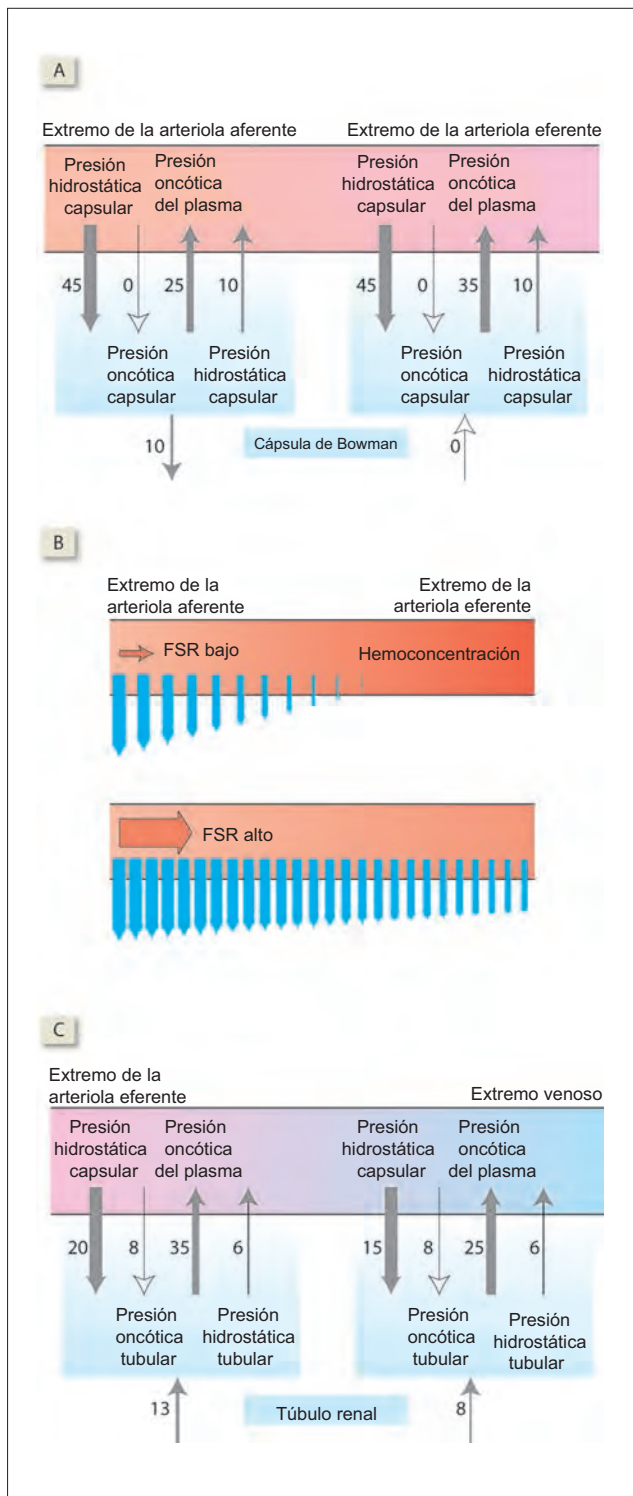


Figura 54-1. A) Fuerzas de Starling (mm Hg) en los capilares glomerulares. B) Efecto del flujo sanguíneo renal (FSR) sobre la filtración glomerular. C) Fuerzas de Starling (mm Hg) en el capilar peritubular.

la provisión de cloruro de sodio (NaCl) al túbulo distal. La mácula densa detecta la concentración de cloro (Cl^-) en el túbulo distal y envía señales a la arteriola aferente (véase figura 53-6). La infusión de sales de sodio (Na^+) distintas al NaCl no genera retroalimentación tubuloglomerular. La señal se transmite a partir de la mácula densa

hacia la arteriola aferente, quizá por medio de algún compuesto de adenosina o eicosanoide que cause vasoconstricción en la arteriola aferente al abrir los canales de Ca^{2+} de su músculo liso.

Modelos generales: comunicaciones

Se trata de un ejemplo de un mecanismo de señalización entre células que permite a éstas y a los órganos coordinar sus actividades de la manera que se requiera para mantener la función.

El propósito final de la autorregulación renal es mantener la TFG constante. Esto suele hacer necesario también que el flujo sanguíneo renal (FSR) se mantenga sin cambios. Sin embargo, esto no siempre ocurre. Es frecuente que el FSR se incremente o disminuya para mantener una TFG constante. Por ejemplo, en la hipoproteiemia se incrementa la TFG, pero el FSR se mantiene sin cambios. Los mecanismos de autorregulación producen vasoconstricción arteriolar, que restaura la TFG pero reduce el FSR. De manera similar, cuando existe obstrucción de la uretra la TFG disminuye, pero el FSR permanece sin cambios. Por efecto de los mecanismos de autorregulación ocurre la dilatación arteriolar, que permite recuperar la TFG pero eleva el FSR.

Cuando la presión de perfusión renal se incrementa, la TFG no se modifica en gran medida por efecto de la autorregulación. Aún así, el gasto urinario se eleva en forma dramática. Puesto que el riñón está cubierto por una cápsula rígida que no se estira con facilidad, cualquier aumento de la presión de perfusión renal también intensifica la presión hidrostática en el intersticio renal. El aumento de esta última disminuye la reabsorción de los líquidos tubulares y eleva el gasto urinario.

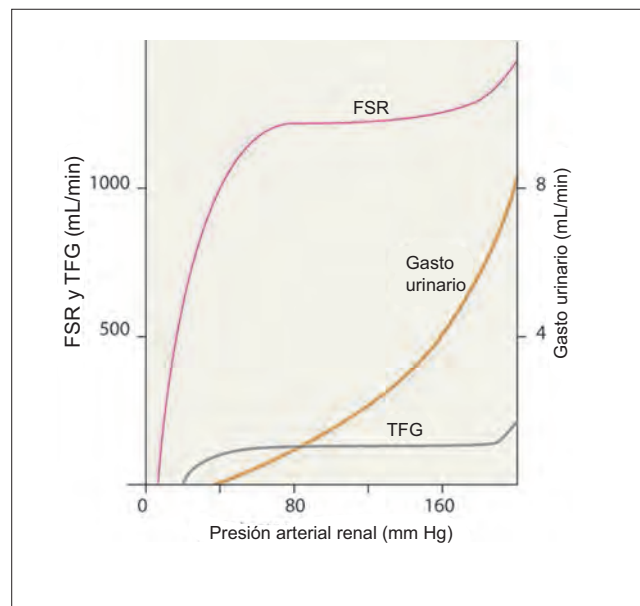


Figura 54-2. Efecto de las modificaciones de la presión arterial renal sobre el flujo sanguíneo renal (FSR), la tasa de filtración glomerular (TFG) y el gasto urinario. La autorregulación del FSR y la TFG es evidente.

Transporte tubular

Reabsorción de agua en los túbulos

De los 180 L del líquido que se filtran hacia el glomérulo cada día, se reabsorben todos, excepto 1.5 L, a partir de los túbulos. Las fuerzas de reabsorción de Starling en los capilares peritubulares sólo explican una fracción pequeña de esta reabsorción, al aportar entre 8 y 13 mm Hg de fuerza neta para su reabsorción (figura 54-1C). La fracción más importante de la reabsorción de agua es secundaria a la reabsorción activa de Na^+ en los túbulos.

Reabsorción obligada de agua. Ochenta y cinco por ciento de la reabsorción de agua ocurre de manera independiente al balance corporal de líquidos y se denomina **obligada** (que debe ocurrir). Alrededor de 65% de la reabsorción obligada tiene lugar en los túbulos proximales, y 20% ocurre en los túbulos distales.

Reabsorción facultativa de agua. Quince por ciento remanente del agua puede o no reabsorberse, lo cual depende del equilibrio corporal de líquidos. A este proceso se le denomina **reabsorción facultativa** (opcional). La reabsorción facultativa ocurre en el conducto colector, al tiempo que atraviesa la médula renal. Se encuentra bajo el control de la hormona antidiurética (ADH), que modula la permeabilidad del conducto colector al agua.

El intersticio de la médula renal tiene osmolaridad muy alta y de ordinario extraería agua del conducto colector. En presencia de ADH, el epitelio del conducto colector se vuelve permeable al agua, que se reabsorbe en grandes cantidades. Sin embargo, en ausencia de ADH el túbulo colector se hace impermeable al agua; por tanto, no se reabsorbe agua.

Disposición de los solutos en el túbulo

Disposición de los solutos en el túbulo proximal. En el túbulo proximal, los distintos solutos se manejan en forma diferente. La mayor parte de ellos se reabsorbe, pero algunos se excretan. Se reabsorbe alrededor de 60% de la carga tubular de Na^+ , Ca^{2+} , potasio (K^+), fosfato (PO_4^{3-}), Cl^- y urea. La reabsorción de bicarbonato (HCO_3^-) supera 60%; la glucosa y los aminoácidos se reabsorben casi en su totalidad. El sulfato (SO_4^{2-}) se reabsorbe poco. La reabsorción de casi todos los solutos se vincula en forma directa o indirecta con la reabsorción activa de Na^+ . Las proteínas pequeñas y los péptidos también se reabsorben en los túbulos proximales por medio de endocitosis. Las sustancias como la creatinina e inulina (una sustancia exógena que se usa para cuantificar la función renal) no se reabsorben.

Modelos generales: energía

El transporte activo de Na^+ , que lo desplaza en contra de su gradiente de concentración, requiere un gasto de energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP). Las células renales deben sintetizar gran cantidad de ATP; por tanto, los riñones cuentan con un flujo sanguíneo muy abundante en proporción a su masa.

La cantidad de agua que se reabsorbe puede calcularse a partir del grado al cual se concentran la inulina o creatinina en el túbulo (figura 54-3). Estos solutos, que no se reabsorben, se concentran 2.5 veces en el túbulo proximal, lo que indica que ~60% de la carga de agua se reabsorbe en los túbulos proximales. De igual forma, 60% de los iones Na^+ se reabsorbe en

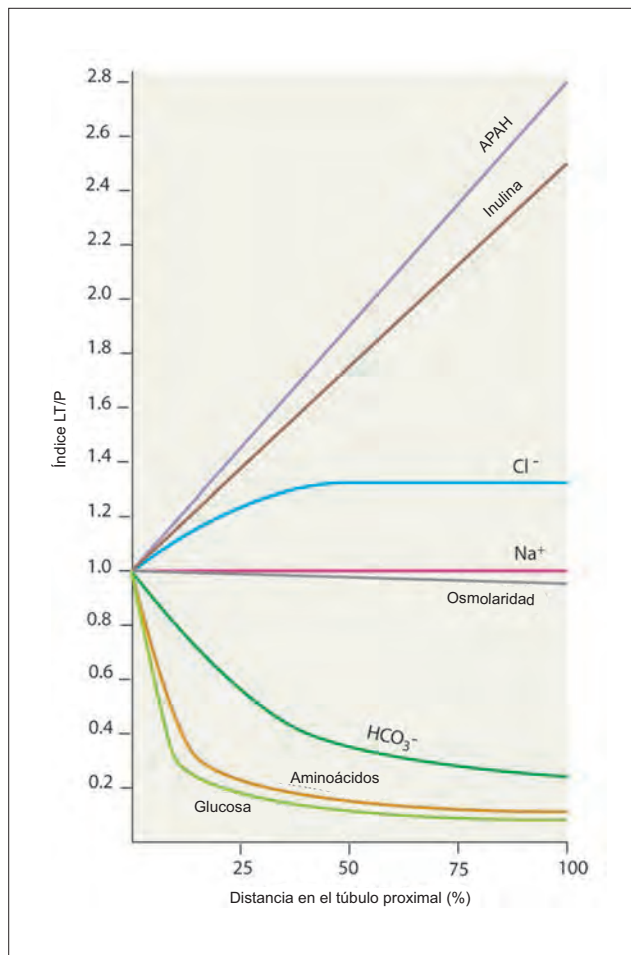


Figura 54-3. Índice líquido tubular/plasma (LT/P) de distintos solutos, como función de la distancia que se desplazan a lo largo del túbulo proximal.

el túbulo proximal, lo que revela que su reabsorción es isosmótica —es decir, que tras la reabsorción de Na^+ , su concentración en el túbulo no se reduce. Así, la proporción entre la concentración de Na^+ en el líquido tubular (LT) y plasma (P) sigue siendo de 1.0 en todo el túbulo proximal. No todos los solutos se reabsorben en condiciones isosmóticas. La glucosa, aminoácidos y bicarbonatos se reabsorben en proporción mayor que el agua. El índice LT/P de estas sustancias cae en forma aguda a lo largo del túbulo proximal. Los iones de Cl^- se reabsorben en menor proporción que el agua, por lo que su índice LT/P se incrementa. Los iones H^+ se secretan hacia el túbulo proximal. La secreción de H^+ se relaciona con reabsorción de bicarbonato. Los ácidos orgánicos, como el ácido paraaminohipúrico (APA^H) se secretan hacia los túbulos. El índice LT/P de estos ácidos es mayor de 2.5.

Disposición de solutos en el túbulo distal. El túbulo distal debe manejar sobre todo Na^+ , Cl^- , K^+ , H^+ , HCO_3^- y urea. La reabsorción de Na^+ en la porción ascendente gruesa (PAG) del asa de Henle es la fuerza conductora principal del sistema multiplicador contracorriente (véase capítulo 56), que determina que el intersticio medular sea hiperosmolar. La hiperosmolaridad en la médula es importante para la concentración de la orina. La aldosterona estimula la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal, y también se asocia a la secreción recíproca de K^+ y H^+ . La reabsorción de Cl^- acompaña a la de Na^+ . Los iones K^+ se reabsorben y secretan en el túbulo

distal. La cantidad de K^+ que se secreta en el túbulo distal guarda una relación recíproca con la cantidad de H^+ que se secreta. La reabsorción de bicarbonato termina en la nefrona distal, por lo que la concentración de HCO_3^- en la orina es de cero. Los hidrogeniones se secretan en el túbulo distal. La secreción de H^+ en el túbulo distal no se relaciona en forma constante con el movimiento de los iones de bicarbonato. La reabsorción de la urea ocurre en gran volumen en el conducto colector y contribuye en grado considerable a la hiperosmolaridad de la médula interna. La reabsorción de la urea, al igual que la del agua, se modifica por la acción de la ADH. En ausencia de esta hormona, la reabsorción de urea disminuye y con ella lo hace la hiperosmolaridad de la médula.

Descarga simpática en los riñones

La descarga simpática en los riñones genera la retención de sal y agua en el organismo. El mecanismo es el mismo que el que opera en otros capilares sistémicos, en los que la descarga simpática también provoca el desplazamiento del líquido hacia su interior. La vasoconstricción de la arteriola aferente disminuye el FSR y la TFG. El resultado es una disminución del gasto urinario y la retención secundaria de agua. La vasoconstricción de la arteriola eferente determina la disminución de la presión capilar peritubular, lo que aumenta la reabsorción del agua en el túbulo y disminuye el gasto urinario, de manera que se produce retención hídrica.

La descarga simpática en los riñones también estimula a las células yuxtaglomerulares (JG) para liberar renina. La liberación de gránulos de renina y la formación secundaria de angiotensina II tienen tres efectos. 1) Las arteriolas eferentes se constriñen, y en un grado menor lo hacen también las arteriolas aferentes. Así, se reduce el FSR y, en un grado más discreto, la TFG. La consecuencia es que el gasto urinario disminuye y tiene lugar la retención del agua. 2) Se estimula la secreción de aldosterona a partir de las glándulas suprarrenales, lo que trae como resultado el aumento de la retención de Na^+ y agua en el organismo. 3) El centro cerebral de la sed se estimula y se favorece el consumo de agua.

Modelos generales: comunicaciones

La actividad de los nervios simpáticos en el riñón se transmite hacia el músculo liso vascular y a las células JG por medio de un neurotransmisor. La renina que se libera a partir de las células JG por efecto de la estimulación simpática es un agente humoral con efectos de distribución amplia en el riñón. Los dos mecanismos constituyen ejemplos de comunicaciones entre células.

Cuando la tasa de estimulación es moderada, la actividad de los nervios simpáticos produce un grado mayor de vasoconstricción en la arteriola eferente que en la aferente, lo que provoca una disminución moderada de flujo sanguíneo renal y un cambio discreto de la TFG. Cuando la tasa de estimulación es mayor, la actividad de los nervios simpáticos produce vasoconstricción con predominio en las arteriolas aferentes, lo que desencadena una reducción marcada tanto del flujo sanguíneo renal como de la TFG. Estos efectos se resumen en el cuadro 54-1.

Resumen

- La filtración ocurre en los capilares glomerulares, donde el gradiente de presión hidrostática excede el de presión oncótica a lo largo de todo el capilar.
- El flujo sanguíneo renal y la TFG se encuentran autorregulados.
- Los túbulos renales son responsables de la reabsorción del agua y los solutos que se filtran.

Aplicación del conocimiento

54.1. El reverendo Fisher presenta proteínas en la orina, y sus concentraciones de proteínas totales y albúmina en el plasma tienen valores bajos. ¿Qué es lo que usted puede concluir a partir de esta información?

54.2. Durante el periodo durante el cual el reverendo Fisher presentó hipotensión, ¿qué cambios ocurrieron en su FSR y su TFG? Explique su respuesta.

54.3. La gentamicina, uno de los antibióticos utilizado en el tratamiento del reverendo Fisher, se conoce como nefrotóxica, y causa daño en particular al túbulo proximal. Prediga los cambios en las funciones renales que se listan que esperaría observar en un paciente que recibe gentamicina: excreción de Na^+ y K^+ , gasto urinario y osmolaridad urinaria.

54.4. Indique los cambios que se presentaron en la TFG después del infarto del miocardio que sufrió el reverendo Fisher, teniendo en cuenta que cursaba con elevación intensa de la creatinina plasmática y del nitrógeno de urea en sangre (BUN). Explique su respuesta.

55 Disposición renal de sodio

Alrededor de 50% de la carga de sodio (Na^+) que se filtra se reabsorbe en forma activa en el túbulo contorneado proximal (TCP), y otro 10% se reabsorbe por medios pasivos en el túbulo recto proximal (TRP). En la porción ascendente gruesa (PAG) del asa de Henle se reabsorbe otro 30% de Na^+ por mecanismos activos. Alrededor de 7% de la carga tubular de Na^+ se reabsorbe en el túbulo contorneado distal (TCD) y el túbulo conector (TC): la reabsorción se incrementa en estos puntos por efecto de la aldosterona. En el conducto colector se reabsorbe en forma activa ~3% de la carga de Na^+ .

El Na^+ , que se expulsa en forma activa de la PAG hacia el intersticio medular externo, ingresa en especial a la porción descendente delgada (PDD), lo que genera un reciclamiento de Na^+ en el asa de Henle, y su acumulación en el intersticio de la médula renal (figura 55-1).

Mecanismos para la reabsorción de sodio

Todas las células de los túbulos renales, excepto las células intercaladas de los conductos colectores, reabsorben Na^+ mediante procesos activos. La reabsorción depende de la bomba Na^+-K^+ que se ubica en la membrana basolateral, que expulsa al Na^+ hacia los espacios paracelulares y reduce la concentración intracelular de ese ion. Sin embargo, los mecanismos para el transporte de Na^+ a través de la membrana apical difieren en los distintos segmentos del túbulo. En consecuencia, existen varios mecanismos para la reabsorción de Na^+ (figura 55-2).

Modelos generales: energía

El transporte activo desplaza un soluto **contra** su gradiente electroquímico; de esa manera, se requiere un gasto de energía. Las bombas que producen un transporte activo son las trifosfatasa de adenosina (ATPasas), que generan la energía necesaria para formar el enlace de fosfato de alta energía en el ATP.

Tanto en el túbulo proximal (TCP y TRP) como en todas las porciones del conducto colector (CC; conducto colector cortical [CCC], conducto colector medular externo [CCME], conducto colector medular interno [CCMI]) tiene lugar el **unitransporte de iones Na^+** . Implica los pasos que se mencionan a continuación (figura 55-2A). 1) La $\text{ATPasa-Na}^+/\text{K}^+$ transporta en forma activa al Na^+ a través de la superficie basolateral. 2) El Na^+ se difunde en forma pasiva a través de la membrana en cepillo para restaurar la electroneutralidad intracelular y la concentración de Na^+ . 3) El cloro (Cl^-) se difunde en forma pasiva a través de las uniones estrechas “permeables” para restaurar el equilibrio electroquímico transepitelial. 4) El Na^+ en los espacios basolaterales ingresa en particular a los capilares peritubulares, y una fracción del mismo se fuga de nuevo hacia el túbulo (a través de las uniones permeables).

El unitransporte de iones de Na^+ con carga positiva a partir de la luz tubular tiende a producir una diferencia de potencial transepitelial (DPTE) negativo en la luz. Así, el unitransporte de Na^+ también se denomina **transporte elec-**

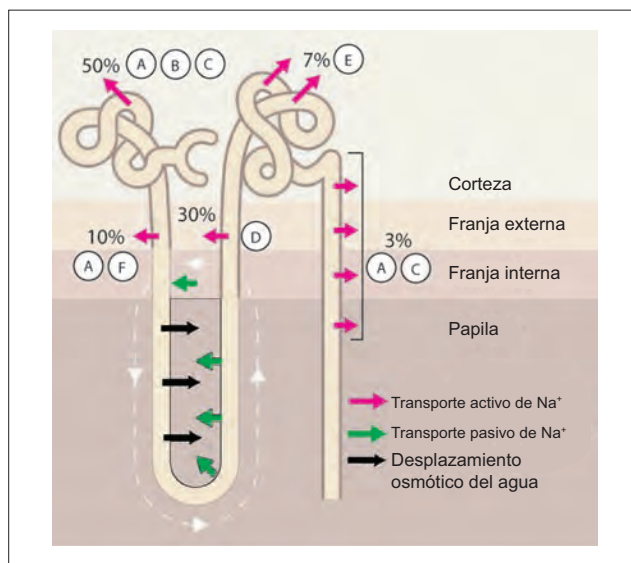


Figura 55-1 Reabsorción de Na^+ en los distintos segmentos del túbulo. Las letras A a F guardan relación con los mecanismos de absorción de Na^+ , que se esquematizan en la figura 55-2. Véase también figura 53-3.

trogénico de Na^+ . Por efecto de la existencia de uniones estrechas permeables en los túbulos proximales, el Cl^- se reabsorbe por vías paracelulares y casi anula la DPTE. De ahí que no se desarrolle una DPTE significativa (± 2 mV). Sin embargo, en los túbulos distales las uniones estrechas “estrechas” no permiten con facilidad el paso del Cl^- a través de ellas. El resultado es que la reabsorción del Cl^- es mucho menor y la DPTE, que se aproxima a -70 mV, no se anula. Los canales uniportadores de Na^+ en la nefrona distal (no en la nefrona proximal) se bloquean con la **amilorida** y se estimulan con la **aldosterona**. Así, la amilorida y espirolactona (un antagonista de la aldosterona) se utilizan como diuréticos. No sólo reducen la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal, sino que disminuyen en forma marcada la DPTE.

El **cotransporte de sodio con sustratos orgánicos** sólo se presenta en el TCP, toda vez que la glucosa, aminoácidos y aniones orgánicos se reabsorben por completo en el TCP. Tanto la glucosa como los aminoácidos se cotransportan con Na^+ en el túbulo proximal (figura 55-2B).

El anión orgánico que se cotransporta con Na^+ es un dicarboxilato o tricarboxilato. Otros iones orgánicos se acoplan al transporte con di/tricarboxilato, y por ello de manera indirecta al transporte de Na^+ . Por ejemplo, el ácido paraaminohipúrico (APAH) se transporta por efecto del antiportador APAH-anión, que funciona de manera conjunta con un simportador Na^+ -di/tricarboxilato.

El **antiporte Na^+-H^+ con antiporte $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$** tiene lugar tanto en el TCP como en el TC y el CC. Implica los pasos que se mencionan a continuación (figura 55-2C). 1) El Na^+ se extruye en forma activa a través de la superficie basolateral, con lo que se genera un potencial intracelular negativo. 2) El Na^+ se difunde hacia el interior a través del

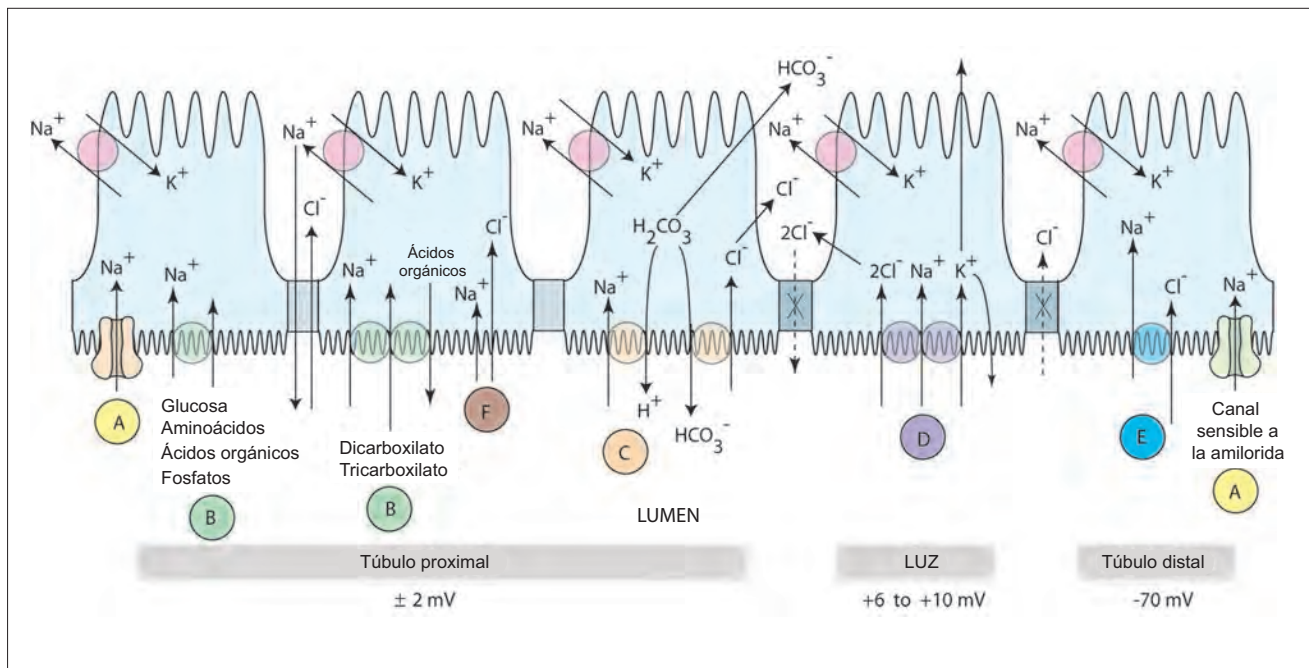


Figura 55-2. Mecanismos diversos para la reabsorción tubular de iones de sodio. **A)** Unitransporte de Na^+ ; **B)** cotransporte de Na^+ con sustratos distintos al Cl^- y al H^+ ; **C)** intercambio Na^+/H^+ , por lo general en paralelo con el antiporte $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$; **D)** cotransporte $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$; **E)** cotransporte Na^+-Cl^- ; **F)** transporte de Na^+ conducido por Cl^- . PAG, porción ascendente gruesa del asa de Henle.

borde en cepillo siguiendo el gradiente electroquímico, con la expulsión acoplada de H^+ (antiporte Na^+/H^+). El H^+ se produce, junto con HCO_3^- , a partir de la reacción intracelular del dióxido de carbono (CO_2) con el agua. El gradiente eléctrico persiste. 3) El HCO_3^- puede difundirse hacia el exterior por la superficie basolateral para restaurar la electroneutralidad, o se difunde hacia fuera a través de la membrana en cepillo, con el ingreso acoplado de Cl^- (**antiporte $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ en paralelo**). El Cl^- se difunde hacia el exterior a través de la superficie basolateral para restaurar la electroneutralidad.

La expulsión acoplada de H^+ se limita con base en la disponibilidad intracelular de ese ión. Así, se incrementa cuando existe una presión parcial de CO_2 (PCO_2) alta y disminuye por efecto de la acetazolamida (un inhibidor de la anhidrasa carbónica), que modifica la producción de H^+ . En la alcalosis disminuye la secreción de H^+ , y el antiporte de Na^+/H^+ se limita. De esta manera, en la alcalosis la reabsorción de Na^+ es menor.

Por el contrario, puesto que la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo proximal se vincula con la reabsorción de Na^+ , el bicarbonato puede detectarse en la orina cuando disminuye la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal, lo que genera una acidosis discreta. Así, los diuréticos no sólo generan aumento de la excreción de Na^+ , sino también pérdida discreta de bicarbonato en la orina, y acidosis.

El **transporte de sodio conducido por cloro** sólo se presenta en el TRP, y su mecanismo se describe a continuación (figura 55-3). En el filtrado glomerular, la concentración de Na^+ es de ~ 110 mEq/L, en tanto la concentración de HCO_3^- de ~ 24 mEq/L. La proporción de las concentraciones de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ en el filtrado glomerular es así de $\sim 4.5:1$. En el TCP, el Cl^- y HCO_3^- se reabsorben en proporción 3:1, puesto que por cada cuatro iones de Na^+ se reabsorben tres de Cl^- y uno de HCO_3^- . El índice de concentración $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ en el líquido peritubular también es similar. Así, en el momento en que el filtrado llega al TCP, la concentración de cloro en el túbulo es más alta que en el capilar proxi-

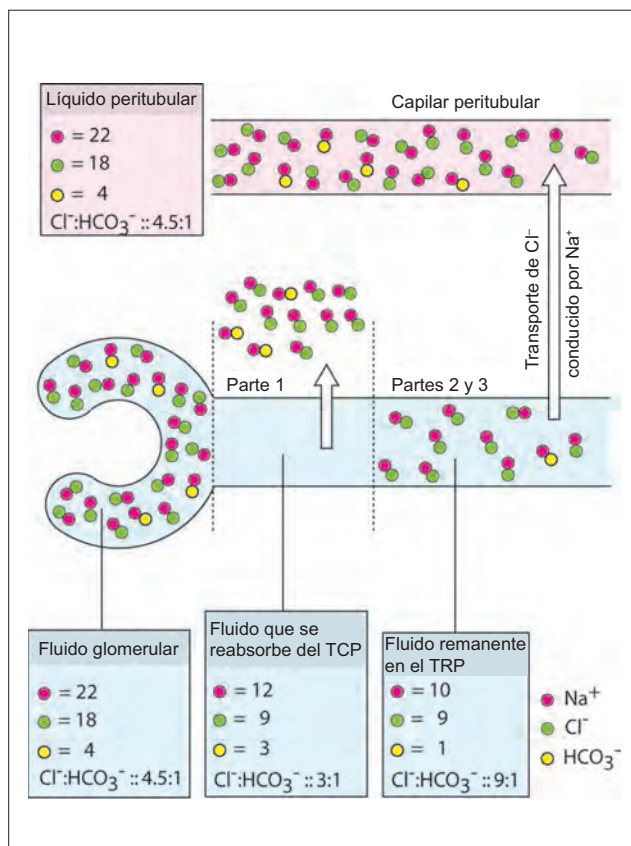


Figura 55-3. Transporte de sodio conducido por cloro. Véase el texto. TCP, túbulo contorneado proximal; TRP, túbulo recto proximal.

tubular. Por esta causa, el Cl^- se difunde en forma pasiva hacia el interior de los capilares peritubulares. La difusión pasiva del Cl^- a través del borde en cepillo define un gradiente eléctrico, que sigue el Na^+ para difundir hacia el interior. Los iones de Cl^- , que dirigen la difusión, tienden a producir una DPTE positiva en la luz. Los iones de Na^+ , que siguen al Cl^- , casi anulan la DPTE, de tal manera que el valor de ésta en el TRP es de sólo +2 mV.

El **cotransporte de Na^+ con iones de Cl^- y K^+** se limita a la PAG (figura 55-2D). 1) El Na^+ se expulsa en forma activa a través de la superficie basolateral. 2) El Na^+ se difunde en forma pasiva hacia el interior mediante cotransporte acoplado a dos iones Cl^- y un K^+ . Esto se conoce como sistema de cotransporte $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$. 3) Dos iones Cl^- y uno de K^+ se difunden hacia el exterior a través de la membrana basolateral para restaurar la electroneutralidad. 4) Por efecto de la presencia de uniones estrechas “estrechadas”, el Na^+ es incapaz de pasar de nuevo desde los espacios laterales hacia el túbulo, para producir algún potencial en la luz. 5) Cierta parte de K^+ que ingresa a la célula se fuga de nuevo a través de la membrana apical hacia la luz del túbulo, lo que genera una DPTE positiva en la luz, de +6 a +10 mV.

Un tipo de fármacos, que se denominan **diuréticos de asa**, inhibe al sistema $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$. Entre los diuréticos de asa se encuentran la **furosemida** y el **ácido etacrínico**. El Na^+ que se reabsorbe a partir de este segmento constituye la fuerza conductora principal para el sistema multiplicador contracorriente, que concentra al Na^+ y a la urea en el intersticio medular. Así, los diuréticos de asa reducen la hiperosmolaridad de la médula, que resulta esencial para la concentración de la orina. Actúan así como diuréticos muy efectivos y también se conocen como diuréticos de techo alto. La ADH estimula al sistema $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$, y con ello favorece la capacidad de concentración de la orina en los riñones.

El **cotransporte de Na^+ y Cl^-** sólo ocurre en el TCD. Implica los pasos siguientes (figura 55-2F). 1) El Na^+ se expulsa en forma activa a través de la membrana basolateral de la célula tubular. 2) El Na^+ se difunde a través de la membrana en cepillo mediante el cotransporte Na^+-Cl^- . 3) El Cl^- se difunde hacia los espacios basolaterales.

El cotransporte Na^+-Cl^- se inhibe por la acción de un grupo de compuestos que se llaman benzotiazidas. Así, las tiazidas generan natriuresis con diuresis.

Factores que afectan la reabsorción de Na^+

Son tres los factores principales que controlan la reabsorción de Na^+ : el trasporte apical de Na^+ , la actividad de la ATPasa- Na^+/K^+ basolateral y las fuerzas de Starling. Podría parecer inusual que si bien la reabsorción de Na^+ es un proceso activo, se modifique por acción de las fuerzas de reabsorción pasivas de Starling. La razón de esto es que el desplazamiento de Na^+ desde los espacios basolaterales hacia el capilar peritubular es en esencia pasivo. El movimiento del agua desde los espacios basolaterales hacia los capilares peritubulares “arrastra” con él al Na^+ (por efecto del volumen del flujo) y disminuye la concentración de este ión en el espacio lateral. Así, los factores que incrementan la reabsorción de agua hacia los capilares peritubulares (es decir, la disminución de la presión hidrostática y el incremento de la presión oncótica) también intensifican la reabsorción de Na^+ . Por el contrario, la expansión del volumen de líquido extracelular (LEC) que sigue al consumo de grandes cantidades de agua reduce la reabsorción de esta última a partir de los túbulos proximales, puesto que altera las fuerzas de Starling. De manera concomitante ocurre una reducción de la reabsorción de Na^+ a partir de los túbulos proximales.

Modelos generales: flujo

El volumen de agua que sale del espacio basolateral constituye un ejemplo de flujo pasivo que sigue un gradiente de presión; la presión hidrostática en el espacio lateral es mayor que la que existe dentro de los capilares.

Equilibrio glomerulotubular. La reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal depende de la carga; esto quiere decir que es proporcional a la concentración de Na^+ en el túbulo. Esto se conoce como equilibrio glomerulotubular, y es consecuencia de la limitación por flujo que muestra la reabsorción tubular de Na^+ . Por efecto del equilibrio glomerulotubular, el gasto urinario de Na^+ no se incrementa en forma masiva cuando lo hace la tasa de filtración glomerular (TFG). El ejemplo que sigue ilustra este punto.

Ejemplo

Cuando la TFG es de 125 mL/min, la cantidad de Na^+ que ingresa al túbulo cada minuto es de ~20 mOsm, de los cuales 19.25 se reabsorben y 0.75 se excretan en la orina. La reabsorción de Na^+ se relaciona con la reabsorción de 124 mL de agua, y el gasto urinario es de 1 mL/min –es decir, 1.44 L/día. Ahora, supóngase que la TFG se incrementa 20%, hasta 150 mL/min. Si la reabsorción de Na^+ y agua permanece sin cambios, el gasto urinario se incrementa hasta 26 mL/min –es decir, 37 L/día. Sin embargo, por efecto del equilibrio glomerulotubular, la reabsorción de Na^+ se incrementa de manera proporcional, hasta 23.1 mOsm, y la de agua hasta 148.8 mL. Así, tanto la excreción urinaria de sodio como el gasto urinario sólo aumentan 20%, hasta 0.9 mOsm y 1.2 mL/min, respectivamente.

La reabsorción de Na^+ en la **nefrona distal** también depende de la carga de sodio. Así, cuando la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal disminuye, la carga de este ión en el túbulo distal aumenta, y su reabsorción se incrementa en grado proporcional. Así, el aporte de Na^+ a los túbulos distales constituye un elemento importante para el control de la reabsorción de esta sustancia en el túbulo distal.

Diferencia de potencial transepitelial

La DPTE es el valor del potencial eléctrico que se registra entre la luz tubular y el exterior del túbulo. Puede medirse en todos los segmentos de la nefrona que participan en el trasporte activo de Na^+ . Una **DPTE negativa en la luz** se genera a partir de la reabsorción activa de Na^+ , que no se acompaña del transporte de cantidades equivalentes de aniones. La DPTE alta en el CCC se debe al unitransporte de Na^+ que no se relaciona con reabsorción paracelular de Cl^- . Puede identificarse una **DPTE positiva en la luz** del TRP (por la reabsorción de Cl^- , que excede la de Na^+), PAG (por la difusión retrógrada de K^+ hacia el túbulo) y CCME (por efecto de la secreción electrogénica activa de H^+ hacia el interior del túbulo).

La DPTE negativa alta en el CCC tiene relevancia fisiológica considerable. Como mencionó, el incremento del aporte de Na^+ a la nefrona distal aumenta el unitransporte de Na^+ y con ello intensifica la DPTE. 1) Entre los factores que favorecen el aporte distal de Na^+ y con ello la DPTE están la expansión del volumen del LEC y los diuréticos que actúan sobre el túbulo proximal. 2) La **aldosterona** intensifica la actividad de la bomba Na^+-K^+ en la nefrona distal, con lo que promueve el unitransporte

te de Na^+ , y junto con éste, la DPTE. 3) Los **aniones que no son permeables**, como el sulfato (SO_4^{2-}) y nitrato (NO_3^-), que no se reabsorben junto con el Na^+ , aumentan la DPTE cuando se encuentran en concentraciones altas en el líquido tubular. 4) La secreción de K^+ hacia la luz disminuye la negatividad de la DPTE. Así, en la **depleción de K^+** , que se relaciona con disminución de la secreción tubular de ese ión, se incrementa la DPTE. 5) La secreción de iones H^+ con carga positiva hacia la luz disminuye la negatividad de la DPTE. La **alcalosis** hace a la DPTE más negativa, porque la secreción de H^+ disminuye en esa condición. Las tasas de secreción de H^+ y K^+ se encuentran en relación recíproca puesto que ambas se facilitan por efecto de la DPTE y, tras su secreción, tienden a neutralizar la diferencia de potencial. Por ejemplo, cuando aumenta la secreción de H^+ , estos iones tienden a neutralizar la negatividad de la luz. La reducción de la DPTE disminuye la secreción de K^+ . De la misma manera, cuando la secreción de K^+ es intensa, la secreción de H^+ se reduce.

Diuréticos

Los diuréticos son medicamentos que incrementan la tasa de flujo urinario. Se utilizan para ajustar el volumen y composición de los líquidos corporales en condiciones como la hipertensión y edema. La diuresis que se produce casi siempre es secundaria a natriuresis (incremento de la excreción de Na^+ en la orina). La mayor parte de los diuréticos tienen efectos colaterales indeseables, que incluyen a la hipopotasemia y los trastornos del pH (cuadro 55-1).

Los diuréticos actúan sobre segmentos particulares de la nefrona (figura 55-4), e inhiben mecanismos específicos de transporte del Na^+ (cuadro 55-1). Los diuréticos que actúan sobre el túbulo proximal cuentan con eficacia limitada, puesto que la PAG, que tiene gran capacidad para reabsorción, compensa cualquier disminución de la reabsorción de Na^+ y el agua que pudieran ocurrir en el túbulo proximal. Los diuréticos que actúan en sitios distales a la PAG también tienen eficacia limitada, porque sólo una parte de la carga de solutos filtrados y líquidos llega al túbulo distal. Los diuréticos que actúan sobre la PAG se denominan diuréticos de asa o diuréticos de techo alto. Son los más efica-

Cuadro 55-1. Mecanismo de acción de los diuréticos y sus efectos colaterales*

Diurético	Segmento y mecanismo	Depleción de K^+	Acidosis/alcalosis
Diuréticos osmóticos	1 (A), 2 (A), 2 (F)	Sí	Acidosis
Inhibidores de la AC	1 (C)	Sí	Acidosis
Diuréticos de asa	3 (D)	Sí	Alcalosis
Tiazidas	4 (E)	Sí	Alcalosis
Antagonistas de la aldosterona	5 (A)	No†	Acidosis
Inhibidores de los canales del Na^+	5 (A)	No†	Acidosis

*Los números 1 a 5 indican el sitio de acción diurética.

†A estos fármacos se les denomina diuréticos ahorradores de potasio. Nota: 1, túbulo contorneado proximal; 2, túbulo recto proximal; 3, porción ascendente gruesa del asa de Henle; 4, túbulo contorneado distal; 5, conducto colector. Las letras hacen referencia a los mecanismos de transporte de Na^+ que se describen en la **figura 55-2**. CA, anhidrasa carbónica.

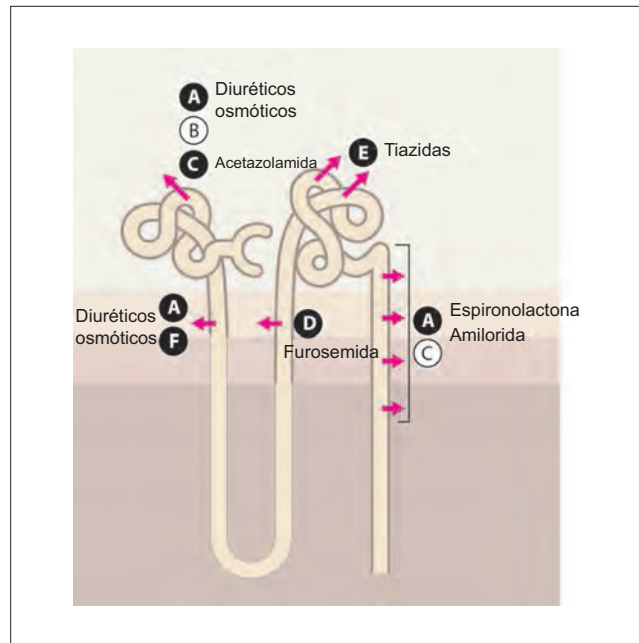


Figura 55-4. Mecanismos para la reabsorción del sodio (figura 55-2A-F) y efectos de los distintos diuréticos sobre la reabsorción de Na^+ (y, por tanto, del agua).

ces entre todos. Eliminan la capacidad de concentración de la orina con que cuenta la nefrona.

Casi todos los diuréticos (amilorida, espironolactona, tiazidas y furosemida) se analizaron al inicio del capítulo en la reabsorción del Na^+ . Aquí sólo se analizan los diuréticos osmóticos.

Diuréticos osmóticos. Los diuréticos osmóticos de uso frecuente (figura 55-5) son la glicerina, el manitol y la urea. Puesto que no pueden reabsorberse, retienen el agua en el túbulo. Alcanzan su efectividad máxima en el túbulo proximal, donde se reabsorbe la mayor cantidad de agua. El agua que se retiene en el túbulo diluye la concentración de Na^+ y otros electrolitos en el túbulo, con lo que disminuye también su reabsorción. Así, los diuréticos osmóticos incrementan la excreción urinaria de casi todos los electrolitos, como Na^+ , K^+ (caliuresis), Cl^- , HCO_3^- (lo que genera acidosis), calcio (Ca^{2+}), magnesio (Mg^{2+}) y fosfato (PO_4^{3-}).

Como se explicó, el desplazamiento de Na^+ a partir de los túbulos y hacia las células tubulares, y de los espacios laterales hacia los capilares peritubulares, ocurre por efecto de la difusión pasiva. La dilución del líquido tubular no sólo reduce la velocidad de desplazamiento de Na^+ , sino tiende a invertir su dirección: el Na^+ que se encuentra en los espacios laterales difunde en sentido retrógrado hacia los túbulos, en tanto el Na^+ que contienen los capilares peritubulares fluye hacia los espacios laterales.

Resumen

- La reabsorción activa se presenta en todos los segmentos del túbulo, y depende de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ de la membrana basolateral.
- El Na^+ atraviesa la membrana apical desde la luz del túbulo hasta la célula, por medio de distintos procesos de transporte, la mayor parte de los cuales se relaciona con el cotransporte de otros solutos.

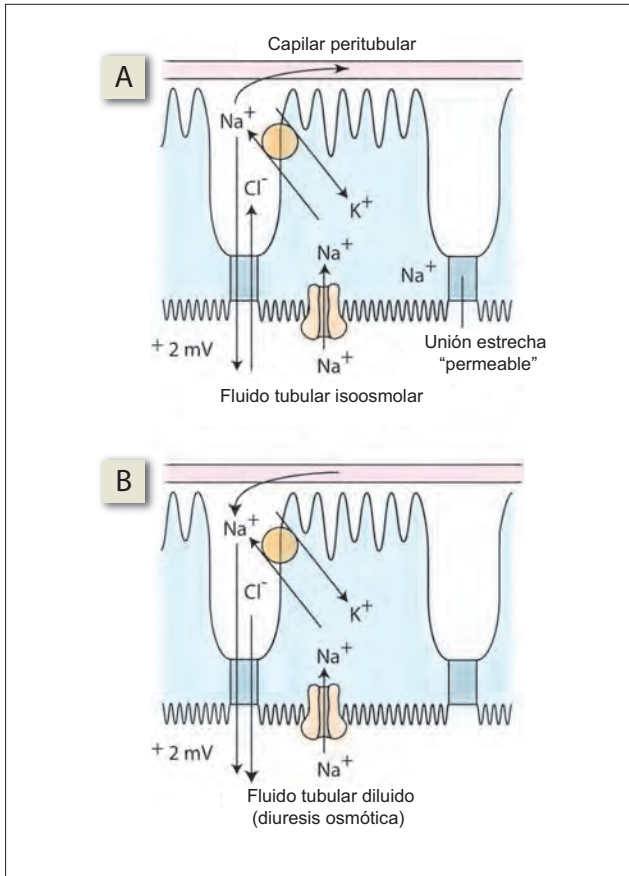


Figura 55-5. Mecanismo de acción de los diuréticos osmóticos. **A)** En condiciones normales (líquido tubular isosmolar) el Na^+ se reabsorbe. **B)** Cuando un agente con actividad osmótica se filtra, impide la reabsorción de agua, con lo que diluye el Na^+ que existe en el túbulo. En estas condiciones el Na^+ se desplaza a partir del capilar peritubular hacia la luz del túbulo.

- La absorción de Na^+ en los túbulos proximal y distal depende de la carga que reciben; a esto se llama equilibrio glomerulotubular.
- Los diuréticos, fármacos que incrementan el gasto urinario, casi siempre producen su acción al reducir la reabsorción de Na^+ ; al tiempo que se reabsorbe menos Na^+ , se reabsorbe menos agua.

Aplicación del conocimiento

55.1. Los resultados de laboratorio del reverendo Fisher indican que cursa con hiponatremia. Esto pudiera significar que el riñón no está realizando un trabajo adecuado de reabsorción del sodio filtrado. Existen distintos mecanismos por los cuales se reabsorbe el Na^+ . ¿Qué tienen en común todos ellos?

55.2. ¿Qué otra explicación posible tiene la hiponatremia en el reverendo Fisher?

56 Mecanismos renales que determinan osmolaridad urinaria

Cambios de osmolaridad en el túbulo

En los túbulos proximales, los solutos y el agua se reabsorben en proporciones isoosmolares. Así, el líquido tubular conserva su isoosmolaridad respecto de los líquidos corporales (290 mOsm/L, que con frecuencia se redondean por cuestiones prácticas a 300 mOsm/L) al final del túbulo proximal (en la corteza). Sin embargo, al tiempo que el túbulo desciende hacia la médula su osmolaridad se modifica (figura 56-1).

Al tiempo que la porción descendente delgada del asa de Henle se dirige hacia las regiones más profundas de la médula renal, el líquido tubular incrementa su osmolaridad, hasta que en la papila se vuelve hiperosmolar (alcanza incluso 1 200 mOsm/L). Esto ocurre porque el intersticio de la médula renal es en extremo hiperosmolar. La consecuencia es que el agua sale del líquido tubular y se dirige a la médula hiperosmolar. Al tiempo que la porción ascendente delgada del asa retorna a partir de la médula hiperosmolar, el líquido tubular vuelve a ser casi isoosmolar. La porción ascendente delgada del asa es impermeable al agua. Así, la osmolaridad se modifica por efecto de la difusión del sodio (Na^+) desde el líquido tubular hasta el intersticio de la médula externa, y no por la difusión de agua en la dirección inversa. Pudiera parecer que la secuencia completa de cambios osmolares en el segmento delgado del asa (primero el desarrollo de hiperosmolaridad y luego la recuperación de la isoosmolaridad) carece de sentido. Sin embargo, la secuencia de cambios osmolares forma parte de un mecanismo mayor que se denomina multiplicador contracorriente, y es este mecanismo el que determina la hiperosmolaridad de la médula renal.

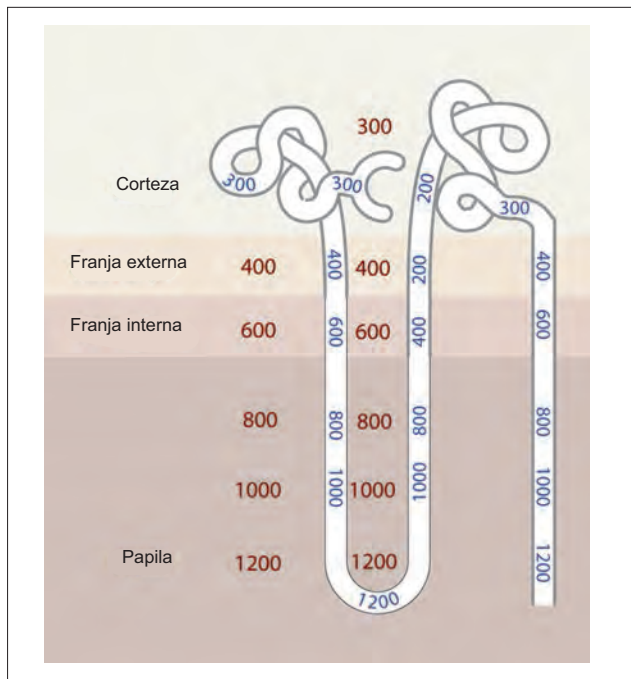


Figura 56-1. Osmolaridad del filtrado en distintos puntos del túbulo.

En la porción ascendente gruesa (PAG) del asa de Henle, la orina se vuelve hipoosmolar porque las células del segmento bombean en forma activa al Na^+ del líquido tubular hacia el intersticio. El agua no puede seguir al Na^+ , puesto que la PAG es impermeable al agua.

La permeabilidad del conducto colector al agua es variable. En presencia de hormona antidiurética (ADH, o vasopresina; véase capítulo 61), se vuelve muy permeable al agua. En ausencia de ADH, es impermeable a ella. En consecuencia, al tiempo que el conducto colector desciende a través de la médula hiperosmolar, la osmolaridad del líquido tubular puede modificarse en una de dos formas. En **ausencia de ADH**, la osmolaridad del fluido tubular permanece sin cambios. La orina que se forma es hipoosmolar. En **presencia de ADH**, la osmolaridad del fluido tubular tiende a igualarse a la de la médula interna. La orina que se forma es, por tanto, hiperosmolar. Es en el conducto colector que la orina adquiere hiperosmolaridad por segunda vez (la primera vez ocurre en el segmento delgado). La osmolaridad máxima posible en el líquido tubular es de 1 200 mOsm/L, que equivale a la osmolaridad de la región más profunda de la médula. Así, si bien la orina de forma invariable se diluye en el túbulo distal, puede o no volver a concentrarse en el conducto colector.

Hiperosmolaridad de la médula renal

El líquido intersticial en la corteza renal tiene la misma osmolaridad que el plasma: 300 mOsm/L. En la médula renal, sin embargo, es mucho mayor, y más aún en la región interna de la médula, donde alcanza 1 200 mOsm/L. Esta hiperosmolaridad se genera a partir de un mecanismo que se denomina sistema multiplicador contracorriente y que opera en el asa de Henle.

Los solutos que se concentran en la médula difunden hacia la sangre que pasa a través de esa estructura, dentro de los vasos rectos. La sangre que fluye retira así solutos adicionales y reduce la osmolaridad de la médula. La disipación de la hiperosmolaridad de la médula se limita por efecto del sistema de intercambio contracorriente, que opera entre las porciones ascendentes y descendentes de los vasos rectos.

La fuerza conductora principal del sistema multiplicador contracorriente se denomina **efecto único**; corresponde al gradiente osmótico de ~200 mOsm/L que existe entre el líquido tubular de la porción ascendente del asa de Henle y el intersticio adyacente. Los mecanismos que definen el efecto único en la médula externa y la interna son distintos. **En la médula externa**, el efecto único se genera a partir de la reabsorción activa de Na^+ en la PAG. **En la médula interna**, el segmento delgado no puede reabsorber Na^+ en forma activa. Así, el mecanismo que determina el efecto único se desconoce.

Multiplicador contracorriente en el túbulo

La operación del sistema multiplicador contracorriente puede comprenderse mejor al analizar de manera escalonada el proceso que implica (figura 56-2); esto, por supuesto no corresponde al proceso real de flujo continuo a través de la nefrona. 1) Al inicio, el líquido tubu-

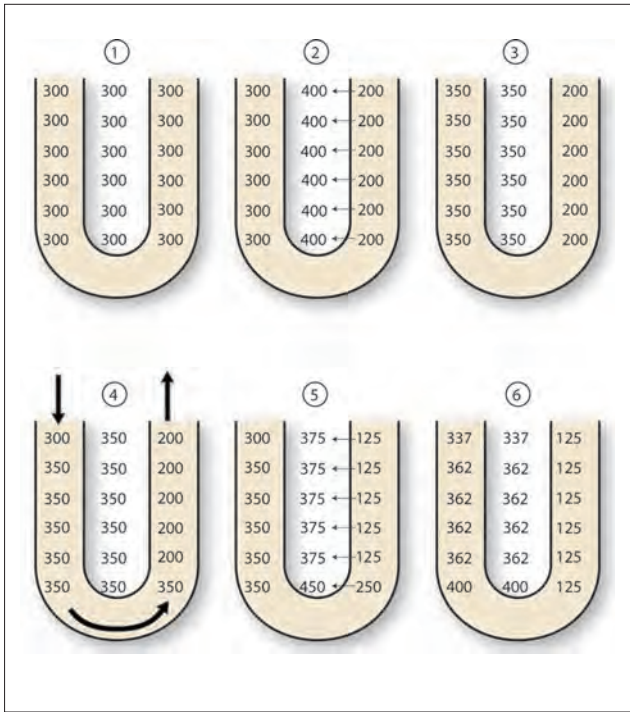


Figura 56-2. Cambios escalonados de la osmolaridad del líquido tubular por efecto de la acción del multiplicador contracorriente. Véase el texto.

lar y el intersticio renal cuentan con una osmolaridad uniforme, de 300 mOsm/L. 2) La PAG bombea hacia el exterior iones Na^+ [junto con cloro (Cl^-) y bicarbonato (HCO_3^-)] hacia las regiones adyacentes del intersticio medular. Puesto que la PAG es impermeable al agua, la osmolaridad del intersticio de la médula se incrementa, en tanto la del líquido tubular en ese segmento disminuye. La diferencia máxima de osmolaridad entre el intersticio y el líquido tubular que puede alcanzarse se encuentra en torno a 200 mOsm/L, a la que limita la potencia de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$. 3) La porción descendente delgada (PDD) del asa de Henle es permeable al agua, que fluye en dirección del gradiente osmótico que existe hasta que la osmolaridad del fluido en el interior del túbulo se equilibra con la osmolaridad del intersticio. 4) El filtrado isoosmolar (300 mOsm/L) recién formado fluye a través de la porción descendente e impulsa cierta cantidad de líquido hiperosmolar hacia la porción ascendente en el sitio de flexión del asa. 5) Al tiempo que el ciclo que se describió se repite, el líquido tubular y el intersticio medular en las regiones más profundas de la médula se vuelven cada vez más hiperosmolares. 6) El agua sale de la PDD para equilibrar su osmolaridad con la del intersticio. La consecuencia de la operación de este sistema es que existe un gradiente de osmolaridad intersticial, que se distribuye desde la parte superficial hasta la más profunda de la médula renal.

Hay una manera más simple de entenderlo. Considérese que el Na^+ fluye en forma continua del glomérulo al túbulo. Sin embargo, en vez de que la mayor parte del Na^+ salga, queda atrapada en una vía cíclica, y se recicla entre las porciones ascendente y descendente del asa de Henle. En consecuencia, la concentración de Na^+ se vuelve muy alta en la punta del asa.

La opción recién descrita para comprender el sistema contracorriente no puede explicar por qué un asa de Henle más larga genera una osmolaridad medular mayor, como se observa en las ratas del desierto. Una estrategia alternativa explica la importancia de la longitud del asa de Henle. Si todo el cloruro de sodio (NaCl) que se bombea hacia fuera en la PAG sufriera acumulación local, la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ dejaría de funcionar una vez que se obtuviera un gradiente de concentración de 200 mOsm. Sin embargo, puesto que el sistema contracorriente retira el NaCl que pudiera llegar a un punto distal, la bomba puede seguir funcionando, en tanto la concentración de NaCl en la punta del asa de Henle sigue aumentando.

Efecto único en la médula interna. A diferencia de la PAG, la porción ascendente delgada (PAD) en la médula interna carece de capacidad para reabsorber NaCl . El efecto único en la médula interna se genera así de forma pasiva (figura 56-3). En la médula interna, las tasas de osmolaridad del fluido tubular y el intersticio son iguales al inicio. No obstante su osmolaridad es la misma, la composición del líquido tubular difiere respecto de la del intersticio. El líquido tubular en la porción ascendente delgada del asa es rico en NaCl , pero contiene menos urea. El intersticio adyacente es rico en urea, pero contiene menos NaCl . En consecuencia, la urea se desplaza hacia el líquido tubular. En forma simultánea, el NaCl se desplaza hacia fuera de la porción descendente delgada del asa hacia el intersticio medular interno. Sin embargo, la tasa a la cual el NaCl se difunde hacia fuera excede por mucho aquélla con que se difunde la urea hacia el túbulo. Así, existe una **reabsorción neta de solutos** a partir de la porción descendente delgada del asa hacia el intersticio, lo que provee el efecto único que se requiere para conducir al multiplicador contracorriente en la médula interna. Esta hipótesis del efecto único en la médula interna se llama **modelo de equilibramiento pasivo**.

El multiplicador contracorriente que se analizó incrementa la concentración de Na^+ en la médula renal, y depende del **reciclamiento de Na^+** entre las porciones ascendente

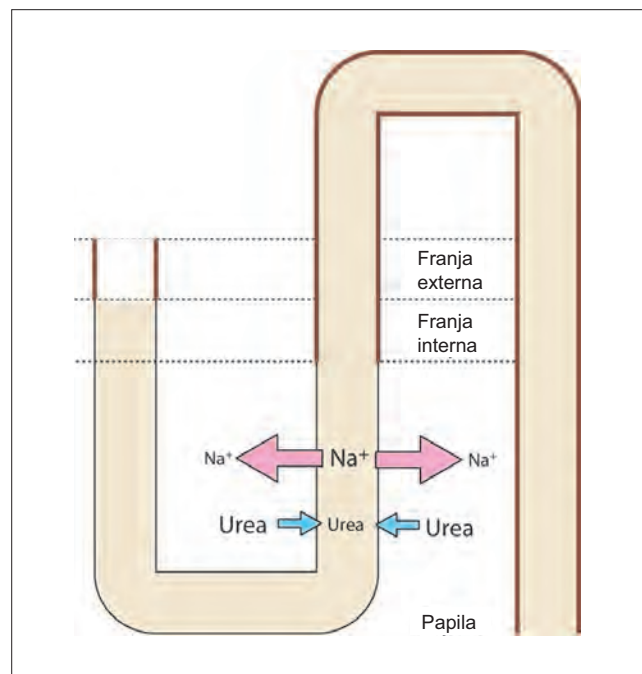


Figura 56-3. Multiplicador contracorriente pasivo en la médula interna, que depende del reciclado de la urea.

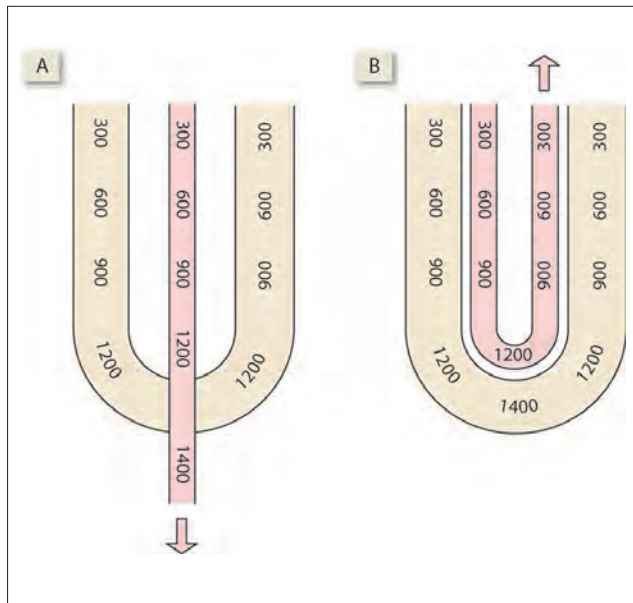


Figura 56-4. Sistema de intercambio contracorriente en los vasos rectos. **A)** Vaso sanguíneo que rebasa el asa de Henle. **B)** Vaso sanguíneo que forma un asa en paralelo al asa de Henle.

y descendente del asa de Henle. Existe otro multiplicador contracorriente que concentra la urea en la médula renal, que deriva del reciclamiento de la urea entre el conducto colector y el asa de Henle (véase figura 60-2). La urea determina casi la mitad de la osmolaridad en la médula interna.

Intercambio contracorriente en los vasos rectos

El intercambio contracorriente es en esencia un principio físico que tiene varias aplicaciones en el laboratorio y la industria. En el cuerpo humano también se encuentran intercambiadores en el escroto, piel y vellosidades intestinales. El principio básico del intercambio contracorriente en la médula renal se analiza a continuación.

Si la sangre fluye a través de una médula hiperosmolar, como se muestra en la figura 56-4A, se equilibraría con el intersticio medular y se eliminarían los solutos que se encuentran concentrados en la médula. Sin embargo, lo que en realidad ocurre se muestra la figura 56-4B. Al tiempo que los vasos rectos ingresan a la médula hiperosmolar, la sangre se equilibra con el intersticio circundante y desarrolla hiperosmolaridad. A partir de ese momento, al tiempo que los vasos rectos forman un asa y ascienden hacia la corteza, la osmolaridad de la sangre va disminuyendo al tiempo que se equilibra con el intersticio circundante. En el momento en que los vasos rectos salen de la médula, la sangre que contienen es sólo un poco más hiperosmolar que cuando ingresó a la médula. En otras palabras, los solutos que se concentran en la médula no se eliminan en cantidad significativa a través de la sangre que fluye por la médula renal.

Puesto que la sangre que circula por la médula se equilibra por completo con el intersticio medular, la cantidad de solutos que retira la sangre se encuentra limitada por el flujo. Así, la tasa baja de flujo sanguíneo a través de los vasos rectos contribuye a la conservación de la hiperosmolaridad medular. Por el contrario, un flujo sanguíneo elevado a través de la médula reduce la hiperosmolaridad en ella.

Factores que afectan la hiperosmolaridad medular

Concentración de urea en la orina. La reabsorción de urea a partir del conducto colector medular interno (CCMI) depende de una proteína transportadora de urea. Puesto que la urea que se reabsorbe a partir del CCMI contribuye en forma relevante a la hiperosmolaridad de la médula, una carencia genética de la proteína de transporte de la urea altera la capacidad para concentrar la orina. Los factores que disminuyen la concentración de urea en el plasma, como una dieta baja en proteínas, también afectan la capacidad de concentración urinaria de los riñones. Por el contrario, una dieta rica en proteínas aumenta la capacidad de concentración del riñón.

La **expansión del volumen del LEC** incrementa el flujo sanguíneo renal (FSR) y la tasa de filtración glomerular (TFG), al tiempo que suprime la secreción de ADH. Cada uno de estos factores contribuye a reducir la hiperosmolaridad en la médula, lo que tiene como consecuencia la modificación de la capacidad de concentración de la orina en el riñón.

Un **incremento del FSR** aumenta el volumen de sangre que pasa por los vasos rectos, y elimina los solutos de la médula renal.

El **aumento de la TFG** incrementa la tasa de flujo tubular. Cuando el flujo tubular es alto, el transporte activo de Na^+ no tiene capacidad para diluir en grado suficiente el fluido tubular en la PAG, y el efecto único pierde intensidad. De manera similar, la reabsorción de agua a partir del conducto colector carece de capacidad para concentrar en grado suficiente la urea en el CCMI si el flujo tubular es alto. Así, la hiperosmolaridad de la médula disminuye.

En **ausencia de ADH**, el CCC, el CCME y la porción inicial del CCMI se vuelven impermeables al agua. Así, la urea no se puede concentrar en el conducto colector. El resultado es que la reabsorción de la urea en la porción terminal del conducto colector se reduce en forma intensa (hasta ~20%), y su concentración en el intersticio papilar disminuye.

Resumen

- La osmolaridad en el fluido tubular varía desde el túbulo proximal hasta el conducto colector.
- El intersticio de la médula renal muestra una osmolaridad creciente desde la región cortical externa (~300 mOsm/L) hasta la punta de la papila (incluso 1 200 mOsm/L).
- El multiplicador contracorriente (que deriva de las propiedades de transporte –bombas y permeabilidad) es responsable del gradiente de osmolaridad intersticial.
- El intercambiador contracorriente (vasos rectos) es necesario para mantener este gradiente.

Aplicación del conocimiento

56.1. La osmolaridad plasmática del reverendo Fisher es de 280 mOsm/L, un poco menor que la normal. ¿Qué modificaciones de los mecanismos normales que determinan la osmolaridad pudieran producir un cambio de este tipo? Explique su respuesta.

57 Fluidos corporales y equilibrio electrolítico

Equilibrio de agua en el organismo. El organismo adquiere ~2.5 L de agua cada día mediante el consumo de alimentos, bebidas, y metabolismo, y pierde una cantidad idéntica en la orina, perspiración insensible, sudoración y heces (figura 57-1). Cerca de 7 L de agua se perderían cada día en forma de secreciones gastrointestinales (GI) (véase figura 70-4) de no ser porque esa misma cantidad se reabsorbe por completo en el intestino. Cuando existe una obstrucción GI, se acumulan grandes volúmenes de secreciones en el tubo digestivo. Estas secreciones acumuladas representan pérdidas de líquidos y electrolitos para el organismo.

Modelos generales: reservorio y equilibrio de fuerzas

El organismo es un reservorio, y su contenido de agua se determina a partir del equilibrio entre el ingreso de este líquido y su pérdida por distintas vías.

Equilibrio de sodio en el organismo. El consumo diario de sodio en la dieta es de ~100 a 400 mmol. La mayor parte de esta cantidad se pierde a diario en la orina. Una cantidad pequeña se elimina en el sudor. También se pierden cantidades mínimas en las heces.

Homeostasis de líquidos y electrolitos

Las alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos inducen cambios del volumen sanguíneo y de la **presión osmótica del plasma**. Estos cambios activan una serie de reajustes y reflejos que llevan a la restauración de la composición normal de los líquidos y electrolitos en el organismo.

Reajustes del intercambio capilar. Cualquier modificación del volumen y presión oncótica de los líquidos del

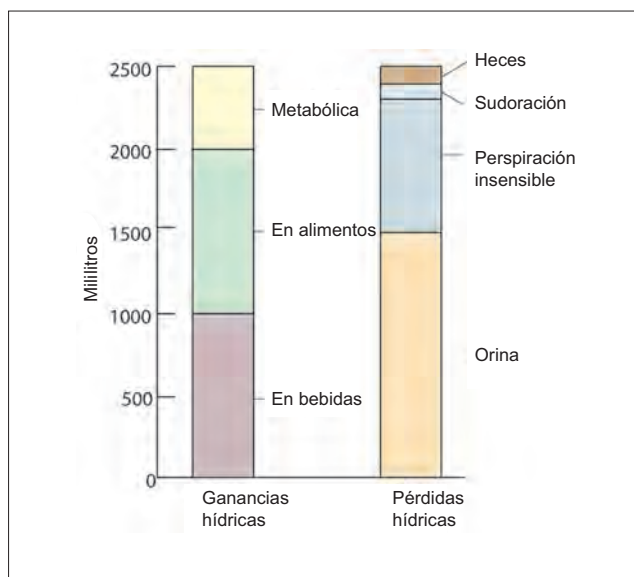


Figura 57-1. Equilibrio de agua corporal, que muestra los ingresos y pérdidas de agua cotidianos del organismo.

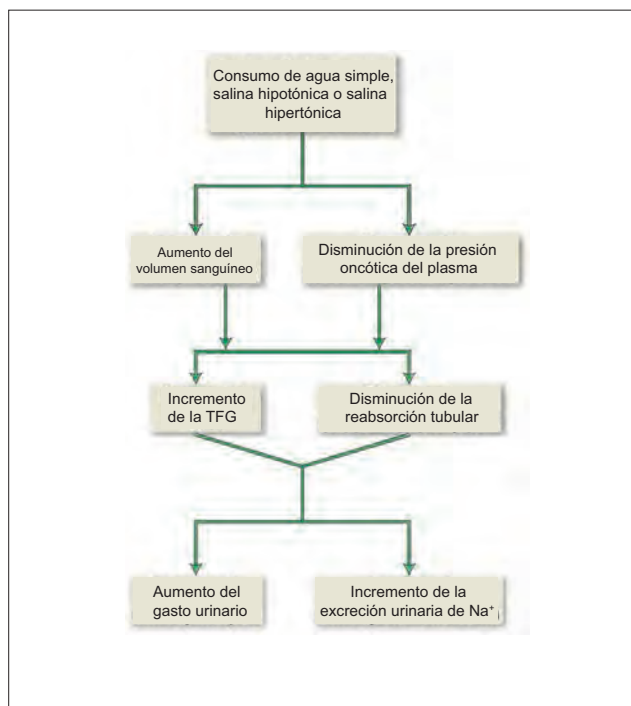


Figura 57-2. Reajustes de la filtración y reabsorción renales, que corrigen los cambios de volumen de la sangre y presión oncótica del plasma. TFG, tasa de filtración glomerular

organismo desencadena cambios en las fuerzas de Starling que operan en los glomérulos y túbulo renales. El resultado final es un reajuste de la filtración glomerular y reabsorción tubular, de tal manera que se restauran el volumen y presión oncótica normales (figura 57-2). Los mecanismos de Starling modifican la reabsorción, en especial en el túbulo proximal, donde se recuperan grandes cantidades de agua y sodio (Na^+). De esta manera, estos mecanismos son más aptos para realizar ajustes a gran escala en el equilibrio de líquidos y electrolitos. Estos reajustes no se ponen en marcha por la modificación de la concentración de Na^+ , ni mantienen constante la concentración de este ion en el organismo.

Modelos generales: flujo y equilibrio de fuerzas

El flujo a través de las paredes del capilar depende del equilibrio de fuerzas que existe entre los gradientes de presión hidrostática y presión oncótica.

La razón por la cual un incremento del volumen sanguíneo genera aumento de la tasa de filtración glomerular (TFG) se explica en el capítulo 54. El mecanismo por el cual un aumento del volumen sanguíneo limita la reabsorción tubular de líquidos es que la presión hidrostática en los capilares peritubulares se eleva cuando el volumen sanguíneo es mayor. Por último, la excreción urinaria de Na^+ aumenta cada vez que lo hace la TFG. Esto ocurre a pesar del equilibrio glomerulotubular, como se explica y ejemplifica en el capítulo 55.

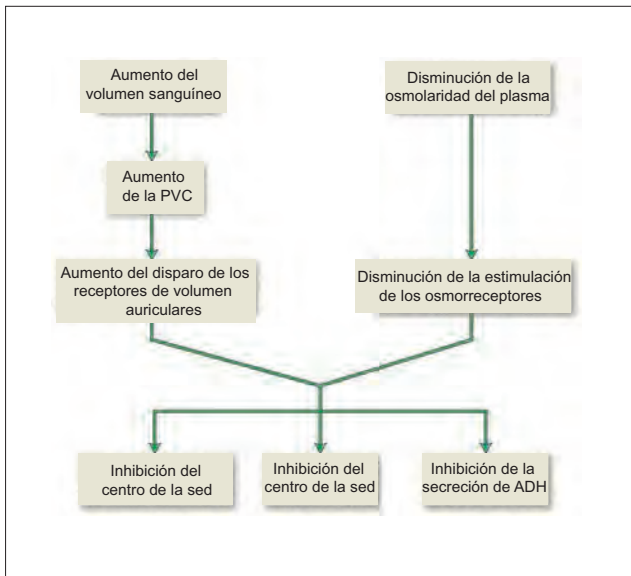


Figura 57-3. Reflejos neurohormonales a los que dan inicio los osmorreceptores y receptores de volumen. ADH, hormona antidiurética; PVC, presión venosa central.

Reflejos neurohormonales. Cualquier cambio en el volumen y osmolaridad de la sangre lo perciben los receptores de volumen y osmolaridad, de manera respectiva. Estos receptores activan a su vez mecanismos nerviosos, hormonales y conductuales, que corrigen los trastornos de origen (figura 57-3). Los mecanismos efectores incluyen los cambios de la función renal que median las señales nerviosas (descarga simpática) y hormonales (secreción de hormona antidiurética [ADH] y aldosterona), y los mecanismos conductuales (sed y búsqueda de sal).

Modelos generales: homeostasis

El volumen de líquido extracelular (LEC) y las concentraciones de distintos electrólitos se encuentran bajo regulación homeostática por efecto de mecanismos de retroalimentación negativa, en que los riñones actúan como efectores (al variar su reabsorción o secreción de la sustancia).

Receptores de osmolaridad y volumen de líquidos

Los **osmorreceptores** se ubican en el hipotálamo anterior cerca, pero en independencia, del núcleo supraóptico. Incrementan su frecuencia de disparo en respuesta a un cambio de incluso 1% en la osmolaridad. Los impulsos que derivan de los osmorreceptores llegan al centro de la sed y al centro en que se sintetiza la ADH. Los osmorreceptores no responden a soluciones hipertónicas de urea o glucosa, puesto que éstas ingresan con facilidad a la célula osmorreceptora. Esto resulta relevante, puesto que de ser así cualquier incremento de la concentración plasmática de urea estimularía a los osmorreceptores y generaría una caída del gasto urinario (véase más adelante), que impediría la excreción de ese soluto.

Los **receptores de volumen** se ubican en la aurícula derecha. Cuando el volumen sanguíneo se incrementa, también lo hacen la presión venosa y la presión en la aurícula derecha. El aumento de la presión en la aurícula derecha intensifica la frecuencia de disparo de los receptores de volumen de esa cavi-

dad. Los impulsos que derivan de los receptores de volumen viajan por el nervio vago y llegan al bulbo raquídeo, donde inhiben al área presora del centro vasomotor, y con ello suprimen la descarga simpática. Por el contrario, la disminución del volumen sanguíneo incrementa la descarga simpática. Las aferentes que derivan de los receptores auriculares de volumen también llegan al hipotálamo para inhibir la sed y secreción de ADH.

El volumen sanguíneo debe disminuir hasta 10% para generar un aumento de la descarga simpática o producir sed. Los receptores de volumen son así menos sensibles que los osmorreceptores. Sin embargo, los receptores de volumen generan efectos más intensos que los osmorreceptores. Esto se hace aparente cuando coexisten una disminución del volumen plasmático y una reducción de la osmolaridad. En esta situación el agua se retiene (por la estimulación de la sed y la ADH), para restaurar el volumen sanguíneo a expensas de una disminución mayor de la osmolaridad; así, el axioma volumen se sobrepone a la tonicidad.

Modelos generales: homeostasis

Los esfuerzos del organismo para mantener la homeostasis pueden desencadenar situaciones en las cuales necesidades orgánicas que compiten deben atenderse en forma simultánea. En este caso, la necesidad de mantener el volumen plasmático adquiere preferencia respecto del mantenimiento de la osmolaridad.

Efectores de homeostasis de líquidos y electrolitos

La **hormona antidiurética** (ADH) se secreta sobretudo de las neuronas del núcleo supraquiasmático y también en el núcleo supraóptico del hipotálamo, pero se libera a partir de las terminales axónicas en la porción posterior de la hipófisis (véase figura 76-3). La secreción de ADH recibe el estímulo de los impulsos que provienen de los osmorreceptores, y receptores de volumen. La ADH favorece la reabsorción de agua en el conducto colector y transforma el fluido que contiene en isotónico o hipertónico, según se requiera.

La secreción de **aldosterona** se estimula por efecto de: 1) la angiotensina II circulante, que se sintetiza como resultado de la activación simpática (el estímulo principal), 2) la elevación de la concentración plasmática de potasio (K^+ , que constituye un estímulo con intensidad moderada), y 3) la disminución de la concentración plasmática de Na^+ (un estímulo débil). La aldosterona promueve la reabsorción de Na^+ a partir del túbulo contorneado distal. Tanto la ADH como la aldosterona actúan sobre el túbulo distal, en donde las cantidades de agua y Na^+ que se reabsorben son mucho menores que en el túbulo proximal. Así, estos mecanismos son más apropiados para realizar ajustes finos del equilibrio de líquidos y electrolitos.

La **sed** es el mecanismo más rápido y efectivo para corregir una elevación de la osmolaridad plasmática. El centro de la sed se ubica en vecindad del órgano subfornical y el órgano vasculoso de la lámina terminal en el hipotálamo. Desencadena una urgencia por beber agua. Se estimula por efecto de impulsos que derivan de los osmorreceptores, se inhibe por los impulsos que provienen de los receptores auriculares de volumen, y también recibe estímulo de la angiotensina II. Los astronautas que se encuentran en gravedad cero no tienden a desarrollar sed, ya que sus receptores de volumen auriculares reciben estimulación continua. La importancia de la sed puede apreciarse en la figura 57-4, que muestra que con una osmolaridad plasmática normal de 290 mOsm/L, la secreción de ADH se encuentra casi en su máximo y tiene una posibilidad limitada de incrementar-

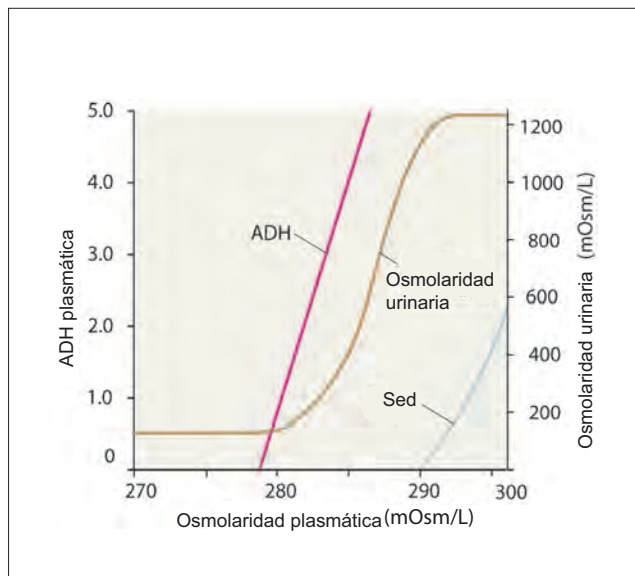


Figura 57-4. Efecto de la osmolaridad del plasma sobre la concentración plasmática de ADH y la osmolaridad urinaria.

se. Así, la sed es el elemento más importante cuando la osmolaridad supera los 290 mOsm/L. También debe quedar claro que incluso la reabsorción completa del agua filtrada no puede generar una ganancia del contenido de agua en el organismo; sólo el incremento del consumo de agua puede hacerlo.

La **búsqueda de sal** corresponde a un deseo intenso de consumir sal (NaCl) en exceso, que se evoca ante la disminución de la concentración plasmática de Na^+ . La modificación de la concentración plasmática de este ion se identifica en los receptores, que quizá se localicen en la amígdala cerebral.

La **descarga simpática** hacia los riñones se estimula por efecto de la hipovolemia, dada la disminución de los estímulos sobre los receptores de volumen de las aurículas. Genera la retención de Na^+ y agua (véase cuadro 54-1).

Desequilibrios hidroelectrolíticos

En general, existen cuatro tipos de trastornos de líquidos y electrolitos. Se analizan más adelante. Puede señalarse que en todos el volumen y osmolaridad de la sangre se modifican primero. El trastorno afecta entonces al LEC y, en forma posterior, al líquido intracelular (LIC). De manera independiente al tipo de desequilibrio, la osmolaridad del LEC y del LIC **siempre** se mantienen en estado estable, puesto que el agua tiene libertad para desplazarse entre los compartimentos en tanto exista un gradiente osmótico. Los cambios del volumen de los líquidos corporales y osmolaridad pueden describirse en forma útil con los diagramas de Darrow-Yannet, que representan por medios gráficos tanto el volumen del LIC como del LEC, a la par de la osmolaridad de los líquidos (figura 57-5).

Consumo de agua y de fluidos hipotónicos o isotónicos

La ingestión de agua y de fluidos hipotónicos o isotónicos restituye los volúmenes de sal y agua que se pierden de forma obligada en la orina, aire espirado y perspiración insensible (1 200 mL por día). Sin embargo, en ciertas situaciones el consumo de líquidos puede exceder la pérdida. Por ejemplo, puede incurrirse en un consumo excesivo de agua fría o bebidas isotónicas durante el verano, para mantener la temperatura corporal.

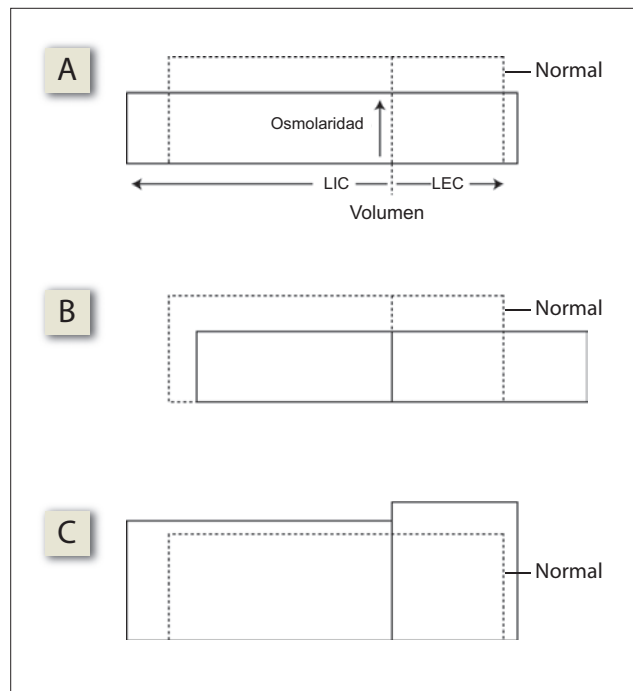


Figura 57-5. Diagrama de Darrow-Yannet, que representa por medios gráficos el volumen de los compartimentos corporales de líquido y la osmolaridad de los fluidos. Los volúmenes del líquido intracelular (LIC) y extracelular (LEC) se representan en el eje X; la osmolaridad de los fluidos corporales se grafican sobre el eje Y. **A)** La condición normal se muestra en líneas punteadas; las líneas sólidas representan los cambios propios del desequilibrio de líquidos o electrolitos. Obsérvese que la osmolaridad siempre es la misma en los dos compartimentos. **B)** Ejemplo de una situación no fisiológica, en la cual el volumen del LEC es igual al del LIC. **C)** Otro ejemplo de una situación "imposible", en que la osmolaridad del LEC difiere de la osmolaridad del LIC.

Consecuencias. 1) El volumen plasmático se incrementa. Si se consumen líquidos hipotónicos, la osmolaridad del plasma presenta disminución leve. Si las soluciones electrolíticas que se consumen son isotónicas, la osmolaridad del plasma no se modifica. 2) La presión coloidosmótica del plasma se reduce, de manera independiente a los cambios de la osmolaridad plasmática. 3) Por efecto de la caída de la presión coloidosmótica, el agua y electrolitos se desplazan hacia los capilares y se distribuyen en el compartimento intersticial. 4) Si la osmolaridad del plasma también disminuye, el agua se desplaza hacia el compartimento intracelular. Por último, todos los compartimentos corporales de agua adquieren un volumen de ésta un poco mayor y una osmolaridad un poco más baja. La figura 57-6A ilustra las consecuencias de consumir 3 L de agua destilada (sin electrolitos).

Respuesta para corrección. Las modificaciones del volumen plasmático y la osmolaridad se identifican en los receptores de volumen auricular y los osmorreceptores, respectivamente. Cuando se activan, ambos generan diuresis: la excreción de grandes volúmenes de orina hipotónica, que restaura en forma gradual el volumen y osmolaridad plasmáticos.

Hay que resaltar que cuando se consume agua simple, la corrección perfecta de la hipoosmolaridad que se genera implicaría la excreción renal de agua sin electrolitos, pero esto nunca ocurre. La orina que se excreta es hipotónica, pero nunca carece de sal; de esta forma, la respuesta renal no es capaz de corre-

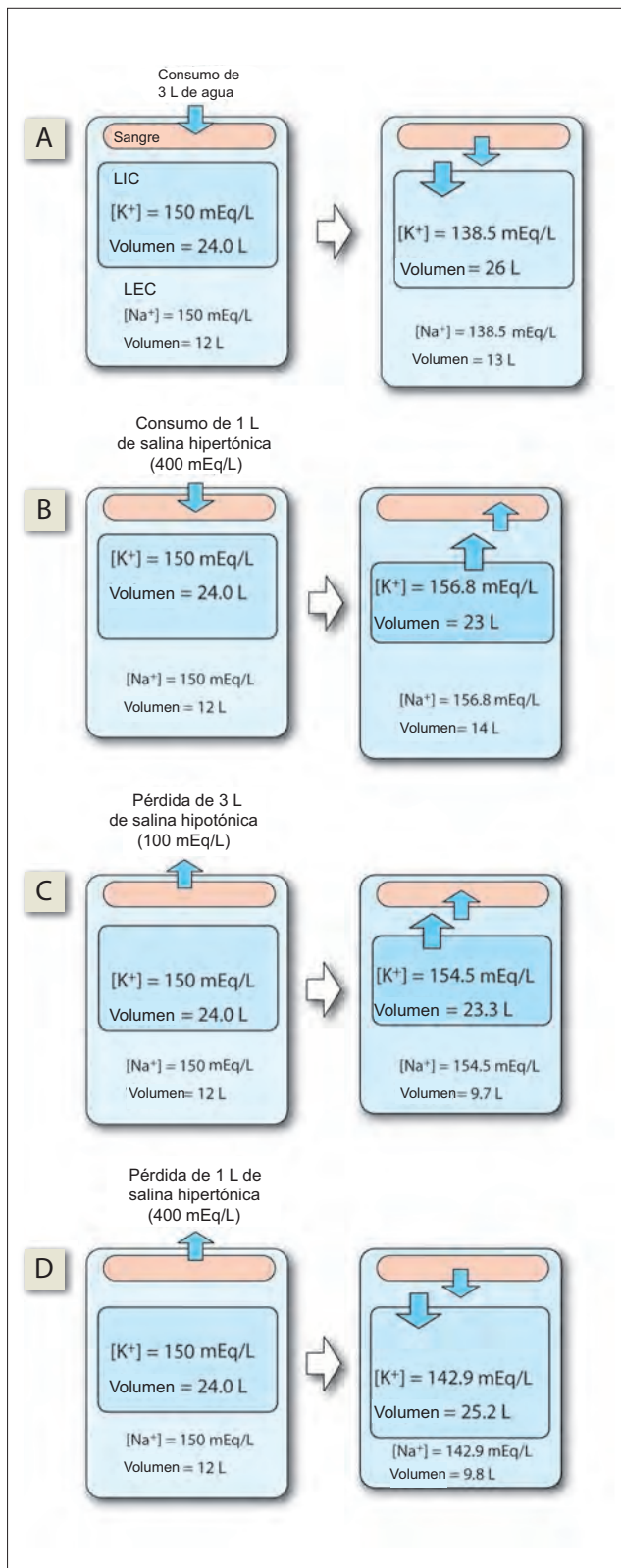


Figura 57-6. Alteración y restauración del equilibrio hidroelectrolítico. **A)** Efecto del consumo excesivo de agua. Obsérvese que de los 3 L de agua que se ingieren, 2 L ingresan al líquido intracelular (LIC) y 1 L se distribuye en el líquido extracelular (LEC). La proporción LEC:LIC sigue siendo de 1:2. **B)** Efecto del consumo de líquidos salinos hipertónicos; 1 L de agua sale del LIC y expande aún más el LEC. **C)** Efecto de la pérdida de líquidos salinos hipotónicos; se pierde agua a partir del LIC. **D)** Efecto de la pérdida de líquidos salinos hipertónicos; el agua ingresa al LIC desde el LEC diluido.

gr la osmolaridad. Así, el consumo de agua simple durante cierto periodo desencadena la depleción de sales en el organismo, que deben restituirse mediante el consumo de sal. Por esta misma razón, el consumo de grandes volúmenes de agua cuando existe hipernatremia eliminaría el exceso de sales del organismo y restauraría la osmolaridad normal.

Consumo de líquidos salinos hipertónicos

Se presentan casos de consumo de alguna solución salina hipertónica cuando se agrega por error sal a los biberones de los lactantes, al confundirla con azúcar. En ocasiones se administran volúmenes excesivos de solución salina hipertónica a los pacientes comatosos, por algún error.

Consecuencias. 1) El volumen y osmolaridad del plasma se incrementan. La presión coloidosmótica del plasma disminuye. 2) Por efecto de la reducción de la presión oncótica del plasma, el agua y los electrolitos se desplazan desde los capilares hacia los espacios intersticiales, lo que incrementa de manera uniforme el volumen y osmolaridad del LEC. 3) Los electrolitos no pueden difundirse con libertad a través de la membrana celular. Así, el incremento de la presión osmótica del LEC extrae el agua de las células, hacia este último. 4) El resultado final es un aumento de la osmolaridad de todos los fluidos corporales, con disminución del volumen del LIC (y la deshidratación celular), así como un incremento del volumen del LEC (figura 57-6B).

Respuesta para corrección. El incremento de la osmolaridad plasmática favorece la retención del agua, en tanto el aumento del volumen plasmático la inhibe. En esta situación de conflicto, el **volumen domina sobre la tonicidad**; esto quiere decir que los efectos del volumen prevalecen sobre los que ejerce la tonicidad. De esta manera un volumen plasmático alto suprime la sed y la secreción de ADH, y conduce a la excreción de grandes volúmenes de orina hipotónica, proceso que reduce el volumen plasmático. Sin embargo, la excreción de orina hipotónica incrementa aún más la osmolaridad del plasma. La única forma en que la osmolaridad puede restaurarse es mediante la acción de la hormona natriurética, que se secreta en respuesta a la osmolaridad y no a los cambios del volumen. Promueve la excreción de Na⁺. Sin embargo, la secuencia de eventos es distinta si al consumo de líquidos salinos hipertónicos sigue en forma inmediata el consumo de agua simple. En estos casos el resultado es el mismo que el del consumo de líquidos isotónicos o hipotónicos.

Pérdida de agua y de líquidos hipotónicos o isotónicos

La pérdida de líquidos hipotónicos se presenta durante la sudoración profusa, ya que el sudor es hipotónico. La pérdida de líquidos isotónicos tiene lugar en la diarrea, obstrucción intestinal (por efecto de la acumulación de las secreciones intestinales en un punto proximal al sitio de obstrucción), ascitis y quemaduras (en que el plasma queda secuestrado en la cavidad peritoneal y en las bulas, en forma respectiva), al igual que en la hemorragia. De hecho, la pérdida de fluidos hipotónicos también se debe a la **privación de agua**, puesto que las pérdidas obligatorias diarias de agua en la orina, aire espirado y perspiración insensible (que suman un total de ~1 200 mL del líquido hipotónicos) no se restituyen por medio del consumo de agua.

Consecuencias. 1) El volumen del LEC se reduce. 2) El volumen del plasma se afecta en menor grado que el del líquido intersticial, debido a la presencia de las proteínas plasmáticas, que “retienen” los líquidos dentro de los vasos sanguíneos. 3) La osmolaridad del LEC se incrementa si el líquido que se pierde es hipotónico. La osmolaridad del LEC no se modifica si el líquido que se elimina es isotónico. 4) El incremento de la osmolaridad del LEC extrae el agua de las células. Una vez que se alcanza el equilibrio, tanto el LEC como LIC muestran reducción del volumen y aumento de la osmolaridad (figura 57-6C). 5) En las célu-

las deshidratadas se presenta degradación de proteínas y pérdida de potasio (K^+), lo que muchas veces provoca calambres dolorosos.

Respuesta para corrección. El aumento de la osmolaridad plasmática estimula los osmorreceptores; la reducción del volumen plasmático inhibe los receptores de volumen. A su vez, ambos restituyen el volumen y osmolaridad del plasma hasta niveles normales. Sin embargo, resulta importante que la sed (que desencadenan los osmorreceptores y receptores de volumen) se atienda mediante el consumo de líquidos hipotónicos o isotónicos, en vez de con agua simple. Si se ingiere agua simple para corregir el volumen plasmático, se induce sobrecorrección (es decir, se diluye la osmolaridad plasmática). Sin embargo, al transcurrir el tiempo la rehidratación con agua simple desencadena una depleción intensa de NaCl en el organismo.

Pérdida de líquidos hipertónicos o depleción de sal

La pérdida de líquido hipertónico deriva del vómito o de la aspiración de las secreciones gástricas. La depleción simple de NaCl (sin depleción hídrica) ocurre si a cualquier pérdida de sal y agua (ya sea de soluciones hipotónicas, isotónicas o hipertónicas) sigue la rehidratación con agua simple. También puede generarse por la exclusión total de la sal de la dieta.

Consecuencias. 1) Existe una disminución uniforme de la osmolaridad del LEC. La disminución del volumen del LEC depende de la cantidad de agua que se pierde. En la depleción simple de NaCl, el volumen del LEC no disminuye al inicio. 2) Por efecto de la caída de la osmolaridad del LEC, el agua se desplaza desde el líquido intersticial hacia las células. En consecuencia el volumen del LEC se reduce y aumenta el del LIC (figura 57-6D). Las células se edematizan. 3) Las células del centro de la sed también se edematizan. Este centro de la sed interpreta este fenómeno como presencia de un exceso de agua en el organismo. En consecuencia, la sed se inhibe. 4) Los cambios del volumen y la osmolaridad del plasma tienden a ser paralelos a los del LEC. Sin embargo, una disminución del volumen plasmático aumenta la presión osmótica de las proteínas del plasma. Por tanto, el volumen plasmático se conserva mejor que el volumen del líquido intersticial. En los casos graves, el volumen plasmático se reduce en grado suficiente para generar un síndrome por deficiencia intensa de sal, un estado similar al del choque con signos de insuficiencia renal. Sin embargo, a diferencia del choque, no existe sensación de sed.

Respuesta para corrección. Si bien el volumen del LEC se encuentra reducido, no existe sed. Esto es bueno, puesto que cualquier cantidad de agua ingerida saldría con rapidez del LEC y expandiría aún más el LIC. La única respuesta apropiada es la búsqueda intensa de sal, que desencadena el consumo de grandes cantidades de NaCl y restaura la osmolaridad. La recuperación de la osmolaridad del LEC extrae más agua del LIC, y permite que se recupere en parte el volumen del LEC. Al tiempo que las células pierden agua, la sed se recupera, y cualquier reducción residual del volumen del LEC se corrige por medio del consumo de líquidos.

Resumen

- El equilibrio de agua y electrolitos sólo puede mantenerse si sus ingresos (agua y solutos que se consumen) y egresos (orina) son iguales.
- La osmolaridad de los fluidos corporales y el volumen intravascular se regulan por medio de mecanismos reflejos que modulan los osmorreceptores hipotalámicos y los receptores de volumen de las aurículas.

- Estos reflejos recurren a hormonas (ADH y aldosterona), a la sed y señales nerviosas para modificar la función renal, de tal manera que se mantenga la homeostasis.
- La osmolaridad de todos los compartimentos corporales es la misma, puesto que el agua se desplaza siguiendo cualquier gradiente osmótico que se genere.
- Cuando existen desequilibrios entre el agua y los solutos, la primera se moviliza y produce problemas diversos, que dan origen a varias respuestas compensadoras.

Aplicación del conocimiento

57-1. Se detecta que el reverendo Fisher presenta edema sacro discreto, la acumulación de líquido intersticial en los tejidos blandos sobre la cara dorsal del sacro. ¿Cuáles son los factores que conducen al desarrollo de edema en ese sitio?

57-2. El reverendo Fisher ha estado reteniendo líquidos. Su gasto urinario es bastante menor que su ingreso de líquidos, tanto lo que bebe como los que se le administran por vía intravenosa. ¿En qué sitio se encuentra el líquido retenido? Explique su respuesta.

58 Contribución renal al equilibrio ácido-base

Los iones de hidrógeno (H^+) se producen en forma continua en el metabolismo del organismo. Por mucho, la fuente más importante es el dióxido de carbono (CO_2) que se produce mediante el metabolismo aeróbico de los carbohidratos y la mayor parte de los aminoácidos; la reacción del CO_2 y agua (H_2O) genera iones H^+ y de bicarbonato (HCO_3^-). Sin embargo, el sistema respiratorio por lo general elimina el CO_2 con tanta rapidez como con la que se produce; de ahí que no exista una acumulación neta de iones H^+ en el organismo. De esta forma, es frecuente que se haga referencia al CO_2 como un ácido volátil, puesto que se elimina a través de los pulmones.

El metabolismo de las proteínas y ácidos grasos también genera ácidos sulfúrico y fosfórico, así como distintos ácidos orgánicos, a los que se hace referencia en forma conjunta como ácidos no volátiles (para establecer una diferencia con el CO_2). La formación de ácidos no volátiles, por supuesto, produce iones H^+ . Por último, cierta parte del bicarbonato que se forma en el páncreas se pierde en las heces, lo que permite que exista un "exceso" de iones H^+ .

Si estos iones H^+ en exceso no se eliminan del organismo, su concentración se eleva. Esto implica que el pH, es decir el logaritmo inverso de la concentración de H^+ ($-\log[H^+]$), disminuirá (mientras más bajo sea el pH, mayor será la concentración de H^+). Los riñones son responsables de eliminar estos iones H^+ no volátiles e impedir que se modifique el pH del organismo.

Existe otro problema. Los iones de bicarbonato se filtran con libertad en el glomérulo; de ahí que la carga diaria filtrada de HCO_3^- sea muy grande. Si se excretara alguna fracción apreciable de este bicarbonato filtrado, el pH del organismo disminuiría mucho. Así, los riñones deben recuperar o reabsorber la mayor parte del bicarbonato filtrado.

Por último, existen distintos trastornos, algunos consecuencia de respuestas fisiológicas (homeostáticas) normales, y otros de alguna patología, que producen modificaciones del pH. Como se describe en el capítulo 68, los riñones responden a estos trastornos de tal forma que el pH recupere su valor normal.

Es importante tener en mente el hecho de que la **concentración absoluta** de H^+ que existe en el organismo es muy baja cuando se mantiene el pH normal de 7.4, de sólo 40 nmol/L (40×10^{-9} mol/L). En comparación, la concentración normal de iones HCO_3^- es de 24 mmol/L (24×10^{-3} mol/L), un factor 10^6 mayor.

Modelos generales: reservorio y equilibrio de fuerzas

El organismo es un reservorio en el cual existen mecanismos distintos para la generación de iones H^+ , así como otros por los cuales se eliminan esos iones. El pH del fluido corporal se determina así a partir del equilibrio entre estos mecanismos.

Secreción renal de H^+

Los riñones llevan a cabo dos tareas: eliminar los ácidos no volátiles que produce el organismo, y recuperar el bicarbonato que se filtra, por medio de mecanismos que inician con la secreción de los iones H^+ hacia la luz tubular. Se dispone

de tres mecanismos de transporte distintos (figura 58-1) para la secreción del H^+ hacia la luz tubular a través de la membrana apical de las células tubulares: 1) un intercambiador o antiportador Na^+-H^+ , 2) una bomba de H^+ , y 3) una bomba de intercambio H^+-K^+ . Cuando se encuentran en operación, los dos intercambiadores son electroneutrales, en tanto la bomba H^+ es electrogénica.

El antiportador Na^+-H^+ y la bomba H^+ (figura 58-1A) se ubican en forma predominante en las células del túbulo proximal (TP) y la porción ascendente gruesa (PAG) del asa de Henle. La secreción de H^+ en el TP explica la reabsorción de 80% del bicarbonato filtrado. La PAG reabsorbe 10% del bicarbonato que se filtra. En el túbulo distal y el conducto colector (CC), la secreción de H^+ se logra por medio de la bomba de intercambio H^+-K^+ (figura 58-1B); también se ubica ahí una bomba de H^+ . El CC reabsorbe 6% del bicarbonato filtrado, y 4% remanente lo absorbe el CC.

Factores que modifican la secreción de protones. La secreción de H^+ se modifica sobretudo por tres factores: pH de la sangre, pH luminal y diferencia potencial transepitelial (DPTE). El **pH sanguíneo** bajo, como el propio de la acidosis, se relaciona con tasas más altas de secreción de H^+ . Esto es importante para la regulación del **pH corporal**.

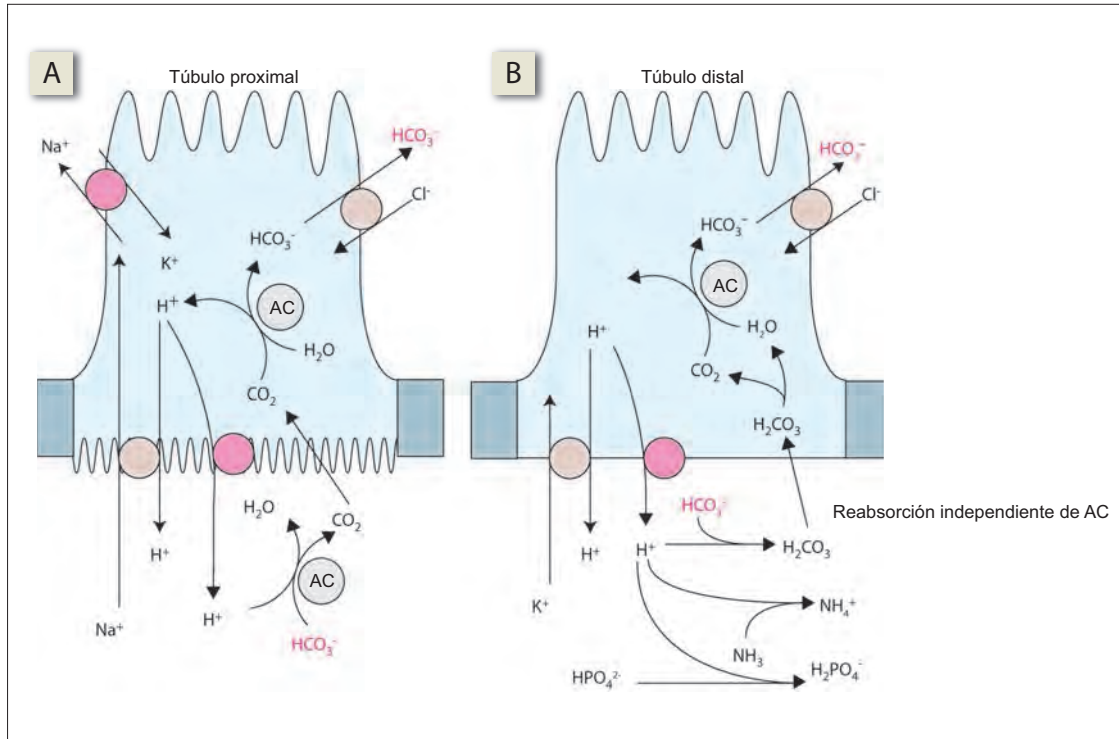
La caída del **pH luminal** reduce la secreción de H^+ . Una caída abrupta del pH luminal puede prevenirse por medio de una tasa de flujo tubular alta (que arrastra a los H^+ que se secretan), junto con una concentración alta de amortiguadores urinarios, mismos que favorecen la secreción tubular de H^+ .

La existencia de un potencial negativo en el lumen promueve la secreción tubular de H^+ . Las situaciones en las cuales se modifica la DPTE, en especial en el conducto colector cortical, incluyen las siguientes: 1) la disminución de la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal hace que una carga total mayor de Na^+ alcance el túbulo distal. El aumento del unitransporte de Na^+ en el túbulo distal intensifica la carga luminal negativa. 2) El aumento de la secreción de K^+ en el túbulo distal (como ocurre en la hiperpotasemia) reduce la carga luminal negativa, puesto que el K^+ tiene carga positiva. 3) La carga luminal negativa se incrementa si existe una cantidad mayor de aniones impermeables en el fluido del túbulo distal. 4) La aldosterona estimula el unitransporte de Na^+ , y con ello incrementa la negatividad luminal.

Reabsorción de bicarbonato

En el túbulo proximal y la PAG, el H^+ que se secreta hacia el lumen se amortigua por completo por efecto del HCO_3^- , con el que constituye ácido carbónico (H_2CO_3). La membrana en cepillo del túbulo proximal y la PAG contienen anhidrasa carbónica; por tanto, el H_2CO_3 se disocia en CO_2 y H_2O . El CO_2 se difunde con rapidez hacia la célula tubular, donde reacciona con el agua para producir HCO_3^- y H^+ . El H^+ que se forma se recicla, puesto que se secreta de nuevo hacia el túbulo. El HCO_3^- que se sintetiza en las células del túbulo difunde a través de la membrana basolateral hacia el capilar peritubular por medio de dos sistemas de transporte distintos: un simportador $Na^+-3HCO_3^-$, y un antiportador $Cl^- - HCO_3^-$ (figura 58-1A). Así, cuando un ion H^+ que se secreta se amortigua con bicarbonato, por cada molécula de HCO_3^- que desaparece del líquido tubular aparece otra en el fluido peritubular. A esto se denomina recuperación o reclamo de HCO_3^- , o de manera menos

Figura 58-1. Mecanismo de secreción de iones de hidrógeno (H^+). **A)** En el túbulo proximal y en la porción ascendente gruesa del asa de Henle, el H^+ se secreta por medio de un intercambiador sodio (Na^+)- H^+ , y una bomba H^+ ; la consecuencia es que se recupera (reclama) en forma efectiva un ion bicarbonato. **B)** En el túbulo distal y el conducto colector, la secreción de H^+ ocurre por efecto de un intercambiador H^+ -potasio (K^+), y una bomba H^+ ; se produce un H^+ nuevo mediante la utilización de fosfatos y amoníaco, que actúan como amortiguadores. AC, anhidrasa carbónica.



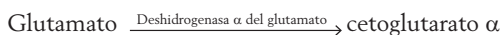
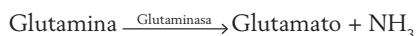
apropiada, reabsorción de HCO_3^- . El túbulo contorneado proximal recupera 80% de la carga filtrada de bicarbonato. Otro 15% se reclama en la PAG.

Generación de bicarbonato

La secreción de iones H^+ para recuperar el bicarbonato filtrado no disminuye la carga corporal de iones H^+ , puesto que el proceso que se describió regenera un H^+ por cada uno que se secreta. Para responder al exceso de H^+ que deriva de los ácidos no volátiles, debe utilizarse algún otro amortiguador tubular distinto al bicarbonato (figura 58-1B).

Los **fosfatos amortiguadores** comprenden una mezcla de fosfatos monobásicos y dibásicos. Los fosfatos monobásicos se unen al H^+ para formar fosfatos dibásicos ($H^+ + HPO_4^{2-} = H_2PO_4^-$). Los fosfatos son bastante efectivos como amortiguadores urinarios, en especial en el túbulo distal, ya que no se reabsorben en un punto proximal en cantidad significativa y por tanto se concentran en el líquido tubular. También son efectivos porque su pK (el logaritmo negativo de la constante de disociación) es bastante cercano al pH urinario.

Los **amortiguadores de amoníaco** se unen al H^+ para formar iones amonio ($H^+ + NH_3 = NH_4^+$). El amoníaco se sintetiza en las células del túbulo proximal a partir de la glutamina.



El amoníaco de ordinario amortigua una fracción mayor de los iones H^+ que derivan de los ácidos volátiles, en comparación con el fosfato. La secreción tubular de NH_3 se esti-

mula en la acidosis crónica, lo que genera un aumento de la neoproducción de bicarbonato. La cantidad adicional de bicarbonato que puede producirse se encuentra limitada por el pH (que en parte determina la disponibilidad de iones H^+) y la $PaCO_2$ en la sangre arterial (la hidratación del CO_2 es una fuente para la obtención de iones bicarbonato). Este mecanismo desempeña un papel importante en la regulación del pH corporal (véase capítulo 63).

Resumen

- Los iones H^+ se producen mediante diversos procesos metabólicos, pero su concentración en el organismo debe mantenerse constante.
- Los riñones secretan H^+ por medio de tres mecanismos de transporte distintos.
- El H^+ que se secreta se amortigua con el HCO_3^- filtrado, en el proceso de recuperación (reclamo o reabsorción) del bicarbonato.
- Los iones H^+ que se secretan también se amortiguan por medio del fosfato filtrado y el amoníaco que sintetizan las células del túbulo renal.

Aplicación del conocimiento

58.1. La concentración de bicarbonato del reverendo Fisher es un poco baja (22 mL/L). ¿Qué es lo que esto sugiere respecto de la forma en que sus riñones están disponiendo de los iones bicarbonato?

59 Regulación renal del balance de potasio

Disposición renal de potasio

La disposición renal de potasio (K^+) se resume en la figura 59-1A. El túbulo contorneado proximal tiene la capacidad más alta de reabsorción de K^+ ; el túbulo conector y la porción inicial del conducto colector cortical tienen la capacidad más alta de secreción de K^+ . El resultado general puede ser la reabsorción o secreción netas de K^+ . Las células del túbulo contorneado distal (TCD) pueden modificar el equilibrio de absorción y secreción netas, porque son capaces de reabsorber y también de secretar K^+ , con base en el equilibrio de potasio en el organismo.

Modelos generales: equilibrio de fuerzas

Para comprender la forma en que los riñones disponen de K^+ es necesario comprender con claridad el equilibrio que existe entre la reabsorción y secreción de K^+ por efecto de todos los mecanismos de que se dispone en los diferentes segmentos de la nefrona.

Los **mecanismos celulares** de transporte de K^+ se resumen en la figura 59-1B. A diferencia de los mecanismos de transporte de sodio (Na^+), que tienen implicaciones importantes en los mecanismos diuréticos, los distintos mecanismos de transporte de K^+ carecen de esa relevancia clínica, por lo que no es necesario su análisis.

Todas las células del túbulo renal cuentan en su membrana basolateral con una adenosintrifosfata (ATPasa) $Na^+ - K^+$, que acumula al K^+ dentro de la célula. Una célula secreta K^+ si éste sale a través de la membrana apical por medio de una ATPasa- $K^+ - H^+$ y sale a través de la membrana basolateral. Si todo el K^+ que ingresa a la célula a través de la membrana basolateral sale por los canales basolaterales de K^+ , no ocurre reabsorción o secreción; el K^+ tan sólo se recicla a través de esa membrana.

Factores que modifican la secreción del potasio. En la nefrona distal puede existir reabsorción o secreción neta de K^+ , lo que depende del equilibrio de ese ion en el organismo. La secreción de K^+ aumenta cuando 1) la actividad de la ATPasa- $K^+ - H^+$ de la membrana apical es baja, 2) la concentración intracelular de K^+ es alta (por efecto del aumento de la actividad de la ATPasa- $Na^+ - K^+$ basolateral), 3) la concentración de K^+ en los túbulos es baja (por el incremento del flujo de filtrado tubular), y 4) la diferencia de potencial transepitelial es muy negativa (como resultado de un unitransporte de Na^+ intenso).

La **caída de la concentración** de K^+ [K^+] en el plasma estimula la reabsorción al actuar sobre la ATPasa $K^+ - H^+$ apical en las células intercaladas del conducto colector. Esta modificación de la secreción de potasio en respuesta a la [K^+] plasmática constituye una respuesta crónica importante cuando existe desequilibrio externo de K^+ .

La **aldosterona** incrementa la secreción de K^+ porque activa la ATPasa- $Na^+ - K^+$, aumenta la carga negativa en el lumen al estimular el unitransporte de Na^+ e incrementa la permeabilidad de la membrana apical al K^+ . El ajuste de la secreción de K^+ que media la aldosterona es una respuesta aguda importante en caso de desequilibrio externo de K^+ .

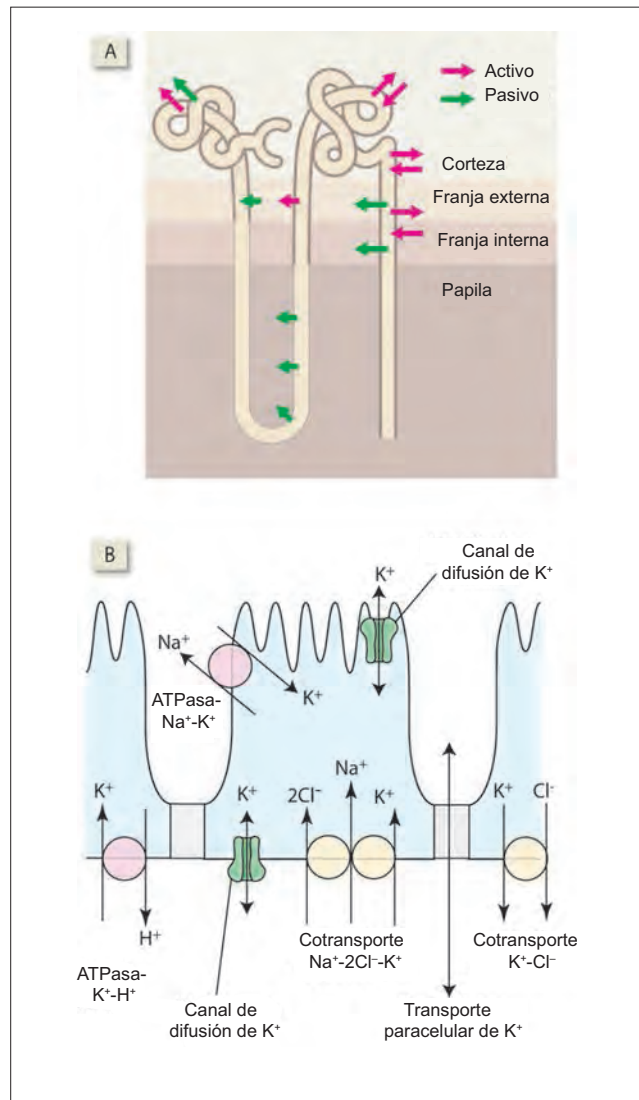


Figura 59-1. A) Sitios en que se reabsorbe y secreta el potasio (K^+) en la nefrona. B) Mecanismos celulares para la reabsorción y la secreción de K^+ .

La **acidosis** disminuye la actividad de la ATPasa- $Na^+ - K^+$ basolateral. La acidosis también se vincula con aumento de la secreción de H^+ , que reduce la carga luminal negativa. Ambos factores contribuyen a la limitación de la secreción de K^+ en la acidosis.

Equilibrio de potasio en el organismo

El contenido total de K^+ en el organismo es de ~4 500 mmol. Más de 95% de K^+ se ubica dentro de las células, en especial las musculares, y cantidades menores se localizan en las células hepáticas y hemáticas, lo que depende del número de células (figura 59-2). El [K^+] sérico normal varía entre 3.5 y 5.3 mmol/L, y las desviaciones intensas respecto de este intervalo tienen consecuencias graves.

Equilibrio externo del potasio

El concepto de equilibrio externo de K^+ hace referencia al mantenimiento de una cantidad constante de K^+ corporal total, y se logra cuando la absorción intestinal diaria de K^+ es equivalente a su excreción urinaria diaria (figura 59-2). Un equilibrio externo normal asegura la existencia de un contenido constante de K^+ corporal a largo plazo. Sin embargo, las pérdidas rápidas de cantidades grandes de K^+ pueden producir hipopotasemia grave.

Modelos generales: reservorio

Aquí se encuentra otro ejemplo del organismo considerado como un reservorio; el contenido de K^+ depende del balance que existe entre el K^+ que se ingiere y el que se pierde en la orina y las heces (y, en algunas condiciones, en el sudor).

La dieta promedio contiene ~100 mmol/día de potasio (5 g por día). Noventa por ciento del potasio que se ingiere se absorbe y 10% remanente aparece en las heces. La mayor parte del tubo digestivo absorbe y también secreta K^+ . En el colon los mecanismos de secreción se encuentran muy desarrollados. Las condiciones de diarrea en las que la secreción colónica de K^+ se estimula se relacionan con hipopotasemia intensa. La absorción gastrointestinal de K^+ no está bajo regulación fisiológica; así, el equilibrio externo de K^+ depende por completo de la regulación de su excreción renal.

La reabsorción de K^+ en el túbulo proximal depende de la carga, y siempre se absorbe cerca de 90% de la misma. Así, los túbulos proximales no desempeñan papel alguno en la regulación del equilibrio extracelular de K^+ . La respuesta renal apropiada al desequilibrio de K^+ tiene lugar en el TCD y en el conducto colector. La respuesta renal cuenta con mecanismos a corto y largo plazo.

En el **mecanismo a corto plazo**, el incremento de la concentración plasmática de K^+ estimula la secreción de aldosterona. Ésta actúa sobre la nefrona distal e incrementa la secreción de K^+ en el transcurso de 2 h.

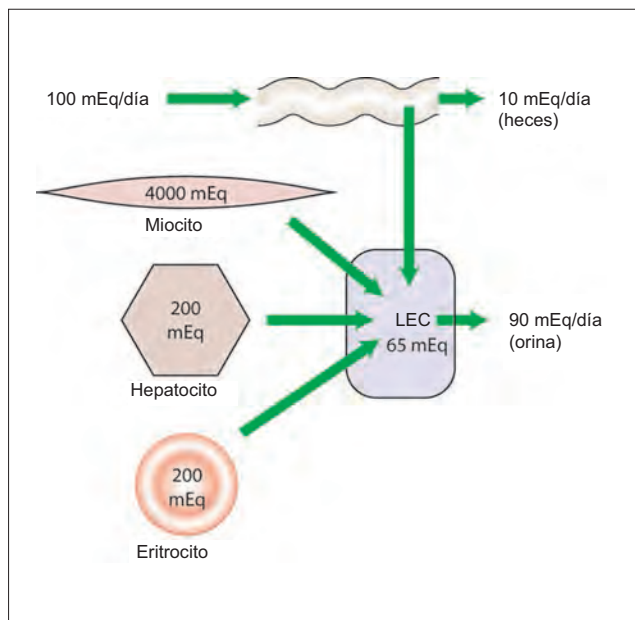


Figura 59-2. Equilibrio externo del potasio. En el caso del potasio, 1 mEq equivale a 1 mmol, porque cuenta con una sola carga. LEC, líquido extracelular.

El **mecanismo a largo plazo** requiere varias horas para ponerse en marcha, y es independiente de la aldosterona. El incremento de la concentración de K^+ en el plasma inhibe a la $ATPasa-K^+-H^+$ apical en las células intercaladas del conducto colector, y con ello aumenta la secreción de K^+ y restaura sus concentraciones normales en plasma. Por el contrario, la privación de K^+ estimula a la $ATPasa-K^+-H^+$.

Modelos generales: homeostasis

En este caso, al igual que en muchos otros, los riñones son los efectores de la regulación homeostática de la condición del ambiente interno (la concentración extracelular de K^+).

Equilibrio interno del potasio

El equilibrio interno del K^+ hace referencia al mantenimiento de una distribución constante de K^+ entre los compartimentos intracelular y extracelular. Lo que define la relevancia del equilibrio interno es que incluso una fuga discreta de K^+ intracelular incrementa en forma drástica las concentraciones de K^+ en el plasma, y sus consecuencias pudieran ser mortales. Esto no ocurre porque cualquier modificación aguda de la concentración plasmática de K^+ desencadena su redistribución rápida (en cuestión de minutos) entre el líquido extracelular (LEC) y el intracelular (LIC), proceso que funge como amortiguador contra los cambios extremos de la concentración plasmática de K^+ . Al igual que en el caso del equilibrio externo, el balance interno de K^+ cuenta con mecanismos a corto y largo plazo.

El **mecanismo a corto plazo** para la restauración del equilibrio interno del K^+ se pone en marcha con la despolarización de la membrana, que ocurre cuando aumenta la concentración plasmática del K^+ (véase figura 6-5A). Esta secuencia de eventos se representa en la figura 59-3.

En el **mecanismo a largo plazo**, la hipopotasemia crónica reduce el número de moléculas de $ATPasa-Na^+-K^+$ en la

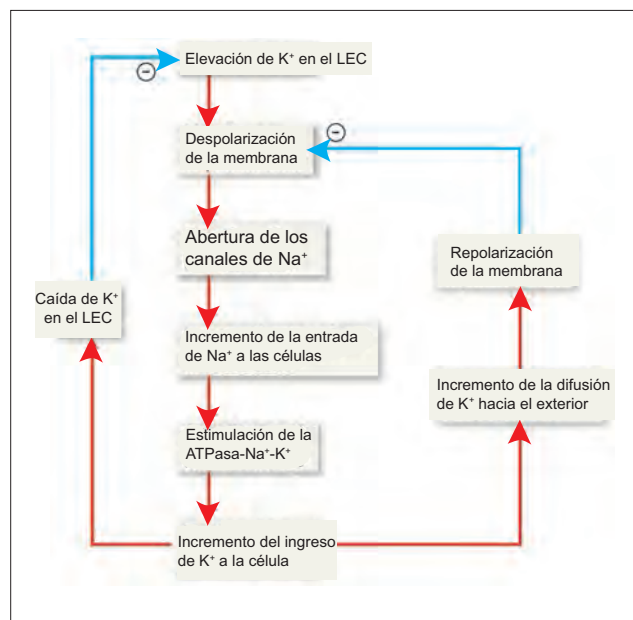


Figura 59-3. Mecanismo a corto plazo para el equilibrio interno del potasio. El bombeo de K^+ hacia el interior de la célula ocurre con una velocidad mucho mayor que el incremento de la fuga de este ion hacia el exterior. LEC, líquido extracelular.

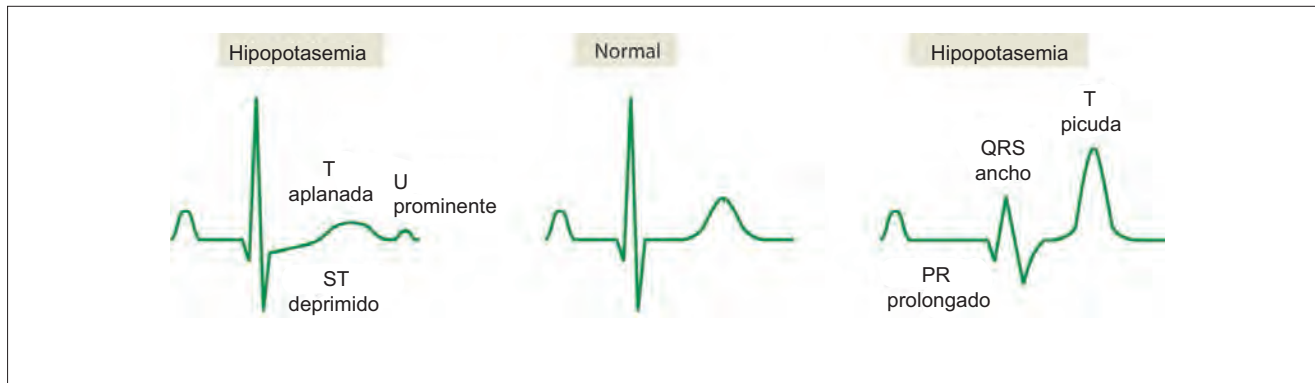


Figura 59-3. Cambios electrocardiográficos relacionados con las modificaciones de la concentración sérica de K^+ . Véase también la figura 32-7.

membrana. Esto reduce la concentración intracelular de K^+ , e incrementa la extracelular hasta un nivel normal.

Trastornos de la homeostasis del potasio

El equilibrio de K^+ en el organismo se trastorna en distintas condiciones clínicas (cuadro 59-1). La fisiopatología de algunas de ellas se analiza en esta sección.

Fisiopatología. La **cetoacidosis diabética** desencadena hiperpotasemia, con disminución de las reservas intracelulares de K^+ . Las causas de este fenómeno son dos. 1) La insulina promueve la entrada de K^+ a las células. Así, en la diabetes mellitus el K^+ se fuga de las células hacia el LEC. 2) La pérdida de la actividad del factor de crecimiento similar a la insulina reduce la concentración intracelular de ácido ribonucleico (RNA). De ordinario, los aniones intracelulares como los fosfatos orgánicos, ácido desoxirribonucleico (DNA) y RNA, constituyen un contrapeso a la carga positiva del K^+ intracelular; por tanto, la disminución de estos aniones se vincula con pérdida celular de K^+ .

La **acidosis metabólica** permite el ingreso de H^+ al LIC. La elevación de la concentración intracelular de H^+ puede o no vincularse con una caída de K^+ intracelular. En el caso de los ácidos minerales, las bases conjugadas, como el cloruro (Cl^-), sulfato (SO_4^{2-}) y nitrato (NO_3^-), carecen de capacidad para ingresar a la célula en forma simultánea al H^+ . El aumento intracelular de H^+ despolariza así a la membrana y permite que el K^+ intracelular se difunda hacia el exterior siguiendo un gradiente electroquímico más favorable. Sin embargo los ácidos orgánicos (p. ej., lactato y acetoacetato) ingresan a las células con facilidad siguiendo al H^+ , de tal

manera que el potencial de membrana permanece sin cambios y no existe redistribución de K^+ . La **acidosis respiratoria** tiene un efecto muy discreto sobre las concentraciones séricas del K^+ , puesto que el potencial de membrana no se modifica cuando el CO_2 (que es electroneutral) ingresa a las células o cuando reacciona con el agua para formar H^+ y HCO_3^- (par catión-anión) dentro de la célula.

El equilibrio interno de K^+ también se altera durante el **ejercicio**. Durante la despolarización que acompaña a la contracción muscular, el K^+ sale de las células. La mayor parte de este K^+ que se libera ingresa a los túbulos T, a partir de los cuales el K^+ retorna hacia el interior de la célula durante la repolarización. Una cantidad muy baja de K^+ ingresa al líquido intersticial y al plasma. Sin embargo, con el ejercicio vigoroso se observa elevación de las concentraciones plasmáticas de K^+ . La hiperpotasemia local en el músculo induce vasodilatación y activación de la glucogenólisis, que resultan útiles en el ejercicio. Los pacientes con alteraciones de la arquitectura de los túbulos T pueden desarrollar hiperpotasemia con el ejercicio mínimo, como al empuñar la mano.

Características clínicas. Los **síntomas neuromusculares** son prominentes en la hipopotasemia. Varían desde la debilidad muscular hasta la parálisis total. Los **síntomas cardíacos**, como las arritmias, son más prominentes en la hiperpotasemia. Los cambios electrocardiográficos son propios tanto de la hipopotasemia como de la hiperpotasemia (figura 59-4). Los **síntomas digestivos** de la hipopotasemia incluyen distensión abdominal secundaria a íleo paralítico.

Cuadro 59-1. Causas de hipopotasemia e hiperpotasemia

Causas de hipopotasemia	Causas de hiperpotasemia
Disminución del consumo en la dieta	Consumo dietético excesivo
	Ejercicio vigoroso
	Daño tisular (aplastamiento muscular, hemólisis, hemorragia interna)
Alcalosis metabólica	Acidosis metabólica
Acidosis tubular renal	
Hiperaldosteronismo	Hipoaldosteronismo
Enfermedad de Cushing	Enfermedad de Addison
Diuréticos	Diuréticos ahorradores de potasio
Insuficiencia renal aguda o crónica	

Resumen

- El K^+ se reabsorbe y secreta en el túbulo; el equilibrio entre ambos procesos depende del balance de K^+ en el organismo.
- El balance externo (corporal total) de K^+ hace necesario que K^+ que se ingiere se equilibre con sus pérdidas en la orina.
- El balance interno (celular) de K^+ se mantiene por medio de su transporte apropiado hacia dentro o fuera de la célula.
- Las modificaciones de la concentración extracelular de K^+ pueden tener efectos profundos, que incluso pongan en riesgo la vida, sobre la función de todas las células excitables (nervios y músculos).

Aplicación del conocimiento

59.1. Los resultados de laboratorio del reverendo Fisher revelan que su concentración plasmática de K^+ se encuentra en el extremo alto del intervalo normal. También está reteniendo líquidos. ¿Cómo puede explicar usted esta elevación discreta de la concentración de K^+ en vista de su balance positivo de líquidos?

59.2. El resultado inicial de laboratorio del reverendo Fisher revela que presenta una concentración baja de Na^+ y que la de K^+ tiene un valor alto dentro del intervalo normal. ¿Cómo pudiera la concentración de estos electrolitos contribuir al letargo y a la confusión que se identificaron en el paciente durante la exploración física?

60 Disposición renal de distintas sustancias

Glucosa

La glucosa entra con libertad al filtrado glomerular y se reabsorbe por completo en el túbulo proximal. En la membrana apical de la célula del túbulo proximal se encuentra un cotransportador sodio (Na^+)-glucosa, mediado por portador. El portador se nombra transportador de glucosa dependiente de Na^+ (SGLT, por sus siglas en inglés). El cotransporte deriva su potencia del gradiente de concentración de Na^+ que existe, ante la concentración tubular alta e intracelular baja de Na^+ , y que depende del bombeo de expulsión de Na^+ a través de la superficie basolateral.

Modelos generales: energía

La glucosa es una fuente de energía común para todas las células del organismo. Así, tiene sentido que en condiciones normales toda la glucosa filtrada se reabsorba y se impida que no se aproveche en el organismo.

La glucosa que ingresa a la célula a través de la membrana apical se difunde hacia fuera de ella por la superficie basolateral, mediante difusión facilitada. El portador para la difusión facilitada de la membrana basolateral se denomina transportador de glucosa (GLUT), que pertenece a una familia de transportadores de glucosa diferente a la del SGLT.

En el túbulo contorneado proximal (TCP), donde la concentración tubular de glucosa es alta, el portador de glucosa en el ápice es el SGLT-2, que tiene capacidad alta y afinidad baja. El portador de glucosa en la membrana basolateral es el GLUT-2, que tiene capacidad alta y afinidad baja.

En el túbulo recto proximal (TRP), la concentración tubular de glucosa es baja. En concordancia, el portador de glucosa es el SGLT-1, que es un cotransportador 2Na^+ -glucosa-galactosa con afinidad alta y capacidad baja (figura 60-

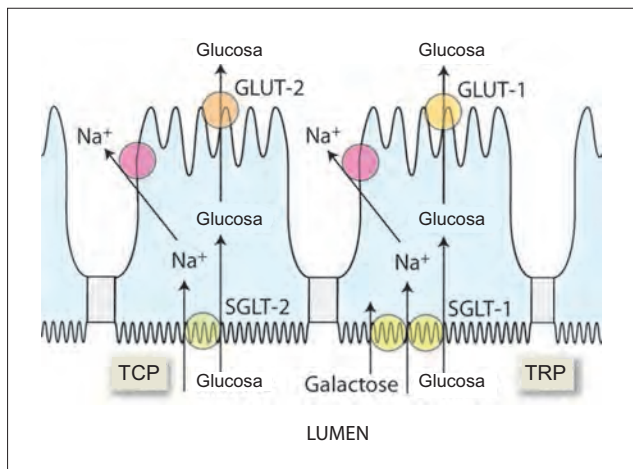


Figura 60-1. Mecanismos de reabsorción tubular de la glucosa. SGLT, transportador de glucosa dependiente del sodio; GLUT, transportador de glucosa; TCP, túbulo contorneado proximal; TRP, túbulo recto proximal.

1). La glucosa que se reabsorbe en ese punto se utiliza sobretodo para la nutrición celular. Cierta parte sale por la membrana basolateral a través del GLUT-1.

Si bien la reabsorción de glucosa es un proceso activo que implica a los transportadores de capacidad alta, es posible que se saturen cuando la carga filtrada de glucosa (es decir, cuando la concentración plasmática de glucosa, puesto que puede filtrarse con libertad) se eleva en exceso (véase el capítulo 62 para un análisis sobre este fenómeno). Esta situación puede surgir con facilidad en un paciente diabético con control inadecuado de la glucemia.

Proteínas

Los **aminoácidos** de ordinario se reabsorben por completo en el túbulo proximal. Se transfieren a través del borde apical de las células proximales, por medio de un transporte activo secundario. Existen distintas proteínas portadoras para los aminoácidos neutrales básicos y ácidos, y los ácidos imino. La cistina y metionina cuentan con portadores específicos.

Los **péptidos y las proteínas pequeñas** se filtran hacia los túbulos y las células del túbulo proximal los endocitan. Dentro de la célula se escinden en sus aminoácidos constituyentes, que difunden hacia los capilares peritubulares.

Urea

La urea ingresa con libertad al filtrado glomerular. Cerca de la mitad de la urea que se filtra se reabsorbe por medios pasivos en el túbulo proximal. En el TRP y la porción delgada del asa de Henle, la urea se difunde hacia el lumen tubular a partir del intersticio medular, donde se encuentra en concentración alta. La porción restante del túbulo, excepto su región terminal, tiene permeabilidad baja a la urea, de manera que pierde el agua que pasa hacia el intersticio hiperosmolar de la médula. Al tiempo que el agua se extrae del conducto colector cortical, el conducto colector medular externo (CCME) y la porción inicial del conducto colector medular interno (CCMI), la urea dentro del conducto colector se concentra cada vez más. El fluido tubular rico en urea llega a la porción terminal del CCMI, que es permeable a ese sustrato, y una gran cantidad de ella se reabsorbe hacia el intersticio por medio de una proteína de transporte especial para la urea. La síntesis de esta proteína se estimula por efecto de la hormona antidiurética (ADH).

A partir del intersticio medular, la mayor parte de la urea ingresa a los vasos rectos y se dirige hacia la corteza renal dentro de sus ramas ascendentes. Desde éstas, la urea se difunde hacia el exterior para ingresar al TRP de las nefronas corticales. La urea se retorna al CCME, donde se difunde de nuevo hacia el exterior, lo que da lugar a su reciclaje constante (figura 60-2). Este **reciclaje de la urea** se concentra en la médula interna y explica por qué 50% de la hiperosmolalidad medular puede atribuirse a la urea.

Ácido úrico

El urato ingresa con libertad al filtrado glomerular. El transporte tubular de ácido úrico se limita casi en forma exclu-

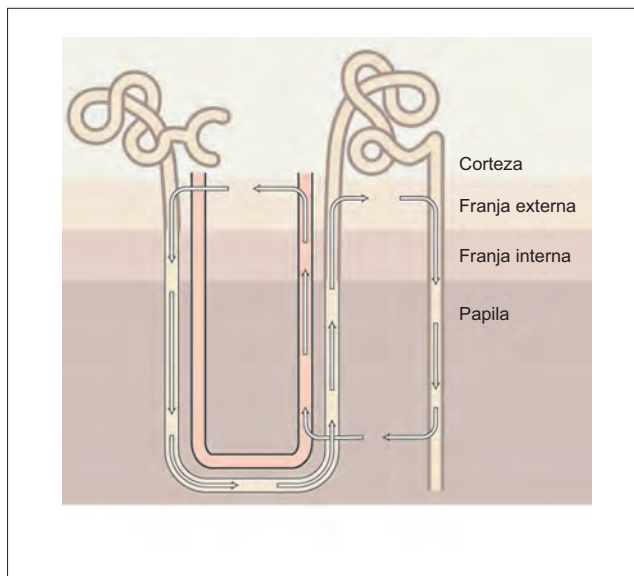


Figura 60-2. Reciclaje de la urea.

siva al túbulo proximal, e implica tanto su reabsorción como su secreción. En la porción inicial e intermedia del TCP, la reabsorción excede por mucho la secreción, y los uratos se reabsorben casi en su totalidad. En la porción distal del TCP y al inicio del TRP, se secretan cantidades moderadas de uratos. En la porción remanente del TRP, se reabsorben una vez más cantidades moderadas de uratos: esto se conoce como reabsorción posterior a la secreción (figura 60-3A).

La reabsorción tubular de ácido úrico ocurre tanto por vías transcelulares como paracelulares. La reabsorción transcelular tiene lugar gracias a un transporte activo secundario, en tanto la paracelular es pasiva. La membrana apical de las células del túbulo proximal contiene una **proteína transportadora del urato**, que participa en el contrartransporte de urato y aniones intracelulares, como cloro (Cl^-) y bicarbonato (HCO_3^-), así como con aniones orgánicos como el lactato. Los uratos se desplazan a través de la membrana basolateral al recurrir a otro intercambiador de aniones. Los mismos intercambiadores de aniones se utilizan también para la secreción del urato (figura 60-3B).

Puesto que la reabsorción del urato en los túbulos proximales se encuentra ligada a la reabsorción de Na^+ , los **diuréticos** que disminuyen la reabsorción de este último y el agua en el túbulo proximal también limitan la reabsorción

de urato. Por otra parte, los diuréticos que actúan sobre los túbulos distales disminuyen el volumen de líquido extracelular (LEC), lo que a su vez intensifica la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal. Así, estos diuréticos aumentan la reabsorción del urato y tienden a producir hiperuricemia.

Los **analgésicos**, como los salicilatos y fenilbutazona, reducen la excreción del urato al inhibir su secreción cuando se utilizan en dosis bajas. Las dosis mayores de estos analgésicos también impiden la reabsorción del urato, y por tanto incrementan su excreción.

Ácidos y bases orgánicos

En su forma iónica, los ácidos y las bases orgánicas se secretan a través de un transporte activo secundario. Por ejemplo, el ácido paraaminohipúrico (PAH) se secreta a través de la membrana apical por efecto de un antiportador PAH-anión que está acoplado a un simportador Na^+ -anión. El anión es un dicarboxilato o tricarboxilato. El proceso de transporte completo no es electrogénico (véase figura 55-2B). Estos sistemas de transporte son inespecíficos: un transportador de aniones puede movilizar varias sustancias endógenas (sales biliares, hipurato, urato) y exógenas (PAH, penicilina, probenecid, ácido acetilsalicílico). Existe competencia entre las sustancias que comparten un mismo sistema de transporte para su eliminación. Por ejemplo, el probenecid inhibe la secreción tubular de penicilina.

En su **forma no iónica**, los ácidos y bases orgánicas presentan liposolubilidad suficiente para difundirse por medios pasivos a través del epitelio tubular. La difusión pasiva es más rápida que el transporte de las formas ionizadas. Muchos fármacos y sus metabolitos son ácidos o bases débiles, que se encuentran de manera predominante en estado no iónico, por lo que se difunden con rapidez hacia los túbulos. La alcalinización de la orina induce la ionización de los fármacos que son ácidos débiles en el líquido tubular, lo que genera una disminución de sus formas no ionizadas dentro del líquido tubular. Esto incrementa el gradiente de concentración del medicamento no ionizado entre la sangre y líquido tubular; por tanto, el proceso favorece su difusión pasiva desde la sangre hasta el túbulo. Este proceso se conoce como **difusión no iónica con atrapamiento por difusión** (figura 60-4).

Calcio y fosfatos

Alrededor de 45% del calcio plasmático se encuentra unido a las proteínas del plasma, y por tanto no se filtra hacia los

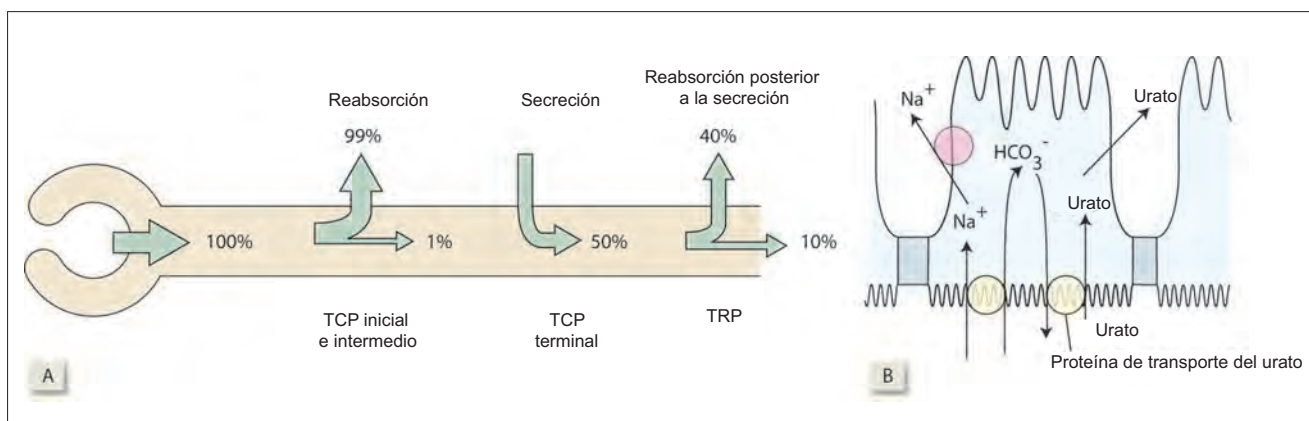


Figura 60-3. A) Reabsorción posterior a la secreción de los uratos en el túbulo proximal. B) Mecanismos de reabsorción tubular de los uratos. TCP, túbulo contorneado proximal; TRP, túbulo recto proximal.

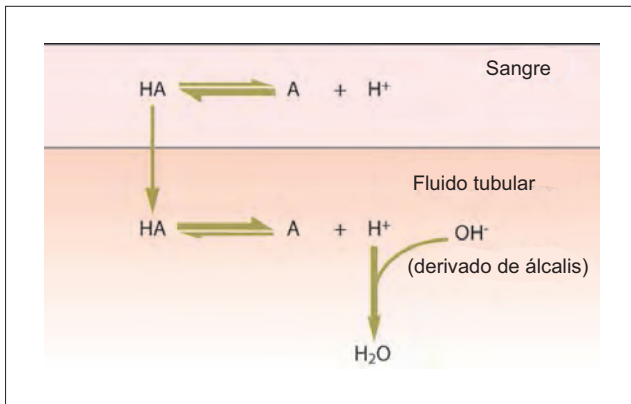


Figura 60-4. Difusión no iónica y atrapamiento por difusión que desencadena la alcalinización urinaria.

túbulos. El calcio libre (Ca^{2+}) que ingresa a los túbulos se reabsorbe casi por completo.

Los mecanismos celulares que disponen de calcio y fosfato se resumen en la figura 60-5. La reabsorción de Ca^{2+} ocurre tanto por vía paracelular como transcelular. En el transporte transcelular, el movimiento en el ápice ocurre de forma predominante por difusión facilitada, y en parte a tra-

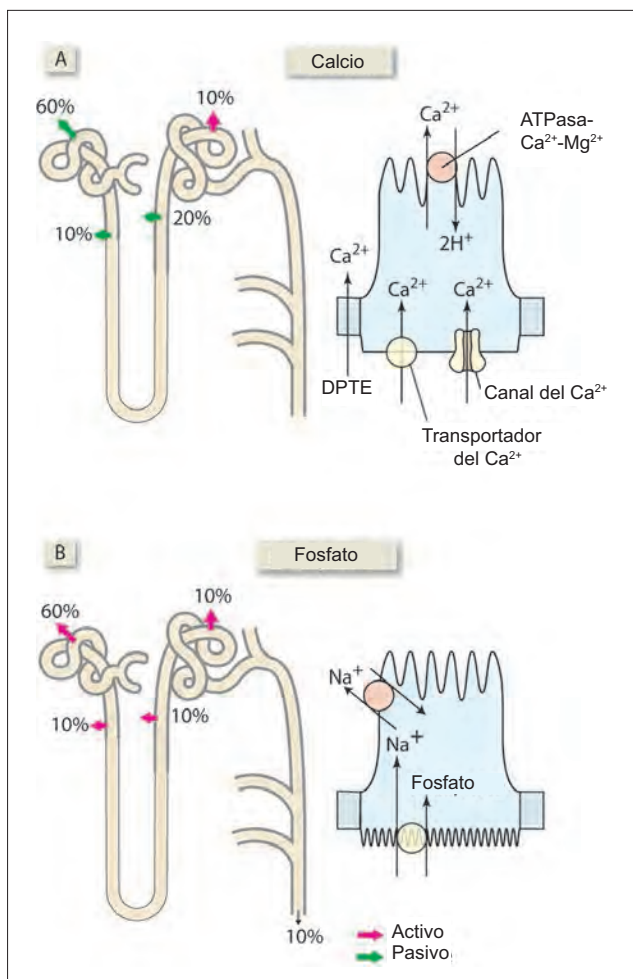


Figura 60-5. Reabsorción tubular de calcio y fosfato. ATPasa, adenosintrifosfatasa; DPTE, diferencia de potencial transepitelial.

vés de canales para el Ca^{2+} que son sensibles a la hormona paratiroidea (PTH) y calcitonina. La difusión facilitada ocurre a una proteína portadora que se nombra calbindina. El Ca^{2+} se expulsa por medios activos a través de la membrana basolateral mediante un transporte activo primario que utiliza una ATPasa- Ca^{2+} -magnesio (Mg^{2+}), que es una ATPasa que depende del Mg^{2+} y a la que estimula el Ca^{2+} . El fosfato se reabsorbe por la acción de un simportador Na^{+} -fosfato.

La PTH estimula la reabsorción de Ca^{2+} en los túbulos distales. Sin embargo, puesto que esa hormona incrementa la concentración plasmática de Ca^{2+} por su actividad sobre los huesos y tubo digestivo, grandes cantidades de Ca^{2+} se filtran en los túbulos, y de hecho pudiera incrementarse su excreción neta de orina. La PTH también intensifica la excreción de los fosfatos.

La vitamina D favorece la reabsorción tanto de Ca^{2+} como de fosfatos. Esta vitamina incrementa la síntesis de calbindina y con ello la reabsorción de Ca^{2+} . También estimula la actividad de la ATPasa- Ca^{2+} - Mg^{2+} .

Los diuréticos de asa causan un incremento intenso de la secreción de Ca^{2+} al reducir la diferencia de potencial transepitelial en la porción ascendente gruesa del asa de Henle. Los diuréticos tiazídicos reducen en forma marcada la excreción de Ca^{2+} al aumentar su reabsorción en el túbulo contorneado distal, y se han utilizado para el tratamiento de la hipercalciuria.

Resumen

- Los riñones son responsables de controlar la concentración de gran número de solutos de los líquidos corporales, entre los que se encuentran glucosa, proteínas, productos nitrogenados de desecho como la urea y ácido úrico, ácidos y bases orgánicos, y calcio y fosfato.

Aplicación del conocimiento

60.1. Se detectan proteínas en la orina del reverendo Fisher. Esto sin duda es resultado del daño isquémico a sus riñones. ¿En qué estructura tuvo que haber ocurrido el daño para permitir la presencia de proteínas en la orina?

60.2. El reverendo Fisher presenta elevación de nitrógeno de urea en sangre (BUN) y creatinina. ¿Qué mecanismo está provocando la acumulación de productos de desecho nitrogenados en su sangre?

61 Hormonas que actúan sobre el riñón

Modelos generales: homeostasis

Las hormonas que se analizan en este capítulo contribuyen por distintos medios al mantenimiento de la homeostasia en el organismo.

Hormona antidiurética

La hormona antidiurética (ADH), que también se conoce como **arginina-vasopresina**, es una neurohormona que ciertas neuronas secretan hacia la circulación. La acción principal de la ADH (véase más adelante) es ayudar a regular la osmolaridad de los fluidos corporales. La precursora de la ADH es la **preproresosifina**, que se sintetiza en las somitas de las neuronas de los **núcleos supraóptico** y **paraventricular** (véase figura 76-3). La preproresosifina se escinde en el retículo endoplásmico para constituir ADH, y se empaqueta en gránulos secretorios (que se denominan **cuerpos de Herring**) en el aparato de Golgi. Los cuerpos de Herring se transportan en dirección distal a través de los axones, mediante flujo axoplásmico, hasta alcanzar sus terminales en la hipófisis posterior. La ADH se libera de las neuronas cuando reciben el estímulo de las señales nerviosas que provienen de los osmorreceptores y los receptores de volumen.

Existen dos tipos de receptores para la ADH. Los receptores V_1 (V por vasopresina) actúan a través del mecanismo hormonal del grupo II-C; los receptores V_2 lo hacen a través del mecanismo hormonal del grupo II-A (véase capítulo 75).

Los **receptores V_1** median la contracción del músculo liso.

Los **receptores V_2** activados promueven la antiuresis por tres vías. 1) Estimulan el cotransporte $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ en la porción ascendente gruesa del asa de Henle, con lo que incrementan la hiperosmolalidad de la médula renal por mediación del sistema multiplicador contracorriente. 2) Incrementan la permeabilidad del conducto colector a la urea mediante la activación de proteínas de transporte de urea, lo que acrecenta aún más la hiperosmolalidad de la médula por efecto del reciclamiento de la urea. 3) Intensifican la permeabilidad del conducto colector al agua al desencadenar la inserción de canales de agua (acuaporinas) en la membrana luminal de las células del conducto colector. Esto facilita la reabsorción de agua a partir de la médula renal hiperosmolar.

Modelos generales: homeostasis

El conducto colector es de esta forma un efector de la regulación homeostática de la presión osmótica en el ambiente interno, y modifica la reabsorción de agua para mantener la osmolaridad constante.

En el **síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIADH)** la secreción excesiva de ADH genera una retención de grandes volúmenes de agua en el organismo, con hiponatremia dilucional secundaria. La expansión del líquido extracelular (LEC) aumenta la excreción de Na^+ por medio del mecanismo de Starling (véase figura 57-2) e intensifica la hiponatremia. La concentración plasmática normal de ADH es de 0 a 10 pg/mL. En el SSIADH la osmolaridad del plasma es baja y la concentración de ADH alcanza su valor máximo: 10

pg/mL. No obstante se encuentra dentro del intervalo normal, esto significa que hay una secreción muy intensa de ADH, puesto que ocurre a pesar de la existencia de una osmolaridad plasmática baja, lo que de ordinario debería inhibir del todo la secreción de la hormona. El SSIADH se desarrolla cuando existen afecciones cerebrales y tumores pulmonares secretores de ADH. El SSIADH puede tratarse con demeclociclina, que disminuye la respuesta renal a la ADH.

La **diabetes insípida** se relaciona con la producción de volúmenes urinarios altos con gravedad específica baja. Este tipo de diabetes puede ser de etiología neurogénica, nefrogénica o gestacional.

Existen varias causas de **diabetes insípida neurogénica**. Una cirugía del cráneo puede provocar condiciones que generen una incapacidad reversible o irreversible para liberar ADH. Los tumores hipofisarios son otra causa del trastorno. Por último, un traumatismo craneal puede causar daño grave al tallo de la hipófisis, y desencadenar degeneración retrógrada de las neuronas secretoras de ADH. La diabetes insípida neurogénica también puede deberse a un trastorno autosómico dominante. De manera independiente a su origen, se maneja por medio de la administración de ADH.

La **diabetes insípida nefrogénica** suele ser de origen genético y corresponder a un trastorno recesivo ligado a X, en el cual los receptores V_2 de los riñones no responden a la ADH, o ser un trastorno autosómico recesivo en el que se encuentra alterada la síntesis de acuaporina-2 en las células de los túbulos renales.

La **diabetes insípida gestacional** se desarrolla durante el embarazo por efecto de un incremento anómalo de las concentraciones plasmáticas de vasopresinasa. Su tratamiento consiste en la administración de desmopresina, un análogo de la vasopresina resistente a la inactivación mediada por vasopresinasa.

Sistema renina-angiotensina

Los mensajeros químicos que constituyen este sistema participan en el mantenimiento homeostático de un volumen y una concentración de K^+ constantes de la sangre.

La renina es una proteasa. Su fuente primordial son las células yuxtaglomerulares (JG, por sus siglas en inglés) de los riñones. La producción de renina también tiene lugar en células de músculo liso no especializadas que se distribuyen en la arteriola aferente y hasta las arterias interlobulares en los riñones fetales, así como en los adultos, cuando existe incremento de la demanda de secreción de renina.

Los elementos de regulación principales de la liberación de renina (degranulación) se mencionan a continuación. 1) Quizá las mismas células JG sean los sensores de la presión en la arteriola aferente. Liberan renina cuando la presión se incrementa. 2) el aumento del cloruro de sodio (NaCl ; en particular, de Cl^-) en el túbulo contorneado distal disminuye la secreción de renina. La cantidad de NaCl en el líquido tubular se detecta en la mácula densa. La información se envía hacia las células JG. Es posible que la adenosina sea la mediadora de esa señal. 3) Las células JG reciben inervación de las fibras simpáticas. Liberan renina en respuesta a la descarga simpática y a las catecolaminas circulantes. 4) La prostaciclina (PGI_2) estimula la secreción de renina por acción directa sobre las células JG.

La renina que se libera a partir de las células JG ingresa a la circulación y actúa sobre una proteína plasmática de tipo globulina α_2 que se denomina **angiotensinógeno**, y escinde de su extremo N-terminal un decapeptido que se

conoce como **angiotensina I**. Otra enzima que se llama **enzima convertidora de angiotensina (ECA)** actúa entonces sobre la angiotensina I para liberar de ella un octapéptido llamado **angiotensina II**. La enzima se ubica en la superficie del endotelio capilar en los pulmones y riñones.

Angiotensinógeno $\xrightarrow{\text{Renina de las células JG}}$ Angiotensina I (decapéptido)

Angiotensina I $\xrightarrow{\text{ECA del endotelio capilar de los pulmones y los riñones}}$ Angiotensina II (octapéptido)

Efectos centrales. La angiotensina II actúa a través de receptores específicos que se ubican en el órgano subfornical y vasculoso de la lámina terminal, e incrementa la sed y estimula la liberación de ADH. La angiotensina II también actúa por medio de receptores de angiotensina que se distribuye en el área póstrama del encéfalo, para inducir aumento de la descarga simpática.

Efectos renales. Los receptores de angiotensina se identifican en muchas células que constituyen los riñones y su circulación. A través de estos receptores, la angiotensina II ejerce los efectos que se describen enseguida.

Efecto sobre las arteriolas renales. La angiotensina II constriñe tanto las arteriolas aferentes como las eferentes, con lo que disminuye tanto la tasa de filtración glomerular como el flujo sanguíneo renal. A pesar de esto, las arteriolas eferentes son más sensibles a la angiotensina II que las aferentes. Así, la angiotensina II produce una constricción más intensa en las arteriolas eferentes, lo que incrementa la fracción de filtración.

Efecto sobre la membrana basal del glomérulo. La angiotensina II modifica el tamaño de los poros de la membrana basal glomerular, con lo que altera la barrera que limita la filtración de las proteínas.

Efectos sobre las células mesangiales del glomérulo. Existen receptores de angiotensina en las células mesangiales. La angiotensina II induce hipertrofia en las células del mesangio e incrementa la producción de matriz extracelular que depende de ellas. Puesto que tanto la hipertrofia de las células mesangiales como la expansión de la matriz extracelular son fenómenos que se observan en la diabetes mellitus, se ha implicado a la angiotensina II en la fisiopatología de esta enfermedad. Los inhibidores de la ECA tienden a postergar estos cambios en la nefropatía diabética.

Efecto sobre las glándulas suprarrenales. Los receptores de angiotensina se distribuyen en la zona glomerulosa de las glándulas suprarrenales. A través de estos receptores la angiotensina II estimula la secreción de aldosterona.

Efecto vascular. La angiotensina II es un vasoconstrictor potente. Su acción vasoconstrictora, junto con otros de sus efectos como la sed y la estimulación de la secreción de aldosterona, desencadena una elevación de la presión arterial (figura 61-1). El papel de la angiotensina en la regulación de la presión arterial se analiza en el capítulo 38.

Aldosterona

La secreción de aldosterona y los factores que la modifican se analizan en el capítulo 71. En este capítulo se tratará sobre los efectos renales de esta hormona sobre la homeostasis de Na^+ y K^+ .

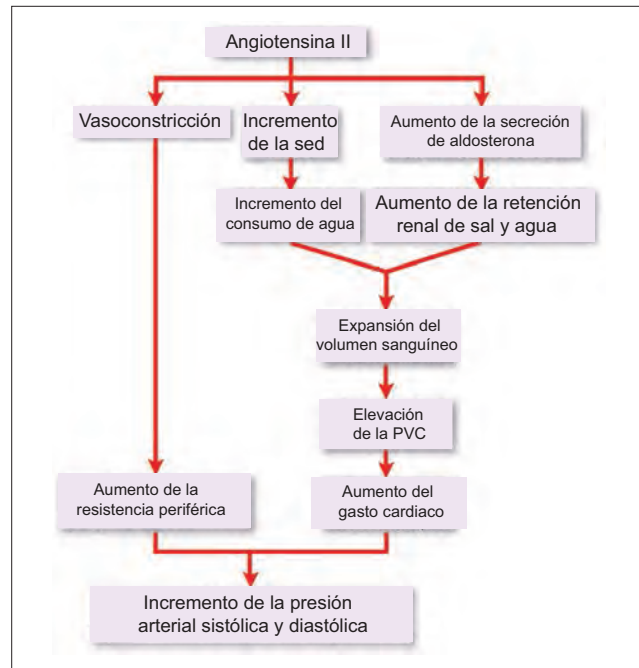


Figura 61-1. Efecto de la angiotensina II sobre la presión arterial. PVC, presión venosa central.

Las acciones de la aldosterona se restringen a las células del túbulo distal y del conducto colector. 1) Estimula a la $\text{ATPasa-Na}^+-\text{K}^+$ de la membrana basolateral, 2) incrementa la permeabilidad de los canales untransportadores de Na^+ en la membrana apical, y 3) aumenta la permeabilidad de la membrana apical al K^+ . La consecuencia de estas acciones es que la aldosterona incrementa la reabsorción de Na^+ , y con esto también la del agua. El aumento de la reabsorción de Na^+ hace a la diferencia de potencial transepitelial (DPTE) muy negativa. El incremento de la secreción de K^+ que genera la aldosterona se debe a los efectos combinados de la gran negatividad de la DPTE y la intensificación de la permeabilidad apical al K^+ .

No obstante su efecto sobre la reabsorción de Na^+ y agua, la aldosterona ejerce una **regulación débil** relativa sobre el equilibrio corporal de Na^+ y agua, cuyo regulador más importante es el mecanismo sed-ADH (figura 61-2). En ausencia del mecanismo de retroalimentación de la aldosterona, el mecanismo sed-ADH mantiene un equilibrio casi perfecto de Na^+ en el organismo. Si este último mecanismo se encuentra inoperante, la aldosterona sigue siendo incapaz de mantener un equilibrio apropiado de Na^+ por efecto del **escape mineralocorticoide**, que se describe a continuación.

La disminución de la concentración de Na^+ en el plasma induce un estímulo débil para la secreción de aldosterona (en tanto el volumen del LEC sea normal). La aldosterona incrementa la reabsorción tubular de Na^+ , al que sigue el agua. La retención de agua incrementa el volumen del LEC. La expansión del volumen del LEC desencadena natriuresis (véase figura 57-2). De esta manera, la aldosterona misma es incapaz de generar un grado significativo de retención de Na^+ y agua. Es posible que un incremento compensatorio de la secreción del péptido auricular natriurético (PAN) contribuya al escape.

La aldosterona es la única reguladora del equilibrio del potasio extracelular. La elevación de K^+ en el plasma estimula la secreción de aldosterona, que a su vez restaura las concentraciones plasmáticas de K^+ al promover la caliuresis. En ausencia

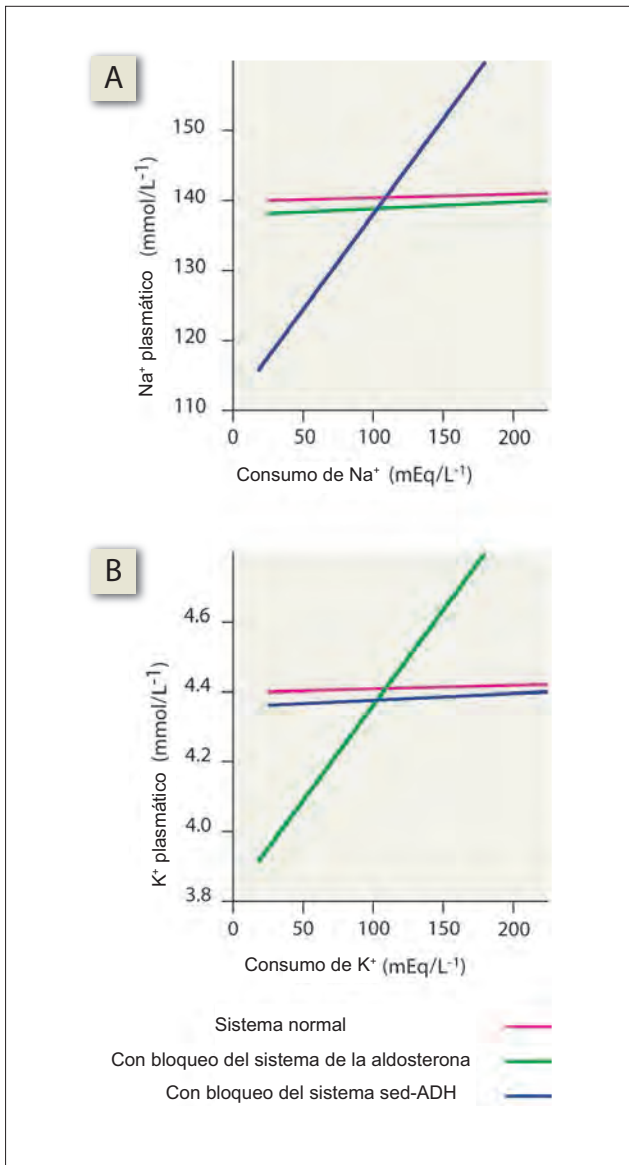


Figura 61-2. Importancia relativa del sistema de la aldosterona y del sistema sed-hormona antiurética (ADH) sobre la homeostasis de los iones de sodio (Na⁺) y potasio (K⁺). **A)** La homeostasis de Na⁺ se altera en forma intensa al bloquear el mecanismo sed-ADH, pero se mantiene casi sin cambios tras el bloqueo del mecanismo de la aldosterona. **B)** La homeostasis de K⁺ se altera en gran medida por el bloqueo del mecanismo de la aldosterona, pero casi no se modifica al obstruir al mecanismo sed-ADH.

de este mecanismo de retroalimentación que media la aldosterona se desarrollaría una hiperpotasemia mortal.

Hormona natriurética

El PAN desempeña un papel importante en la regulación del volumen sanguíneo y la concentración de Na⁺; se encuentra contenida en gránulos dentro de las células del músculo de las aurículas. Existen otros dos péptidos relacionados, el péptido cerebral natriurético (PCN) y el péptido natriurético tipo C (PNC). El PAN se libera en respuesta a la distensión de las paredes de las aurículas, cuando se incrementa el volumen sanguíneo dentro de ellas. En general, los efectos del PAN muestran antagonismo fisiológico a los de la angiotensina II.

El PAN produce natriuresis por efecto del incremento de la filtración glomerular. El PAN produce relajación de las

células del mesangio del glomérulo, lo que aumenta el área de superficie de la membrana glomerular. También actúa sobre el conducto colector medular para disminuir la reabsorción de Na⁺. El PAN también reduce la secreción de renina, aldosterona y ADH. Limita la respuesta del músculo liso vascular a los vasoconstrictores, y por tanto disminuye la presión arterial.

Existen neuronas en el cerebro que utilizan el PAN como neurotransmisor. La vía nerviosa que contiene PAN se proyecta desde el hipotálamo hasta zonas ubicadas en la región caudal del tallo encefálico, que guardan relación con la regulación cardiovascular. Esta vía parece participar en el abatimiento de la presión arterial y la promoción de la natriuresis.

Hormonas reguladoras de calcio

Las hormonas reguladoras de calcio, así como sus efectos sobre la disposición renal de Ca⁺ y los fosfatos, se analizan en el capítulo 78.

Resumen

- La hormona antiurética (ADH) determina la permeabilidad del conducto colector al agua y la urea, y participa en la regulación de la osmolaridad sanguínea.
- El sistema renina-angiotensina participa en el control de la tasa de filtración glomerular y la fracción de filtración.
- La angiotensina participa en la regulación de la presión arterial.
- La aldosterona actúa sobre los túbulos distales y los conductos colectores, y modifica la reabsorción de Na⁺ y secreción de K⁺.
- Los péptidos auriculares natriuréticos, con actividad hormonal, favorecen la excreción de Na⁺ en los riñones y contribuyen al mantenimiento del volumen sanguíneo.

Aplicación del conocimiento

61.1. La osmolaridad sérica del reverendo Fisher es de 280 mOsm/L, un valor un poco bajo. Prediga si su concentración de hormona antiurética (ADH) se encuentra alta, baja o normal.

61.2. El reverendo Fisher presenta tanto hiponatremia como hiperpotasemia leve. Prediga si su concentración de aldosterona se encuentra alta, baja o normal. Explique su respuesta.

62 Cuantificación de las funciones renales

La comprensión de la contribución de los riñones a la homeostasis, ya sea en un individuo sano o en un paciente, se facilita mediante la obtención de medidas de las funciones renales, y muchas de estas pruebas recurren a aplicaciones simples que se basan en el conocimiento sobre las propiedades del riñón.

Depuración renal y sus aplicaciones

La depuración de una sustancia X se define como el volumen de plasma del cual se elimina por completo X en 1 min. Resulta evidente que lo que se elimina del plasma aparece en la orina. La depuración se expresa como un volumen "virtual", puesto que la sangre nunca queda del todo libre de alguno de sus constituyentes. Las unidades en que se expresa la depuración son los mililitros por minuto (mL/min), y se calcula con la fórmula:

$$\frac{U_X V}{P_X} \quad (62.1)$$

donde U_X es la concentración urinaria de la sustancia, V es la velocidad de flujo de la orina y P_X es la concentración plasmática de la sustancia.

La determinación de la depuración de ciertas sustancias puede proveer una medición de aspectos importantes de la función renal (véase más adelante).

La **depuración osmolar** es el volumen de plasma del cual se eliminan todos los electrolitos en un minuto. Si la orina que se excreta es isoosmolar al plasma, entonces la depuración osmolar es igual al gasto urinario en 1 min.

La depuración osmolar se calcula con la fórmula:

$$C_{Osm} = \frac{U_{Osm} V}{P_{Osm}} \quad (62.2)$$

donde U_{Osm} es la osmolaridad de la orina, P_{Osm} es la osmolaridad del plasma y, si $U_{Osm} = P_{Osm}$, entonces $C_{Osm} = V$.

Así, si se define en otros términos, la depuración osmolar es el volumen de orina isoosmolar que debe excretarse por minuto para eliminar la carga del soluto sensible de eliminación.

La **depuración de agua libre** (CH_2O) se define como la cantidad de agua pura que debe eliminarse o agregarse al volumen de orina que se excreta para lograr que sea isotónica con el plasma. Se calcula con la fórmula:

$$C_{Osm} = V - CH_2O \quad (62.3)$$

o

$$V = C_{Osm} + CH_2O \quad (62.4)$$

En otras palabras, el volumen urinario puede considerarse como la suma del volumen de orina libre de electrolitos (CH_2O) y el volumen de orina isoosmolar (C_{Osm}). Una depuración positiva de agua libre tiene lugar cuando la orina es hipoosmolar, en tanto es negativa cuando la orina es hiperosmolar. Cuando la orina es isoosmolar, $C_{Osm} = V$; por tanto, $CH_2O = 0$.

El uso del término depuración es en este caso un poco confuso, puesto que lo que se cuantifica aquí son las propiedades de la orina y no la eliminación de las sustancias a partir del plasma.

Ejemplo

El volumen de orina que se excreta en 24 h es de 2 L. La osmolaridad plasmática es de 300 mOsm/L. Calcule la depuración de agua libre cuando la osmolaridad urinaria es de (i) 1 200 mOsm/L, (ii) 150 mOsm/L y (iii) 300 mOsm/L.

Solución

$$CH_2O = V - C_{Osm} \quad (62.5)$$

o

$$CH_2O = V - \frac{U_{Osm} V}{P_{Osm}} \quad (62.6)$$

$$\begin{aligned} \text{(i)} \quad CH_2O &= 2.0 - \frac{1\,200 \times 2.0}{300} \\ &= -6.0 \text{ L/día} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{(ii)} \quad CH_2O &= 2.0 - \frac{150 \times 2.0}{300} \\ &= 1.0 \text{ L/día} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{(iii)} \quad CH_2O &= 2.0 - \frac{300 \times 2.0}{300} \\ &= 0 \text{ L/día} \end{aligned}$$

Concentración plasmática y depuración

La fórmula general para calcular la excreción urinaria de solutos es:

$$UV = (TFG \times P) - Tr + Ts \quad (62.7)$$

donde T_r es la tasa de reabsorción a partir del túbulo, T_s es la tasa de secreción hacia el interior del túbulo, TFG (tasa de filtración glomerular) $\times P$ corresponde a la tasa de filtración hacia el interior del túbulo por minuto, y $U \times V$ es la tasa de excreción de solutos en la orina cada minuto.

Si se divide por P :

$$UV/P = TFG - T_r/P + T_s/P \quad (62.8)$$

Si una sustancia no se secreta en el túbulo ni se reabsorbe de él, la fórmula se reduce a:

$$UV/P = TFG \quad (62.9)$$

La inulina, y en menor grado, la creatinina, cubren los criterios previos. Así, la TFG puede calcularse al cuantificar la depuración de inulina o creatinina. Puesto que los valores de T_r o T_s no pueden incrementarse en forma indefinida (se encuentran limitados por el transporte máximo $[T_m]$), T_r/P y T_s/P se aproximan a cero cuando los valores de P son muy altos. Así, la depuración de toda la sustancia se aproxima al valor de la TFG (depuración de la inulina) con los valores más altos de P (figura 62-1).

La depuración de la glucosa de ordinario es nula, puesto que en condiciones normales la concentración urinaria de glucosa (U) es de cero. Sin embargo, al tiempo que la concentración plasmática de glucosa excede el umbral, su depuración supera el valor cero. Con concentraciones más altas de glucosa plasmática, su depuración, al igual que la de otras sustancias, se aproxima al valor de la depuración de la inulina. Por esta misma causa, la depuración del ácido paraaminohipúrico (APAH), sólo en concentraciones plasmáticas bajas, corresponde al flujo plasmático renal (véase más adelante); cuando sus concentraciones son mayores, se aproxima al valor de la TFG.

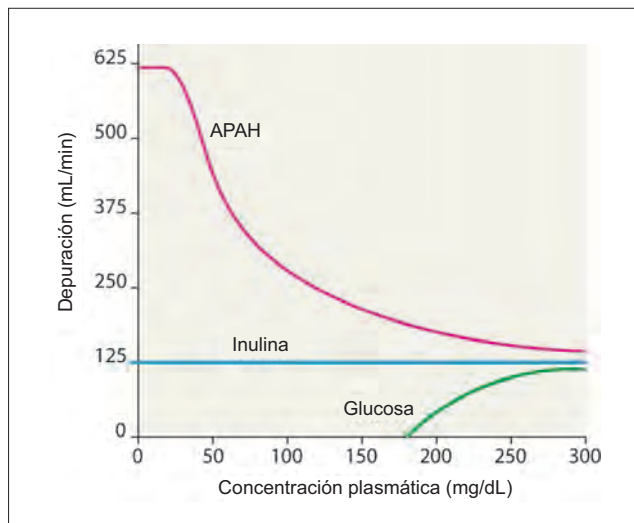


Figura 62-1. Cambios de la depuración renal del ácido paraaminohipúrico (APAH; que se secreta hacia el túbulo), la glucosa (que se reabsorbe del túbulo), y la inulina (que no se secreta o reabsorbe), como función de su concentración plasmática.

Depuración del APAH y flujo plasmático renal

Si se inyecta un colorante en la sangre y se cuantifican sus concentraciones arteriales y venosas, es posible calcular el flujo plasmático renal (FPR) utilizando el principio de Fick:

$$FPR = \frac{Q}{(P_a - P_v)} \quad (62.10)$$

donde Q es la cantidad de colorante que se elimina a través del riñón, P_a es la concentración del colorante en la arteria renal y P_v es la concentración del colorante en la vena renal.

La cantidad de colorante (Q) que elimina el riñón corresponde a la cantidad que se excreta en la orina.

$$\therefore Q = UV \quad (62.11)$$

donde U es la concentración urinaria del colorante y V es la velocidad de formación de orina.

$$FPR = \frac{UV}{(P_a - P_v)} \quad (62.12)$$

La concentración del colorante en la arteria renal es la misma que en otras arterias sistémicas. Así, P_a puede calcularse mediante la toma de una muestra de sangre a partir de cualquier arteria sistémica a la que pueda accederse con facilidad. Sin embargo, es difícil extraer sangre de la vena renal. Así, conviene utilizar un colorante que se excrete en su totalidad hacia la orina en un solo paso a través del riñón, de tal forma que la concentración del mismo en la sangre de la vena renal sea nula. Si $P_v = 0$, entonces la ecuación 62-15 se reduce a:

$$FPR = \frac{UV}{P_a} \quad (62.13)$$

El colorante que más se aproxima a satisfacer la condición de extracción completa en un solo paso a través del riñón es el APAH. Así, el FPR equivale a la depuración renal del APAH. Sin embargo, sólo 90% del APAH se excreta en la orina en un solo paso. En otras palabras, su índice de extracción es de 90%. Así, su concentración en la sangre de la vena renal corresponde a ~10% de la que se encuentra en la sangre de la arteria renal:

$$P_v = P_a \times (1 - \text{índice de extracción}) \quad (62.14)$$

$$= P_v - (P_a \times \text{índice de extracción})$$

Si se sustituye la fórmula 62-17 en la ecuación 62-16, se tiene que:

$$FPR = \frac{UV}{(P_a \times \text{índice de extracción})} \quad (62.15)$$

El flujo sanguíneo renal (FSR) puede calcularse a partir del FPR, utilizando la fórmula:

$$\text{FSR} = \frac{\text{FPR}}{(1 - \text{hematocrito})} \quad (62.16)$$

Depuración de inulina y tasa de filtración glomerular

La inulina es un polisacárido cuya depuración provee una estimación de la TFG, puesto que se filtra con libertad en el glomérulo, y no se secreta o reabsorbe en los riñones. También satisface los requerimientos básicos de ser un colorante indicador apropiado; esto es, no se metaboliza o almacena en los riñones, carece de toxicidad, y no tiene efecto sobre la tasa de filtración en sí, y también puede calcularse con facilidad en el laboratorio.

La depuración de inulina (TFG) se obtiene con la fórmula:

$$\text{Depuración de inulina (TFG)} = \frac{UV}{P_a} \quad (62.17)$$

donde U es la concentración urinaria de inulina, V es la tasa de flujo urinario y P_a es la concentración arterial de la inulina.

Al realizar la cuantificación es importante mantener una concentración plasmática constante de inulina. Esto se logra al administrar una sola dosis en bolo de una solución de inulina, seguida de una infusión intravenosa (IV) continua de la misma sustancia.

La TFG se calcula con más facilidad si se utiliza la creatinina como indicador. La creatinina es una sustancia endógena que tiene un valor plasmático (P) bastante constante, de ~0.6 a 1.5 mg/dL, por lo que no requiere administrarse mediante infusión IV continua. A pesar de esto, existe una excreción discreta de creatinina en los túbulos, lo que incrementa su concentración urinaria (U). El valor de la TFG que provee, no obstante no es preciso, aún resulta aceptable para el clínico. Toda las técnicas de depuración dependen de la recolección de orina con un registro temporal preciso, lo que constituye la fuente principal de error.

La **fracción de filtración (FF)** se obtiene a partir de la proporción entre la TFG y el FSR. Sirve como un índice aproximado del coeficiente de filtración glomerular (Kf):

$$\text{FF} = \frac{\text{TFG}}{\text{FPR}} \quad (62.18)$$

Depuración de urea

El concepto de depuración se desarrolló en torno a los esfuerzos para utilizar la excreción de urea como indicador de la función renal. Parte del problema de los intentos era que la excreción de urea varía en gran medida de acuerdo con la tasa del gasto urinario, incluso en un riñón normal. Se desarrollaron así dos índices empíricos, uno que podía aplicarse con un flujo urinario menor de 2 mL/min (que se denomina depuración estándar), y otro para un flujo urinario mayor de 2 mL/min (que se conoce como depuración máxima). Estos índices son bastante constantes en tanto no exista alteración de la función renal.

$$\text{Depuración estándar de urea} = \frac{U\sqrt{V}}{B} \quad (62.19)$$

$$\text{Depuración máxima de urea} = \frac{UV}{B} \quad (62.20)$$

Se comprendió en forma posterior que en realidad la relación UV/B identificaba al "volumen sanguíneo" del que se eliminaba de la urea cada minuto. La concentración sanguínea (B) se sustituyó después por la concentración plasmática (P), y el término **depuración** se extendió para aplicarse a otros solutos, algunos revelaban con más precisión la TFG o el FSR. La depuración máxima de urea subestima la TFG, porque esa molécula se reabsorbe en el conducto colector. La depuración estándar de urea no denota un volumen sanguíneo, y por ello no debe designarse como depuración de acuerdo con la definición actual.

Umbral renal para la glucosa

Al igual que cualquier otro proceso activo, la tasa de transporte tubular activo no puede exceder un límite superior determinado, que se denomina transporte máximo (T_m). Éste se expresa en g/min o mmol/min. El concepto de transporte máximo se explica más adelante, en referencia a la glucosa.

Con una glucemia normal de 60 a 100 mg/dL, la glucosa que pasa a la orina se reabsorbe en su totalidad. Al tiempo que se incrementa la concentración plasmática de glucosa, se filtra una mayor cantidad de este sustrato hacia el túbulo, y su concentración tubular se eleva. La reabsorción tubular de glucosa se incrementa en forma concomitante; así, al inicio no se detecta glucosa en la orina (figura 62-2). Sin embargo, una vez que su concentración plasmática excede cierto límite (por lo general, 180 mg/dL), que se denomina umbral renal para la glucosa, la cantidad de glucosa que se filtra en el túbulo excede la tasa máxima a la cual puede reabsorberse la molécula a partir de los túbulos (de ordinario, ~375 mg/min, que se denomina **transporte**

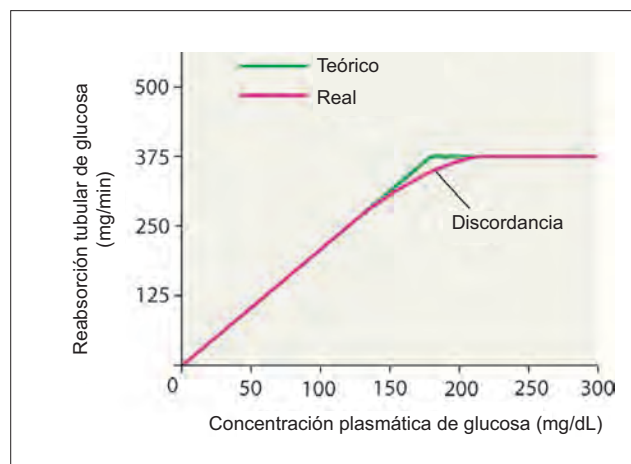


Figura 62-2. Incremento de la reabsorción tubular como función de la concentración plasmática de glucosa, que muestra el transporte máximo de este sustrato (T_m) y la discordancia.

máximo de glucosa o TmG). Así, la glucosa comienza a aparecer en la orina. El TmG puede calcularse con la fórmula:

$$U_G V = (TFG \times P_G) - Tr \quad (62.21)$$

donde U_G es la concentración urinaria de la glucosa (g/dL), V es el gasto urinario (mL/min), TFG es la tasa de filtración glomerular (mL/min), P_G es la concentración plasmática de glucosa (g/dL) y Tr es la tasa de reabsorción tubular de la glucosa (g/min).

Cuando la P_G tiene un valor suficiente (es decir, supera el umbral renal para la glucosa), la tasa de reabsorción tubular (Tr) alcanza su máximo y se iguala al TmG.

$$U_G V = (TFG \times P_G) - TmG \quad (62.22)$$

o

$$TmG = (TFG \times P_G) - U_G V \quad (\text{cuando } P_G \text{ excede el umbral renal}) \quad (62.23)$$

Cálculo del umbral renal para la glucosa. Antes de iniciar la prueba, el paciente orina y se cuantifica la concentración basal de glucosa en el plasma. Se administra una infusión IV de dextrosa a 50% a una velocidad de 1 a 2 mL/min, de tal manera que la concentración plasmática de glucosa permanezca por encima de 550 mg/dL durante 2 h. Se toman muestras secuenciales de sangre y orina cada media hora, y se cuantifica en ellas la concentración de glucosa. El umbral renal de glucosa se obtiene al graficar las concentra-

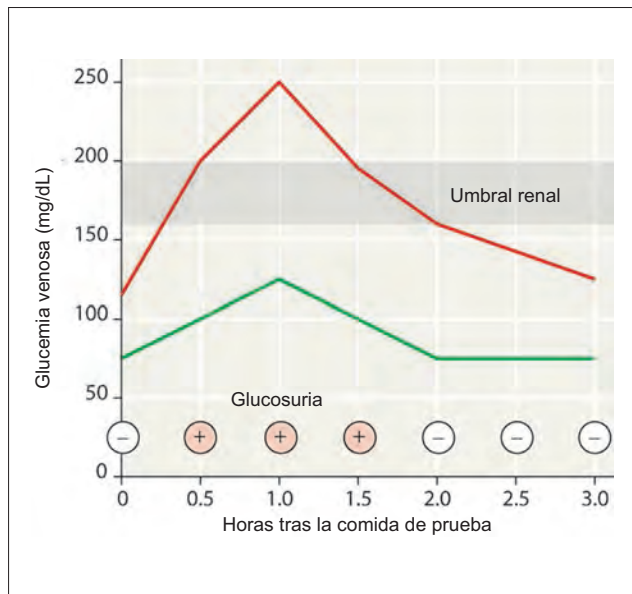


Figura 62-3. Cálculo del umbral renal. Puede inferirse, a partir de la gráfica, que el umbral renal se encuentra en algún punto entre los 160 y 200 mg/dL (lo que se indica con la franja sombreada). El intervalo del cálculo puede limitarse aún más mediante la cuantificación más frecuente de las concentraciones de glucosa en la sangre y orina.

ciones de glucosa en sangre y orina en forma simultánea (figura 62-3).

Discordancia. El término discordancia hace referencia a la divergencia que existe entre el valor cuantificado (como se describió) y el valor calculado del umbral renal (como se explica más adelante). El umbral renal para la glucosa puede calcularse a partir de la fórmula:

$$Tr = (TF_G \times P_G) - U_G V \quad (62.24)$$

Cuando la concentración en el plasma (P_G) iguala al umbral renal, la reabsorción tubular (Tr) alcanza su máximo (es decir, el TmG) y se equilibra con precisión con la carga filtrada de glucosa. En esa fase, la P_G corresponde al umbral renal para glucosa, la Tr al TmG y el valor de $U_G V$ es de cero.

$$\therefore TmG = TFG \times \text{umbral renal} \quad (62.25)$$

o

$$\text{Umbral renal} = TmG/TFG \quad (62.26)$$

A pesar de esto, existe una discrepancia entre los valores calculados y cuantificados para el umbral renal. El umbral renal que se calcula utilizando el TmG sería:

$$\begin{aligned} & 375 \text{ mg/min} \\ & 125 \text{ mL/min} \\ & = 3 \text{ mg/mL} \\ & = 300 \text{ mg/dL} \end{aligned}$$

Así, se esperaría que apareciera glucosa en la orina cuando la concentración arterial del sustrato excediera 300 mg/dL, lo que corresponde a una concentración venosa de ~200 mg/dL de la sustancia. Sin embargo, el valor cuantificado es menor, de ~180 mg/dL. Esto se debe a que el valor calculado representa un valor promedio para 2 millones de nefronas. Una nefrona puede tener un TmG mayor o menor que el promedio de 375 mg/min. Las nefronas con un TmG más bajo permiten la fuga de glucosa hacia la orina cuando las concentraciones plasmáticas de la misma son menores que el umbral calculado. Esta discrepancia queda representada en términos gráficos como la discordancia (figura 62-4).

Pruebas de función renal y sus aplicaciones clínicas

Pruebas de la función del glomérulo

La **electroforesis de proteínas urinarias** ayuda a distinguir las proteínas de peso molecular alto (PPMA) de aquellas

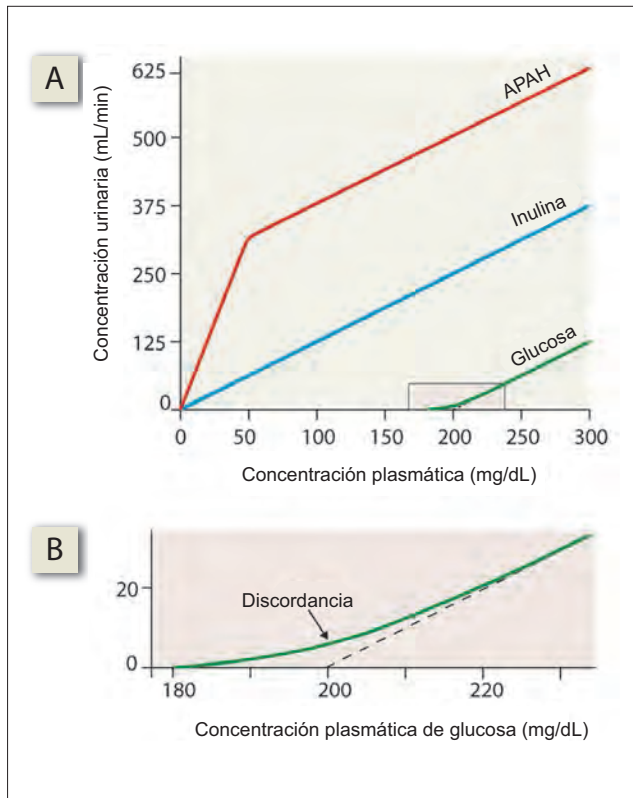


Figura 62-4. **A)** Cambios de la concentración urinaria del ácido paraaminohipúrico (APAH; que se secreta hacia el túbulo), la glucosa (que se reabsorbe del túbulo), y la inulina (que no se secreta o reabsorbe), como función de su concentración plasmática. **B)** Discordancia, que revela la divergencia entre el umbral renal de glucosa calculado (200 mg/dL) y el umbral renal de glucosa cuantificado (180 mg/dL).

con peso molecular bajo (PPMB), que de ordinario se encuentran en la orina en cantidades bastante altas. Cuando se encuentran en exceso de 2 g/24 h, la proteinuria de alto peso molecular revela la presencia de enfermedad glomerular. Si el sedimento urinario contiene cilindros eritrocitarios, entonces es casi un hecho que exista inflamación glomerular.

Cuantificación de la TFG. La depuración de inulina o creatinina puede cuantificarse para estimar la TFG. Sin embargo, no se utiliza como rutina en la clínica. En vez de esto se recurre a las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina.

Urea y creatinina plasmáticas. Ni la urea de la sangre ni la creatinina del plasma se incrementan en gran medida hasta que la TFG cae por debajo de 30 mL/min. A partir de ese momento, la creatinina plasmática constituye una guía precisa y sensible de los cambios subsiguientes de la función renal.

El análisis de urea plasmática puede dar resultados altos en condiciones en las que existen tasas de flujo urinario bajas, como la deshidratación, insuficiencia cardíaca y síndrome nefrótico. En estas situaciones la urea se difunde desde el lumen tubular para reingresar a la sangre. La urea plasmática también desarrolla valores altos anormales tras el consumo de una dieta rica en proteínas, la hemorragia gastrointestinal (se digieren las proteínas de la sangre) y condiciones metabólicas, como la infección y terapia con esteroides.

Las concentraciones plasmáticas de creatinina se modifican en menor grado en las afecciones extrarrenales, no obstante la excreción urinaria de creatinina es proporcional a toda la masa muscular del organismo.

Pruebas de la función del túbulo proximal

La electroforesis de proteínas urinarias ayuda a detectar las PPMB en la orina. El daño del túbulo proximal se relaciona con proteinuria de peso molecular bajo. Las concentraciones altas de cadenas ligeras de inmunoglobulina también pueden detectarse en la orina cuando existen mieloma múltiple o linfoma. Una característica que permite diferenciarlas es que en la disfunción tubular aparecen cadenas ligeras de todos los tipos en la orina, pero en los trastornos inmunitarios, sus características son monoclonales: todas pertenecen al mismo tipo (κ o λ). Esto puede identificarse con facilidad mediante inmunoelectroforesis.

La **cromatografía urinaria** para detección de aminoácidos ayuda a identificar la presencia de cantidades anómalas de estas moléculas. La presencia de N-acetil- β -glucosaminidasa (NAG) y γ -glutamilttransferasa (γ GT) en la orina revela daño a las células del epitelio del túbulo proximal.

El **umbral renal para la glucosa** es un índice bastante preciso de la función del túbulo proximal. El umbral renal es un índice que se cuantifica con facilidad y depende de la reabsorción de glucosa en los túbulos. El TmG es un índice más estable que el umbral renal: el umbral se modifica por efecto de la discordancia, pero el TmG no lo hace (figura 62-2).

Pruebas de la función del túbulo distal

Pruebas de la disposición renal de agua. La **gravedad específica** y la **depuración de agua libre** aportan información preliminar en torno a la osmolaridad de la orina. Pueden obtenerse indicadores diagnósticos adicionales al estudiar la capacidad renal de dilución y concentración de la orina.

La prueba de **carga de agua por vía oral** aporta información precisa en relación con la capacidad de dilución urinaria de los riñones. Después de orinar, el sujeto bebe 20 mL/kg de agua en el transcurso de 15 min. Se colectan muestras de orina cada 30 min durante las siguientes 5 h. De ordinario, después de 4 h ya se excretó más de 75% de la carga de agua administrada. La osmolaridad urinaria se reduce por debajo de 100 mOsm/kg. La capacidad para producir orina diluida se pierde en la insuficiencia renal crónica, lo que se vincula con isostenuria. La capacidad de dilución de la orina también se pierde en la insuficiencia cardíaca debido a que la alteración de la perfusión renal desencadena una reabsorción proximal excesiva de sodio. En las hepatopatías crónicas existe hiperaldosteronismo secundario, que produce incapacidad para concentrar la orina.

La **prueba de privación de agua** aporta información precisa en cuanto a la capacidad de concentración urinaria de los riñones. Se difiere la administración de líquidos por vía oral durante un periodo de 12 h, después del cual se colecta una muestra urinaria y se analiza para determinar su volumen y osmolaridad. Para prevenir la deshidratación grave que pudiera poner en riesgo la vida, la prueba debe suspenderse si el peso corporal se reduce 3% en cualquier momento durante el estudio. De ordinario, la osmolaridad urinaria es mayor de 900 mOsm/L. En la diabetes insípida la osmolaridad urinaria es menor de 300 mOsm/L. Si la diabetes insípida es de origen nefrogénico, la administración subsiguiente de ADH no genera cambios. Si la poliuria se debe al consumo compulsivo de agua, la osmolaridad sérica resulta normal tras una prueba de privación de agua.

Las **pruebas de acidificación renal** reflejan la capacidad de concentración de hidrogeniones (H^+) que tiene el riñón. Son innecesarias si la muestra matutina de orina tiene un pH menor de 5.3, que resulta prueba suficiente de la capacidad de acidificación renal.

En la **prueba de cloruro de amonio por vía oral**, se administra esa sustancia en cápsulas de gelatina para acidificar hasta el

máximo el plasma. Se colectan muestras de orina cada hora y se cuantifica en ellas el pH. Los sujetos normales pueden reducir el pH de la orina hasta menos de 5.0 en 2 h. Las náuseas y vómito que genera el cloruro de amonio pueden resultar problemáticos. Los pacientes con hepatopatía no deben recibir sales de amonio. Entre los agentes acidificantes alternativos se encuentran el clorhidrato de arginina y el cloruro de calcio.

La **prueba de infusión de sulfato de sodio** ayuda a definir si la acidificación renal anómala es secundaria a la reducción de la secreción de H^+ , como en la acidosis tubular renal, o se debe a la intensificación de una fuga retrógrada a partir de los túbulos. Se infunde con lentitud una solución de sulfato de sodio. Se colectan muestras urinarias cada hora y se cuantifica en ellas el pH. Los sujetos normales son capaces de reducir su pH urinario hasta menos de 5.0. Si el defecto tubular distal se debe a la difusión retrógrada de hidrogeniones, entonces la orina puede acidificarse con normalidad. Esto se debe a que los sulfatos, que son iones no reabsorbibles, atrapan a los iones de hidrógeno en la luz tubular. Si el problema es la incapacidad para secretar hidrogeniones, la orina no se acidifica, incluso en presencia de iones sulfato.

Examen general de orina

El análisis de un espécimen de orina siempre se solicita durante las revisiones de salud de rutina, y es la primera prueba que se obtiene en pacientes con sospecha de trastornos renales. Sin embargo, muchas de las pruebas que se llevan a cabo durante el análisis de la orina pudieran carecer de relación con las funciones renales.

Análisis físico

El volumen normal de la orina que se elimina cada día varía entre 500 y 2 500 mL. Se incrementa después de los alimentos, de consumir bebidas y durante la exposición al frío, y se reduce si el consumo de agua es bajo y tras la sudoración excesiva. Se presenta poliuria en la diabetes insípida, la diabetes mellitus y en la fase diurética de la insuficiencia renal aguda. La oliguria es propia de la glomerulonefritis aguda, hipotensión y deshidratación. La anuria ocurre en caso de obstrucción de las vías urinarias inferiores.

Color y turbidez. Los uratos se precipitan en la orina ácida que permanece estática, lo que torna a la orina turbia. La excreción de uratos en la orina se incrementa cuando el metabolismo de las purinas en el organismo se incrementa, como en el caso de la gota. La orina muy alcalina se aprecia turbia por la precipitación del fosfato tricálcico $[Ca_3(PO_4)_2]$. La turbidez se intensifica al calentar la orina, proceso que la hace más alcalina al tiempo que se desprenden burbujas de CO_2 disuelto en ella. La infección de las vías urinarias incrementa el número de leucocitos y bacterias en la orina, lo que le confiere un aspecto turbio (cuadro 62-1).

El término **hematuria** significa que existen eritrocitos en la orina. La hematuria no necesariamente revela alguna anomalía renal: la sangre puede provenir de cualquier sitio de las vías urinarias. Los eritrocitos que ingresan a la orina a través del glomérulo dañado suelen distorsionarse, lo que ayuda a diferenciar la hemorragia glomerular de la de otro origen. **Hemoglobinuria** hace referencia a la presencia de hemoglobina libre en la orina.

La gravedad específica normal de la orina es de 1.003 a 1.030, y la osmolaridad normal de la orina es de entre 100 y 1 000 mOsm/kg. Si la muestra de la primera orina de la mañana tras el ayuno nocturno revela una osmolaridad > 600 mOsm/kg (gravedad específica, > 1.018), indica que el paciente tiene capacidad normal para concentrar la orina. Si la osmolaridad permanece constante en 300 mOsm/kg (gravedad específica, 1.009), el fenó-

Cuadro 62-1 Causas de los cambios de color y turbidez de la orina

Color normal	Urocromo, uroeritrina, urobilina (se forman al reposar la muestra)
Turbidez	Orina muy alcalina, exceso de uratos, infección
Color pardo	Hematuria
Formación de espuma	Proteinuria
Aspecto lechoso	Quiluria
Coloración naranja	Exceso de urobilina
Coloración café	Bilirrubinuria
Coloración roja oscura	Porfirinas (tras reposar la muestra), hematuria franca
Coloración roja oscura o café negruzca	Hemoglobinuria, melanina (tras reposar la muestra)

meno se denomina **isostenuria**. Ésta se desarrolla en la insuficiencia renal crónica. La orina de ordinario es un poco ácida, excepto poco después de alguna comida, por efecto de la marea alcalina posprandial. Entre las causas de alcalinidad urinaria anómala están el consumo de álcalis, la incapacidad tubular para la acidificación y la infección de las vías urinarias (IVU) por microorganismos que degradan la urea.

Análisis químico

Proteínas. Cada día se excretan hasta 150 mg de proteínas en la orina. De éstos, 15 mg corresponden a albúmina. El resto está constituido por PPMB. Alrededor de 25 mg de las PPMB corresponden a la proteína de Tamm-Horsfall, que deriva de las células de la porción ascendente gruesa del asa de Henle. El resto de las PPMB está constituido por proteínas del plasma, como las microproteínas β_2 , la proteína de enlace retiniana y cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. La excreción de más de 150 mg/día de proteínas se denomina proteinuria. Puede ocurrir **proteinuria transitoria** en caso de fiebre e incluso tras el ejercicio. La **proteinuria ortostática** sólo se observa cuando un individuo se mantiene de pie, y no se relaciona con daño renal. Los tipos de proteinuria con relevancia clínica son la proteinuria glomerular, tubular, secundaria a rebosamiento y nefrogénica.

En la **proteinuria glomerular** se filtran cantidades elevadas de albúmina y otras PPMA hacia el túbulo. Así, la proteinuria glomerular también se denomina proteinuria de peso molecular alto. La proteinuria glomerular masiva forma parte del **síndrome nefrótico**.

En la **proteinuria tubular**, no se reabsorben las PPMB que de ordinario se filtran hacia el túbulo en cantidades bastante altas. Así, este tipo de proteinuria también se conoce como proteinuria de peso molecular bajo.

La **proteinuria por rebosamiento** es el nombre que se otorga a la proteinuria de peso molecular bajo que se presenta cuando la concentración plasmática de PPMB se incrementa en forma marcada, como en el mieloma múltiple, rabdomiólisis y hemólisis intravascular. Las moléculas aparecen en la orina cuando se rebasa la capacidad de reabsorción de proteínas de los túbulos.

La **proteinuria nefrogénica** es el nombre con que se designa la aparición de enzimas de los túbulos, como la NAG y γ GT en la orina. Estas proteínas enzimáticas se liberan cuando las células del túbulo proximal se dañan.

Los **azúcares** de ordinario no están presentes en la orina. La **glucosuria** puede deberse a diabetes mellitus, glucosuria renal o glucosuria alimentaria. La **galactosuria** y **fructosuria** se deben a errores innatos del metabolismo. La lactosuria ocurre en una fase avanzada del embarazo y la lactancia. La pentosuria se debe al consumo grandes cantidades de ciruelas, cerezas o uvas.

De ordinario, no existen **cetonas** en la orina. La cetonuria se presenta en la cetoacidosis diabética, la inanición, y en cuadros de diarrea y vómito prolongados.

En condiciones normales no existe **bilirrubina** en la orina, pero aparece en la hiperbilirrubinemia conjugada. La excreción diaria de urobilinógeno de ordinario varía entre 1.0 y 3.5 mg.

Los **pigmentos del hem** no se encuentran en la orina en condiciones normales. Aparecen tras la hemólisis intravascular y la hemólisis en los túbulos renales. También se eliminan tras una lesión por aplastamiento muscular y en el caso de las miopatías en las que se libera el hem de la mioglobina.

Nitritos. La orina de ordinario contiene nitratos (NO_3^-), pero no nitritos (NO_2^-). Los nitritos urinarios sugieran la presencia de IVU, puesto que los microorganismos que producen la infección sintetizan nitritos a partir de los nitratos urinarios.

Análisis microscópico

Entre los tipos frecuentes de células que se encuentran en la orina están los leucocitos, células del epitelio tubular y células del epitelio plano. Los **cristales** no suelen tener significado patológico. Sin embargo, los cristales de ácido úrico y de cistina tienen relevancia diagnóstica si se encuentran en concentraciones altas. Los cilindros se forman dentro de la nefrona y se eliminan a consecuencia del flujo del líquido tubular. Los cilindros pueden ser celulares o acelulares (figura 62-5).

Cilindros celulares. Los **cilindros leucocitarios** se

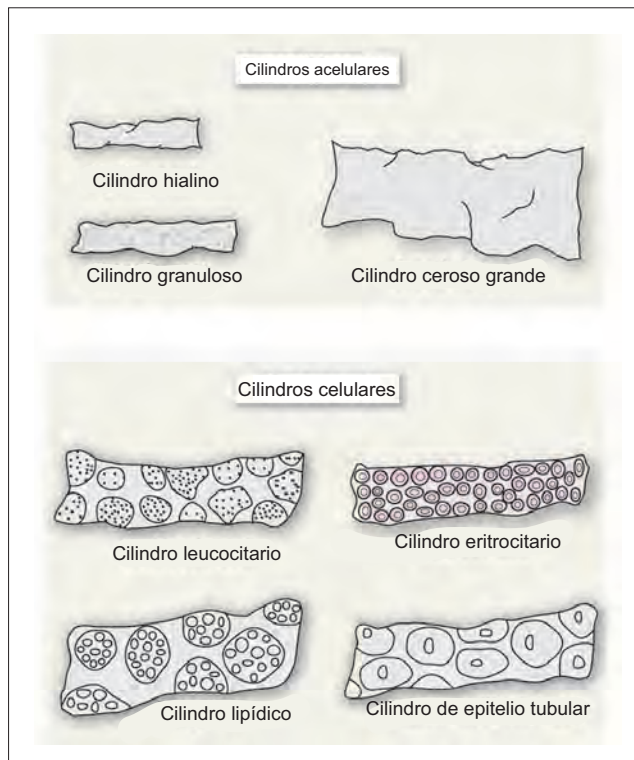


Figura 62-5. Distintos tipos de cilindros acelulares y celulares que se detectan en la orina.

encuentran de manera característica en la pielonefritis bacteriana aguda. Los cilindros lipídicos aparecen en el síndrome nefrótico. Contienen células epiteliales cargadas de gotas de grasa. Los **cilindros eritrocitarios** son patognómicos de la hemorragia glomerular y casi siempre son diagnósticos de glomerulonefritis aguda. Los **cilindros de células del epitelio** tubular aparecen con más frecuencia en la necrosis tubular aguda.

Cilindros acelulares. Los **cilindros hialinos** son tapones proteináceos transparentes que carecen de estructura, y están constituidos en gran medida por la proteína de Tamm-Horsfall. Resulta normal hallar hasta un cilindro hialino por campo de bajo poder (10x). Se incrementan en pacientes con proteinuria. Los **cilindros granulosos** son similares a los hialinos, excepto porque presentan inclusiones de agregados granulosos de proteínas. Se considera que es normal que exista menos de un cilindro granuloso por campo de bajo poder. Los **cilindros cerosos grandes** (cilindros de la insuficiencia renal) se forman en la insuficiencia renal crónica, dentro de las nefronas dilatadas.

Resumen

- La depuración renal es la velocidad a la cual el plasma tendría que deshacerse por completo de una sustancia, con el objetivo de producir la tasa de excreción de esa sustancia.
- La depuración de ciertas sustancias puede aprovecharse para cuantificar la tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal.
- La glucosa se reabsorbe por medios activos a partir del filtrado y, cuando existen concentraciones plasmáticas normales de la misma, no se elimina en la orina. Sin embargo, la reabsorción de glucosa muestra un transporte máximo que puede cuantificarse.
- En la clínica se cuenta con varias pruebas que se llevan a cabo con el objetivo de valorar la función renal; incluyen la prueba de disposición de agua y la capacidad de acidificación urinaria.
- El análisis de las muestras de orina (examen general de orina) es una prueba que se realiza con frecuencia para identificar la presencia de afecciones renales.

Aplicación del conocimiento

62.1. El análisis de la muestra de orina del reverendo Fisher revela muchas células epiteliales planas y varios cilindros pigmentados. ¿De dónde provienen?

63 Equilibrio ácido-base en todo el organismo

Importancia de la regulación del pH

Resulta en extremo importante que el pH de los fluidos corporales permanezca más o menos constante en cierto intervalo de valores. La viabilidad y función de cada célula del organismo dependen del funcionamiento de una miríada de enzimas que se encuentran dentro de las células. La actividad de las enzimas, la velocidad a la cual realizan su función, se supedita en gran medida al pH. Las desviaciones del pH a partir de un nivel aceptable generan la disfunción de varias vías metabólicas.

Retos para lograr la homeostasis del pH

Producción metabólica de dióxido de carbono

La producción de energía en cada célula trae consigo la producción de dióxido de carbono (CO_2). Cuando el CO_2 se disuelve en agua, ocurre la reacción química siguiente:



Así, se producen hidrogeniones (H^+) en forma continua.

Sin embargo, si el sistema respiratorio opera con normalidad, elimina (“exhala”) el CO_2 con tanta velocidad como con la que se produce (véase capítulo 50). Así, no existe retención de CO_2 y no se acumulan H^+ . Sin embargo, las modificaciones de la función respiratoria, ya sea que se trate de respuestas fisiológicas o cambios por alguna patología en el sistema respiratorio, pueden inducir incremento o decremento de CO_2 , y por tanto, cambios del pH.

Producción metabólica de ácidos

Existen varias fuentes de H^+ a lo largo de ciertas vías metabólicas. Los ácidos sulfúrico y fosfórico se forman cuando ciertas proteínas y lípidos se metabolizan. Cuando las células se ven obligadas a producir energía por medios anaeróbicos, se obtiene ácido láctico como producto secundario. En ciertas condiciones, el hígado recibe estímulos para oxidar los ácidos grasos que se liberan a partir de las células adiposas. El resultado es la producción de cetoácidos.

Como se analiza más adelante, el organismo cuenta con varios mecanismos de defensa que reducen al mínimo las alteraciones de la concentración de H^+ y pH en el organismo, de manera que mantienen la homeostasis.

Pérdida de las secreciones gastrointestinales

La pérdida de secreciones gastrointestinales (GI) también puede imponer un reto para el mantenimiento de un pH constante. El contenido del estómago, jugo gástrico, es en extremo ácido, y la pérdida de esta secreción gástrica durante el vómito genera alcalosis importante (el pH aumenta). Las secreciones del páncreas, por otro lado, contienen una concentración elevada de bicarbonato, y su pérdida por diarrea genera cierto grado de acidosis en el organismo (el pH baja).

Mecanismos para la regulación del pH corporal

Amortiguamiento

La primera línea de defensa contra los cambios del pH es el amortiguamiento químico. Los amortiguadores son sustancias que se unen al H^+ o lo liberan con facilidad, lo que depende del pH del medio.

El amortiguamiento es el mecanismo más rápido de respuesta a los cambios de la concentración de H^+ , por lo que de manera literal es el primero que lo hace.

Sistema de amortiguamiento del ácido carbónico (AC). El sistema químico que representa la fórmula:



es un sistema amortiguador. Si los H^+ se agregan a la solución a partir del exterior del sistema, o si se retiran del mismo, los desplazamientos de la reacción hacia la derecha o izquierda liberan o enlazan H^+ , respectivamente. Esto quiere decir que el sistema amortiguó (limitó al mínimo) la modificación de $[\text{H}^+]$ o pH.

El sistema de amortiguamiento del AC representa una defensa importante contra los cambios del pH, puesto que existen grandes cantidades de este compuesto (su concentración plasmática es de 24 mmol/L). Dos de sus componentes también se encuentran bajo control fisiológico (el bicarbonato $[\text{HCO}_3^-]$ en los riñones, y el CO_2 en el sistema respiratorio).

Sin embargo, es importante reconocer que el sistema del AC no puede amortiguar los cambios que derivan de su propio comportamiento. Por ejemplo, el sistema no puede amortiguar las modificaciones de la presión parcial del dióxido de carbono en la sangre arterial (PaCO_2), ni tampoco las consecuencias de la pérdida de HCO_3^- a través de los riñones.

El amortiguador hemoglobina. La hemoglobina (Hb) es otro amortiguador importante. Enlaza o libera con facilidad iones H^+ , lo que depende del pH que existe en torno a ella. Los grupos amino (NH_2) de los residuos intermedios de histidina en su molécula determinan la mayor parte de su capacidad amortiguadora. Los cambios de la PaCO_2 y las modificaciones subsiguientes del pH son amortiguados por la Hb.

Compensación respiratoria ante los cambios del pH

Una modificación del pH causa modificación directa del disparo de los quimiorreceptores periféricos, y altera en forma indirecta la descarga de los quimiorreceptores centrales (véase capítulo 50). Así, si el organismo desarrolla acidosis (el pH se reduce), el incremento de la tasa de disparo de los quimiorreceptores genera elevación de la ventilación alveolar, y con ello se reduce la PaCO_2 . Esto, por supuesto, tiene como resultado la reducción de la síntesis de AC y con ella una producción menor de H^+ . Si el pH se vuelve demasiado alcalino, la frecuencia de disparo de los quimiorreceptores disminuye y la ventilación también lo hace. Las consecuencias son el incremento de la retención de CO_2 y una producción mayor de H^+ .

La respuesta respiratoria compensadora cuenta con dos limitaciones importantes. Primero, no puede corregir las modificaciones del pH que derivan de un trastorno prima-

rio del sistema respiratorio. Por ejemplo, un paciente con enfisema (véase capítulo 52) desarrolla hipercapnia por razones distintas. Esa PaCO_2 elevada produce una disminución significativa del pH, pero no es posible alguna compensación respiratoria porque el problema se origina en el sistema respiratorio. Segundo, la compensación respiratoria nunca puede restaurar por completo el pH hasta la normalidad (véase más adelante).

Modelos generales: homeostasis

La homeostasis siempre busca retornar un parámetro regulado hasta el nivel deseado. Sin embargo, por lo general no puede generar una compensación completa. La compensación respiratoria del trastorno ácido-base nunca puede, por sí misma, restaurar del todo el pH hasta su valor normal.

Los trastornos ácido-base que **no** son resultado de algún trastorno respiratorio se denominan metabólicos. Este concepto abarca de hecho dos tipos bastante diferentes de alteraciones: 1) problemas que se deben a la disfunción renal (es decir, no respiratorias), y 2) problemas que derivan de la producción o la pérdida metabólica de ácidos.

Control renal del bicarbonato

Al igual que el sistema respiratorio puede cambiar el pH al modificar la PaCO_2 , los riñones pueden alterarlo al ajustar la cantidad de iones HCO_3^- filtrados que reabsorben, así como la producción de moléculas nuevas de bicarbonato. Cuando un trastorno que no es renal modifica el pH, los riñones pueden compensar para retornar el pH hasta la normalidad. Por ejemplo, si un individuo desarrolla alcalosis respiratoria (la PaCO_2 desciende, y como resultado la cantidad de H^+ se reduce), los riñones limitan su reabsorción de HCO_3^- , lo que hace que el pH baje al tiempo que se secretan menos H^+ .

Curso cronológico de las respuestas ante las alteraciones del pH

El sistema amortiguador del AC reacciona en su totalidad en pocos minutos en el plasma, y con no más de 30 min de diferencia en el compartimento del líquido extracelular. La Hb amortiguadora completa su reacción en cuestión de minutos. La compensación respiratoria requiere hasta 12 h para lograr un efecto completo. La excreción renal de H^+ (para reabsorber bicarbonato y sintetizar moléculas nuevas del mismo) requiere más tiempo para alcanzar la actividad completa, incluso tres días. La disminución de la secreción de H^+ , que permite limitar la reabsorción de bicarbonato ("vaciamiento" de bicarbonato), es un poco más rápida.

Nomograma de Davenport

El estado ácido-base en todo el organismo y las distintas respuestas a sus desequilibrios pueden representarse por medios gráficos con el nomograma de Davenport. El nomograma se obtiene a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch, que describe en términos cuantitativos la reacción química de CO_2 y agua. La ecuación describe las relaciones posibles entre las concentraciones de CO_2 , H^+ y HCO_3^- .

$$\text{pH} = 6.1 + \log \left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{0.03 \text{ PaCO}_2} \right) \quad (63.1)$$

Es posible integrar una gráfica del HCO_3^- como función del pH (figura 63-1A). En esta gráfica se pueden registrar los valores normales de estos dos parámetros fisiológicos, el pH en 7.4 y el $[\text{HCO}_3^-]$ en 24 mmol/L. Si se resuelve entonces la ecuación de Henderson-Hasselbalch para el valor del $[\text{HCO}_3^-]$ con una PaCO_2 de 40 mm Hg y un pH de 7.4, se encuentra que el resultado es de 24 mmol/L (figura 63-1B). Si se mantiene la PaCO_2 constante en 40 mm Hg, se hacen ajustes progresivos de 0.1 unidades en el pH y se despeja para obtener el valor del $[\text{HCO}_3^-]$, se obtiene una serie de puntos que pueden conectarse con una línea curva (figura 63-1C) que se denomina isobara (presión idéntica) 40 de la PaCO_2 . Esta línea representa todas las combinaciones de pH y $[\text{HCO}_3^-]$ que pueden existir cuando la PaCO_2 es de 40 mm Hg. Si estos cálculos se repiten utilizando valores diferentes de PaCO_2 , puede registrarse toda una familia de isobaras (figura 63-1D).

También es posible representar la capacidad amortiguadora de la Hb en esa misma gráfica. Si se toma una muestra de sangre con una concentración de Hb de 15 g/L, es posible agregar en forma sistemática iones H^+ y determinar el valor del $[\text{HCO}_3^-]$ que resulta. Cuando estos puntos se grafican, se obtiene la línea de amortiguamiento de la Hb (figura 63-1E).

Respuestas a la acidosis respiratoria. Si se incrementa la PaCO_2 en un individuo y se cuantifican el pH y el $[\text{HCO}_3^-]$, es posible observar que el pH disminuye (se desarrolla acidosis) y el $[\text{HCO}_3^-]$ se incrementa. Estos cambios ocurren a lo largo de la línea de amortiguamiento de la Hb, puesto que son consecuencia del amortiguamiento que produce esa molécula ante la modificación de la producción de H^+ cuando la PaCO_2 aumenta.

Si se hace que la PaCO_2 se incremente hasta un valor de 80 mm Hg, el pH del sujeto, su $[\text{HCO}_3^-]$ y su PaCO_2 se desplazan desde el valor normal que representa el punto A de la figura 63-2 hasta el punto B. En tanto la PaCO_2 se mantenga en el valor de 80, nada se modifica.

Sin embargo, se sabe que los riñones responden para restaurar el pH hasta su nivel normal, ya que el trastorno de origen no deriva de un problema renal. Los riñones aumentan su reabsorción de HCO_3^- , y el resultado es que el $[\text{HCO}_3^-]_a$ se incrementa, y los H^+ se pierden en forma efectiva en la orina, con lo que se eleva el pH arterial. La PaCO_2 del sujeto permanece en 80 mm Hg porque el trastorno respiratorio primario

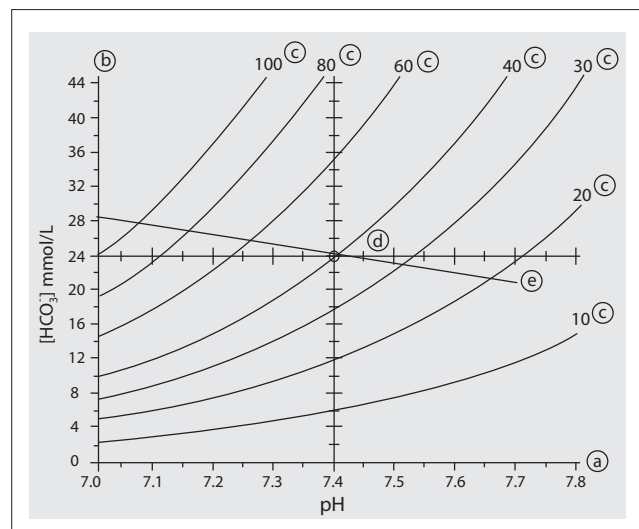


Figura 63-1. Nomograma de Davenport básico que muestra la relación que existe entre el pH (eje a), la $[\text{HCO}_3^-]$ (eje b) y la familia de isobaras de la PaCO_2 (líneas indicadas con la letra c). La línea d representa los valores normales de los tres parámetros. Se incluye la línea de amortiguación de la hemoglobina (e).

no se ha corregido (punto B, figura 63-2), pero el $[\text{HCO}_3^-]$ aumenta a lo largo de la isobara de 80 mm Hg. Esto produce un incremento discreto, pero significativo, del pH. Además, si la acidosis perdura tiempo suficiente, los riñones comienzan a producir moléculas nuevas adicionales de HCO_3^- , al utilizar el amoníaco como amortiguador para la captura de los iones H^+ que se secretan hacia la luz tubular. Esto impulsa al $[\text{HCO}_3^-]$ hasta un valor más alto en la isobara de 80 mm Hg (se pasa del punto B al C de la figura 63-2).

Sin embargo, existe un límite en cuanto a la cantidad de bicarbonato nuevo que los riñones pueden sintetizar. Este límite puede representarse en el nomograma de Davenport utilizando la línea de compensación renal máxima (CRM) (figura 63-2). En tanto el trastorno persista y la PaCO_2 siga siendo de 80 mm Hg, el sujeto se mantendrá en acidosis, no obstante en menor grado que lo que ocurriría si no existiera la compensación renal, y el bicarbonato se mantendrá alto (lo cual no importa puesto que en esencia es inerte en el organismo).

Respuestas a la alcalosis metabólica. Es posible analizar otro trastorno ácido-base, en esta ocasión uno que deriva del vómito y la pérdida de H^+ en él. Al inicio, el sistema respiratorio mantiene la PaCO_2 en el valor normal de 40 mm Hg. Sin embargo, el sujeto desarrolla alcalosis evidente (la "marea alcalina" no enfrenta la oposición de la absorción de H^+ , de los que se genera déficit; véase capítulo 68), y el pH y el $[\text{HCO}_3^-]$ se incrementan al tiempo que se observa un desplazamiento hacia arriba a lo largo de la isobara de 40 mm Hg (del punto A al B en la figura 63-3). Por supuesto, la modificación del pH disminuye la frecuencia de disparo de los quimiorreceptores periféricos (que responden a los cambios tanto de la PO_2 como del pH arteriales), y la ventilación disminuye, de manera que se incrementa la PCO_2 arterial (del punto B al C en la figura 63-3). Al tiempo que el CO_2 se acumula, el pH desciende (se producen más H^+) a lo largo de una trayectoria paralela a la línea de amortiguamiento de la Hb (porque la Hb libera H^+ ; es decir, se encuentra amortiguando el cambio que tuvo lugar). Esto implica que el pH va en disminución.

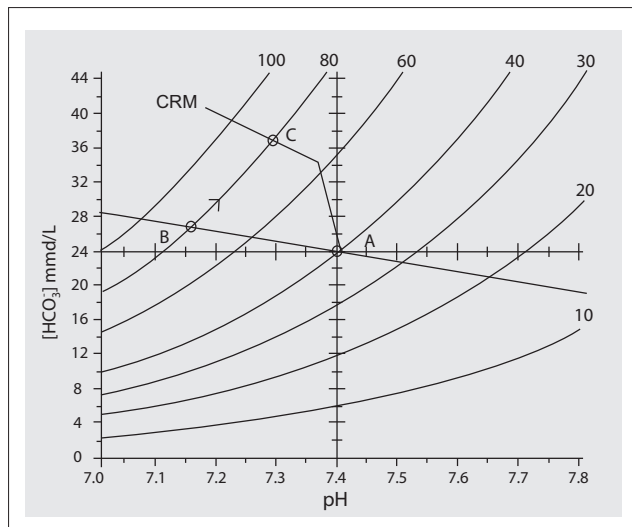


Figura 63-2. Respuesta a la acidosis respiratoria. La PaCO_2 se incrementa hasta un valor de 80 mm Hg a lo largo de la línea de amortiguamiento de la hemoglobina, desde el punto A hasta el B (trastorno primario). Los riñones incrementan su reabsorción de bicarbonato y generan moléculas nuevas del mismo. La $[\text{HCO}_3^-]$ se incrementa a lo largo de la isobara 80 —desde el punto B hasta el C) hasta que se alcanza la línea de compensación renal máxima (CRM), punto en el cual los riñones ya no pueden sintetizar más bicarbonato nuevo. El individuo sólo puede recuperar un pH normal (punto A) y el problema respiratorio se corrige y la PaCO_2 se reduce de nuevo hasta su valor normal.

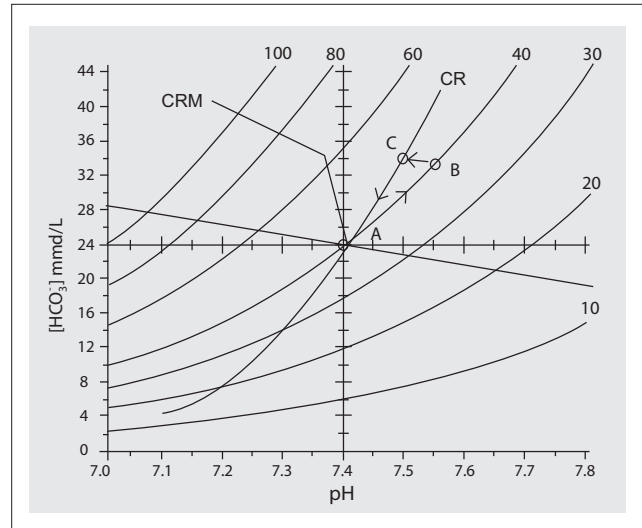


Figura 63-3. Respuesta a la alcalosis metabólica (de origen distinto al renal). La $[\text{HCO}_3^-]$ se incrementa hasta la isobara de los 40 mm Hg (punto A a B). Cuando se presenta la compensación respiratoria, la frecuencia de ventilación se reduce y la PCO_2 se incrementa hasta que se alcanza la línea de compensación respiratoria (CR) (punto B a C). Los riñones disminuyen entonces la reabsorción de bicarbonato (punto C a A), y el pH recupera la normalidad.

Esta compensación respiratoria (debe recordarse que en este caso el trastorno no es de tipo respiratorio) no permite restaurar el pH hasta su valor normal. ¿Hasta qué grado puede incrementar el pH? La respuesta compensatoria en este caso es la disminución de la ventilación y la retención del CO_2 (la PaCO_2 se incrementa). Sin embargo, este proceso no puede compensar por completo porque al tiempo que se reduce la frecuencia respiratoria, la PaCO_2 aumenta y estimula a los quimiorreceptores centrales para aumentar su frecuencia de disparo. Así, existen dos mecanismos encontrados, que actúan para modificar la ventilación en direcciones opuestas. La respuesta compensatoria máxima que es posible se representa a partir de la línea de compensación respiratoria (CR) que se observa en la figura 63-3. De esta forma, el pH del sujeto es más bajo que antes, pero no es normal. Los riñones reducen entonces su velocidad de reabsorción de HCO_3^- , con lo que disminuye la tasa de secreción de H^+ . Al tiempo que el $[\text{HCO}_3^-]$ desciende siguiendo la línea de CR, el pH recupera su valor normal (del punto C al A en la figura 63-3).

Modelos generales: equilibrio de fuerzas

El fenómeno de compensación respiratoria constituye con claridad un ejemplo en que el equilibrio entre dos impulsos en competencia (el control respiratorio que generan los quimiorreceptores centrales y periféricos) determina el cambio cuantitativo posible.

El nomograma de Davenport es un instrumento con el cual puede cavilarse en torno a los trastornos ácido-base simples (aislados).

Brecha aniónica

En cualquier muestra de plasma existe un estado de electro-neutralidad; contiene un número idéntico de cationes y aniones. Sin embargo, un resultado de laboratorio ordinario (véase el caso del reverendo Fisher) indica la concentracio-

nes de los cationes sodio (Na^+) y potasio (K^+), y de los aniones HCO_3^- y cloro (Cl^-). La suma de cationes menos la suma de aniones no es igual a cero. De hecho, suelen existir más cationes que aniones. Esta diferencia es la que se denomina **brecha aniónica**.

El valor normal de la brecha aniónica es de 12 ± 2 mEq/L. La albúmina plasmática genera hasta 80% de la brecha aniónica en circunstancias normales.

A pesar de esto resulta importante reconocer que en realidad en la sangre no existe esta brecha, que es, como ya se indicó, electroneutral. La brecha deriva del hecho de que existen muchos aniones que por lo general no se cuantifican y por tanto no se reportan. Ésos son los aniones "faltantes" que dan origen a la brecha.

Hay varios estados de desequilibrio ácido-base en los cuales se incrementa la brecha aniónica. Por ejemplo, en la cetoacidosis o la lactacidosis la concentración de cetonas o lactato se incrementa en gran medida, pero esas sustancias no se cuantifican. Así, las modificaciones de la brecha aniónica pueden resultar útiles para identificar en forma correcta un trastorno ácido-base.

La **brecha aniónica urinaria** constituye una vía indirecta para estimar la concentración de amonio en la orina (NH_4^+). Se obtiene a partir de la fórmula:

$$\text{Brecha aniónica urinaria} = \text{Na}^+ \text{ urinario} + \text{K}^+ \text{ urinario} - \text{Cl}^- \text{ urinario} \quad (63-2)$$

Se asume que los cationes principales en la orina son Na^+ , K^+ y NH_4^+ , en tanto el anión principal es el Cl^- , toda vez que la concentración urinaria de HCO_3^- es nula cuando el pH sanguíneo es mayor de 6.5. De ordinario, la brecha aniónica urinaria es negativa y corresponde a la concentración urinaria de NH_4^+ . Se vuelve nula si la producción renal de amonio es deficiente, y positiva en caso de bicarbonaturia.

Resumen

- El pH del organismo debe regularse para conservar la función de sus enzimas.
- Existen distintos retos para el control del pH, que deben tomarse en consideración.
- La primera línea de defensa contra la modificación del pH es el amortiguamiento químico, del cual el sistema del AC y Hb son los dos constituyentes extracelulares más importantes.
- El sistema respiratorio puede compensar, por lo menos de manera parcial, las modificaciones del pH que genera cualquier trastorno con origen distinto al respiratorio.
- Los riñones pueden compensar, en algunas ocasiones por completo y en otras sólo de forma parcial, las modificaciones del pH de origen distinto al renal.
- El nomograma de Davenport es un instrumento visual útil para el análisis de las respuestas de los trastornos ácido-base.

Aplicación del conocimiento

63.1. Si la insuficiencia renal del reverendo Fisher hubiera persistido más tiempo, habría desarrollado acidosis metabólica (renal) franca. ¿Qué respuestas compensatorias se hubieran puesto en marcha para restituir el pH hasta la normalidad?

64 Síndromes renales

Tipos de síndromes renales

Síndrome nefrítico

El síndrome nefrítico se caracteriza por hematuria, cilindros eritrocitarios en la orina, proteinuria moderada, edema, hipertensión, y en ocasiones, oliguria. El síndrome nefrítico se debe al daño inmunológico a la membrana basal glomerular. La causa que da origen a este daño se desconoce en su mayoría, excepto en el caso de la glomerulonefritis postestreptocócica aguda, que ocurre tras una infección por estreptococo β -hemolítico del grupo A. Se debe a una reacción cruzada entre los anticuerpos contra el estreptococo y la membrana basal glomerular.

El síndrome nefrítico tiene tres variantes, que difieren en cuanto a su forma de inicio y evolución clínica. La glomerulonefritis aguda (GNA) se diagnostica por su inicio abrupto y porque no se debe a una exacerbación aguda de alguna patología preexistente. La GNA es en casi todos los casos reversible y autolimitada. Es menos frecuente que evolucione a glomerulonefritis con progresión rápida (GNPR), glomerulonefritis crónica (GNC) o síndrome nefrítico. La GNPR se diagnostica cuando existen síntomas de deterioro en poco tiempo, que inducen insuficiencia renal crónica en cuestión de semanas o meses. La GNC se diagnostica cuando los síntomas persisten y evolucionan a lo largo de años o decenios, para inducir insuficiencia renal crónica.

Los cuadros que se mencionan constituyen síndromes clínicos y no deben confundirse con los procesos patológicos en sí (glomerulopatías), cuyos nombres derivan de los cambios patológicos en los glomérulos. Por ejemplo, la variante más frecuente de glomerulopatía relacionada con la GNA, en especial con la glomerulonefritis postestreptocócica aguda, es la glomerulonefritis endocapilar difusa. La variante más común de glomerulopatía que se relaciona con la GNPR es la glomerulonefritis en medias lunas. Las glomerulopatías que se vinculan con la GNC no pueden precisarse, excepto en sus fases tempranas. En las fases tardías de la GNC todos los estudios patológicos muestran hallazgos similares, puesto que los glomérulos se hialinizan.

Síndrome nefrótico

El síndrome nefrótico se diagnostica cuando la proteinuria excede 4 g/día. Las diferencias entre el síndrome nefrítico y el nefrótico se resumen en el cuadro 64-1. La mayor parte de los casos de síndrome nefrótico tiene origen inmunológico, y es de causa desconocida. La glomerulopatía (GN) que se vincula con más frecuencia con el síndrome nefrótico se conoce como GN de cambios mínimos o nefrosis lipoidea. Algunos casos de síndrome nefrótico son de etiología conocida, como aquéllos por diabetes mellitus, amiloidosis, exposición a alérgenos (p. ej., picadura de abejas) y toxinas (p. ej., mercurio), infecciones y uso de fármacos.

El síndrome nefrótico se caracteriza por hipoalbuminemia (secundaria a proteinuria intensa), edema (por efecto de la disminución de la presión oncótica del plasma debida a la hipoalbuminemia), hiperlipidemia (quizá como consecuencia de la disminución de la presión oncótica del plasma, que estimula la síntesis hepática de lipoproteínas), anemia hipocrómica microcítica (por la pérdida urinaria de transferrina), aumento de la tenden-

Cuadro 64-1 Diferencias entre los síndromes nefrítico y nefrótico

	Síndrome nefrítico	Síndrome nefrótico
Proteinuria	Intensa	Moderada.
Albúmina plasmática	Reducción intensa	Reducción leve
Hematuria	Ausente o trazas	Intensa
Presión arterial	Normal o baja	Alta
Edema	Intenso	Moderado
Volumen urinario	Normal o bajo	Bajo
Lípidos plasmáticos	Elevación intensa	Elevación mínima

cia a la trombosis (en especial en las venas renales (por la pérdida urinaria de antitrombina III), deficiencia de vitamina D (por la pérdida de la proteína de unión al colecalciferol en la orina), anomalías de la función tiroidea (por pérdida urinaria de la globulina de unión específica) y susceptibilidad a las infecciones (por la pérdida urinaria de inmunoglobulina G [IgG]).

Defectos del transporte tubular

La **glucosuria renal** es un trastorno autosómico recesivo en el cual existe alteración de la reabsorción de glucosa a partir de los túbulos. El resultado es que se presenta glucosuria en presencia de valores normales de glucemia, y el umbral renal de glucosa cuantificado es bajo. La glucosuria renal es de dos tipos: el tipo A se caracteriza por un transporte máximo de glucosa (TmG) bajo, en tanto el tipo B se caracteriza por aumento de la discordancia (figura 64-1).

La **acidosis tubular renal** es una condición en la cual se presenta acidosis sistémica, que puede deberse ya sea a una secreción inadecuada de iones hidrógeno (H^+) en los túbulos, o por una difusión retrógrada excesiva (hacia la sangre) del H^+ que se secreta hacia la luz (véase la prueba de infusión de sulfato de sodio, capítulo 62). La secreción anómala de H^+ limita el reclamo del bicarbonato. Así, se presenta un aumento compensatorio de la reabsorción del cloro (Cl^-), que acompaña a la reabsorción de sodio (Na^+). De esta manera, la acidosis es hiperclorémica y la brecha aniónica es normal.

En la **diabetes insípida nefrogénica**, los túbulos responden en forma deficiente a la ADH circulante, lo que genera poliuria.

El **síndrome de Fanconi** deriva de un defecto del transporte de varios iones (Na^+ , K^+ , bicarbonato [HCO_3^-], calcio [Ca^{2+}] y fosfato [PO_4^{3-}]) y de algunas sustancias orgánicas (glucosa, ácido úrico, proteínas y aminoácidos) en el túbulo proximal. Suele constituir un trastorno autosómico recesivo.

Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda (IRA) se define como una alteración abrupta, pero reversible, de la función renal, que siempre se relaciona con aumento del nitrógeno de urea en sangre (BUN) y de la creatinina sérica, que por lo general se asocia a oliguria.

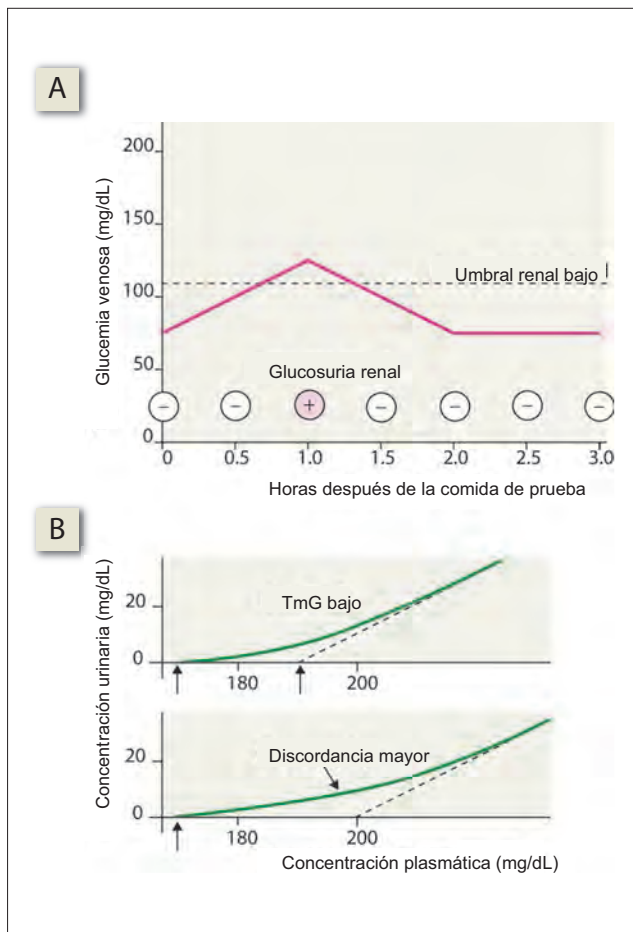


Figura 64-1. A) Gráfica de la prueba de tolerancia a la glucosa en un paciente con glucosuria renal, cuya causa pudiera ser B) un transporte máximo de glucosa (TmG) bajo o una discordancia mayor.

En un sentido amplio, la insuficiencia renal aguda incluye la azoemia prerrenal, insuficiencia renal intrínseca y azoemia posrenal. En la azoemia prerrenal existe una perfusión renal inadecuada, que da origen a la acumulación de los productos de desecho nitrogenado en la sangre, pero sin que exista necrosis isquémica de los túbulos renales. La insuficiencia renal intrínseca se debe a alguna patología en los riñones, con más frecuencia la necrosis tubular aguda (véase más adelante). Entre otras causas se encuentra la GNPR. En la azoemia posrenal la obstrucción al flujo de la orina produce disfunción de los riñones, y azoemia.

En un sentido más restringido, la IRA se utiliza como sinónimo de necrosis tubular aguda, que es su etiología más frecuente.

En términos clínicos, la **necrosis tubular aguda** pasa por las fases que se describen a continuación. La fase inicial (fase de inicio) dura alrededor de ~36 h. Los signos relacionados con la causa subyacente, por ejemplo, el choque o alguna toxina, son prominentes durante esta fase. La fase de mantenimiento (fase oligúrica) dura hasta tres semanas. Se caracteriza por oliguria, con gasto urinario menor de 400 mL/día (la anuria es infrecuente), sobrecarga de sales y agua con hiponatremia dilucional, hiperpotasemia, uremia y acidosis. La fase de recuperación (fase diurética) se caracteriza por poliuria y natriuresis, hipopotasemia y disminución de BUN.

La base del tratamiento, además del manejo de la causa subyacente, es superar la fase de oliguria para permitir una recuperación espontánea. Pudiera requerirse hemodiálisis durante el periodo de crisis. Sin embargo, en su mayor parte el tratamiento comprende 1) la restricción del ingreso de líquidos para que corresponda al gasto urinario y la eliminación de electrolitos en los líquidos que se administran, y 2) la restricción de las proteínas en la dieta para reducir la carga que reciben los riñones, al tiempo que se permite un consumo abundante de carbohidratos y grasas para la producción de energía.

Insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica (IRC) se define como la disfunción renal con evolución lenta que se relaciona con disminución de la masa renal funcional. La pérdida de la masa renal funcional tiene dos efectos importantes: la limitación de la excreción y la disminución de la biosíntesis. La disminución de la capacidad de excreción trae consigo características clínicas como la azoemia, el desequilibrio hídrico con o sin hipertensión, hiperpotasemia y acidosis metabólica. La reducción de la capacidad de biosíntesis induce anemia normocítica normocrómica (por la disminución de la secreción de eritropoyetina) y osteodistrofia renal (por efecto de la limitación de la activación de la vitamina D). El tratamiento de la IRC incluye la hemodiálisis y trasplante renal.

Los iones y metabolitos a los que afectan la disminución de la capacidad de excreción renal pueden clasificarse en tres grupos. 1) Sustancias como la creatinina y la urea dependen en gran medida de la filtración glomerular para poder eliminarse en la orina. Así, al tiempo que cae la tasa de filtración glomerular (TFG), las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina se elevan en forma progresiva y constituyen indicadores útiles del compromiso de aquella. Incluso si existe disfunción, las concentraciones plasmáticas de creatinina y urea no empiezan a elevarse si no hasta que la TFG es inferior a ~30% de la normal. 2) Las sustancias como PO_4^{3-} , K^+ , H^+ y uratos se excretan en la orina por lo menos en parte mediante secreción tubular. Así, las concentraciones plasmáticas de esta sustancia se incrementan sólo una vez que la TFG alcanza niveles muy bajos. 3) La concentración plasmática de sustancias como Na^+ y Cl^- no muestra cambio alguno incluso cuando la TFG se reduce hasta niveles muy bajos. La excreción urinaria neta de estos iones no se modifica, por efecto de la compensación que permiten las nefronas sobrevivientes.

Los **desequilibrios hidroelectrolíticos** que se relacionan con la IRC derivan en gran medida de la reducción de la masa total de nefronas. Al disminuir esta última, también lo hace la TFG y, con ella, la fracción de filtración, puesto que el flujo sanguíneo renal no decrece en la misma proporción que la TFG. La TFG en cada nefrona sobreviviente (TFG de nefrona única) se incrementa; así, existe un flujo rápido de líquido tubular en estas nefronas, que reduce la absorción tubular de agua. De esta manera, no obstante la reducción de la TFG, el volumen urinario que se excreta puede de hecho aumentar, lo que da lugar a la poliuria. Otra consecuencia del flujo tubular rápido es que la composición del líquido tubular se modifica en menor grado tras la reabsorción tubular de líquidos y electrolitos. Así, la osmolaridad urinaria se limita a un intervalo estrecho de 250 a 350 mOsm/L (gravedad específica, ~1.008). La excreción de orina con osmolaridad en este intervalo estrecho se denomina **isostenuria**.

Las nefronas que sobreviven también desarrollan natriuresis compensatoria por dos razones: 1) la presión hidrostática en los capilares peritubulares se eleva por efecto de la

hipertensión arterial que suele existir en la IRC. 2) La presión oncótica en los capilares peritubulares se reduce, ante la disminución de la fracción de filtración y por la hipoalbuminemia que suele desarrollarse en la IRC. Como consecuencia de la natriuresis compensatoria, la concentración total de Na^+ se mantiene sin cambios en la IRC.

La natriuresis se exagera un tanto en ciertas variantes de IRC que se relacionan con nefropatías perdedoras de sal. En estas nefropatías, la médula renal (que contiene la mayor parte de los túbulos) se afecta en mayor grado que la corteza (que aloja la mayor parte de los glomérulos). Así, la TFG casi no se afecta, pero la reabsorción de Na^+ se compromete en gran medida, lo que desencadena natriuresis.

Acidosis. La pérdida de la masa renal trae consigo una reducción de la producción de amoníaco, que es la fuente principal de amortiguadores urinarios. La disminución de los amortiguadores urinarios de amoníaco en los túbulos limita la síntesis de HCO_3^- nuevo y desencadena acidosis. Puesto que la concentración de Na^+ no se modifica en la IRC, tampoco debe hacerlo la concentración total de aniones. Sin embargo, puesto que la concentración de HCO_3^- en el plasma disminuye, otros aniones deben incrementarse en ese fluido. En la IRC avanzada, la caída de la concentración plasmática de HCO_3^- se compensa por medio de un incremento de los sulfatos y los fosfatos, que se retienen en grandes cantidades. Así, se desarrolla una brecha aniónica amplia. En la IRC menos grave, la caída de las concentraciones plasmáticas de HCO_3^- se compensa por medio de la intensificación de la reabsorción del Cl^- , y la brecha aniónica sigue siendo normal.

Equilibrio de potasio. La concentración plasmática de K^+ se mantiene en buena medida en la IRC. Se esperaría que una disminución de la masa renal limitara la secreción tubular de K^+ . Sin embargo, existe un incremento compensatorio de la secreción de K^+ en los túbulos distales, por tres razones: 1) el flujo rápido del líquido tubular mantiene una concentración baja de K^+ en el túbulo. Esto facilita la secreción tubular de K^+ . 2) La presencia de altas cantidades de sulfatos y fosfatos en el líquido tubular incrementa la carga negativa en la luz, lo que favorece la secreción de potasio. 3) Cualquier incremento de la concentración plasmática de K^+ aumenta la secreción de aldosterona. La aldosterona favorece la secreción tubular de K^+ .

Metabolitos tóxicos. Si bien en la IRC resulta característica una alta concentración de urea en la sangre, esta sustancia más bien carece de toxicidad. Sin embargo, induce anorexia, náuseas, vómito e hipo, que a su vez contribuyen a la desnutrición proteicoenergética que se observa en la IRC. Las sustancias que en realidad causan toxicidad son los productos de las proteínas, aminoácidos y el catabolismo de los ácidos nucleicos. La tendencia a la hemorragia que es propia de la IRC deriva en especial del ácido guanidinosuccínico, que interfiere con la activación del factor III de las plaquetas.

Desequilibrio de calcio y fosfato. La concentración de Ca^{2+} disminuye por dos razones. 1) De forma habitual el riñón es un punto central para la activación de la vitamina D (véase capítulo 78). La pérdida de la masa renal se relaciona con reducción de los niveles circulantes de calcitriol y una limitación secundaria de la absorción de Ca^{2+} a partir del tubo digestivo. 2) La disminución de la TFG también desencadena una secreción menor de PO_4^{3-} , y con ello induce hiperfosfatemia leve. El aumento de la concentración plasmática de PO_4^{3-} produce una disminución recíproca de las concentraciones de Ca^{2+} ionizado en el plasma, por efecto del depósito de fosfato tricálcico [$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$] en el hueso y otros tejidos. La hipocalcemia estimula la secreción de la hormona paratiroidea hasta altos niveles, lo que trae consigo los cambios que se describen a continuación.

Cambios óseos. La IRC produce hipocalcemia e hiperfosfatemia, que inducen dos tipos de cambios patológicos: la osteodistrofia renal y la calcificación heterotópica (véase capítulo 78, química ósea). La osteodistrofia renal es el nombre genérico que se asigna a los cambios óseos que se relacionan en forma característica con la IRC. Se debe a la hormona paratiroidea, cuya secreción presenta elevación persistente en la IRC por efecto de la disminución del Ca^{2+} en el plasma. La osteodistrofia renal puede manifestarse como osteomalacia o raquitismo, osteitis fibrosa quística u osteoesclerosis (véase capítulo 78; trastornos óseos).

Diálisis

Diálisis es un término de química física. Es el proceso de separación de coloides y cristaloides en una solución compleja. En medicina clínica, hace referencia al proceso por el cual parte de los cristaloides y otros productos tóxicos de desecho que se acumulan en exceso en la sangre por la insuficiencia renal se extraen del plasma, en tanto se retienen coloides como las proteínas plasmáticas y los elementos celulares.

La hemodiálisis se logra al interponer una membrana semipermeable entre la sangre del paciente y el líquido de diálisis, una solución electrolítica con composición similar a la del plasma normal. Al tiempo que la sangre logra el equilibrio con el líquido de diálisis, adquiere una composición cristaloides similar al mismo. Al modificar la composición del líquido de diálisis es posible manipular la composición del plasma según lo desee el médico.

En la diálisis peritoneal, el líquido de diálisis se inyecta en la cavidad peritoneal y se permite que se equilibre con la sangre por mediación de la membrana peritoneal, que en este caso actúa como membrana dialítica.

La diálisis implica el transporte tanto de solutos como de agua. Así, al modificar en forma apropiada la composición coloidal del líquido de diálisis, también es posible utilizar el procedimiento para extraer agua adicional del organismo. Los conceptos de depuración osmótica, depuración de agua libre y depuración de sustancias específicas pueden aplicarse también a la diálisis, con el objetivo de cuantificar su efectividad.

Resumen

- Los síndromes renales pueden clasificarse en aquéllos que se deben al daño del glomérulo (síndromes nefrótico y nefrítico) y los secundarios al daño de los túbulos (proximales o distales).
- La insuficiencia renal aguda y crónica difieren en cuanto a su velocidad de inicio y el grado de disfunción que determinan. En ambos casos hay disminución de la capacidad de excreción y aumento de las concentraciones plasmáticas de distintos solutos.

Aplicación del conocimiento

64,1. ¿Cuál es el valor de la brecha aniónica del reverendo Fisher? ¿Es normal? ¿Cómo podría explicar la existencia del valor que calculó?

65 Vejiga urinaria y micción

Vejiga urinaria

La vejiga urinaria almacena la orina a presión baja. La pared de la vejiga cuenta con una capa serosa, una muscular y una mucosa. La capa mucosa está constituida por el músculo detrusor, y cuenta con láminas interna, media e interna de fibras de músculo liso. Las células de músculo liso de la vejiga son del tipo de unidad única, en que las células adyacentes presentan acoplamiento eléctrico. El resultado es que la estimulación de la vejiga durante la micción permite una contracción casi sincrónica de toda la estructura.

Modelos generales: elasticidad

La vejiga es una estructura cuyas propiedades elásticas le permiten almacenar volúmenes altos de orina, con sólo una presión baja sobre sus paredes.

El epitelio de la **membrana mucosa** es de la variedad transicional. La pared de la vejiga carece de pared muscular de la mucosa. El epitelio de células transicionales se distiende al tiempo que lo hace la vejiga, lo que impide la pérdida de líquidos y electrolitos, y secreta una barrera de glucosaminoglucanos que previene la adherencia bacteriana.

Esfínteres urinarios

Existen dos esfínteres urinarios que impiden el vaciamiento de la vejiga al tiempo que se llena: el **esfínter interno**, que está constituido por músculo liso, y el **esfínter externo**, que está formado por músculo esquelético (figura 65-1 y cuadro 65-1).

El **esfínter interno** corresponde sólo a la pared de la vejiga al tiempo que se estrecha para llegar a la uretra. La con-

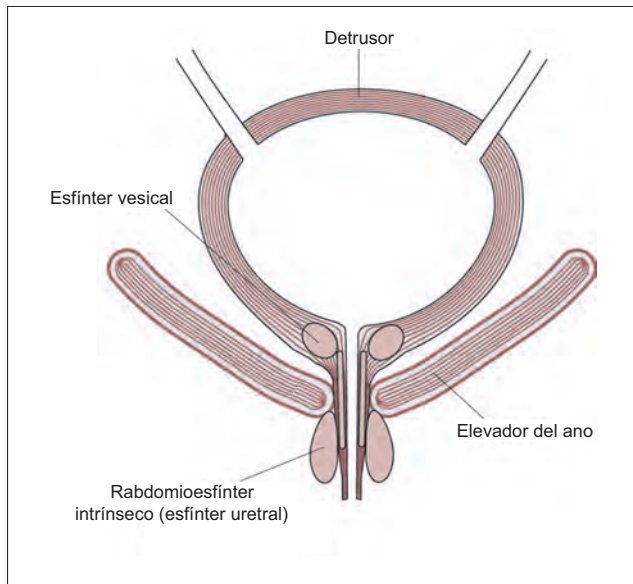


Figura 65-1. Esfínteres urinarios.

Cuadro 65-1 Comparación de los esfínteres urinarios

Esfínter urinario	Función
Esfínter vesical	Impide la eyaculación retrógrada
Esfínter uretral	Determinante principal de la continencia tónica

tracción del músculo liso en esta región de la pared vesical cierra su vía de salida e impide que la orina ingrese a la uretra.

El **esfínter externo** es un músculo estriado que circunda a la uretra, en el sitio en que se une a la vejiga.

Inervación sensitiva de las vías urinarias

Las aferentes sensitivas que derivan de la pared vesical llegan a la médula espinal (T10 a L2) a través del nervio pélvico espláncnico (*nervi erigentes*) y el plexo hipogástrico (figura 65-2A). Las aferentes sensitivas que derivan de la

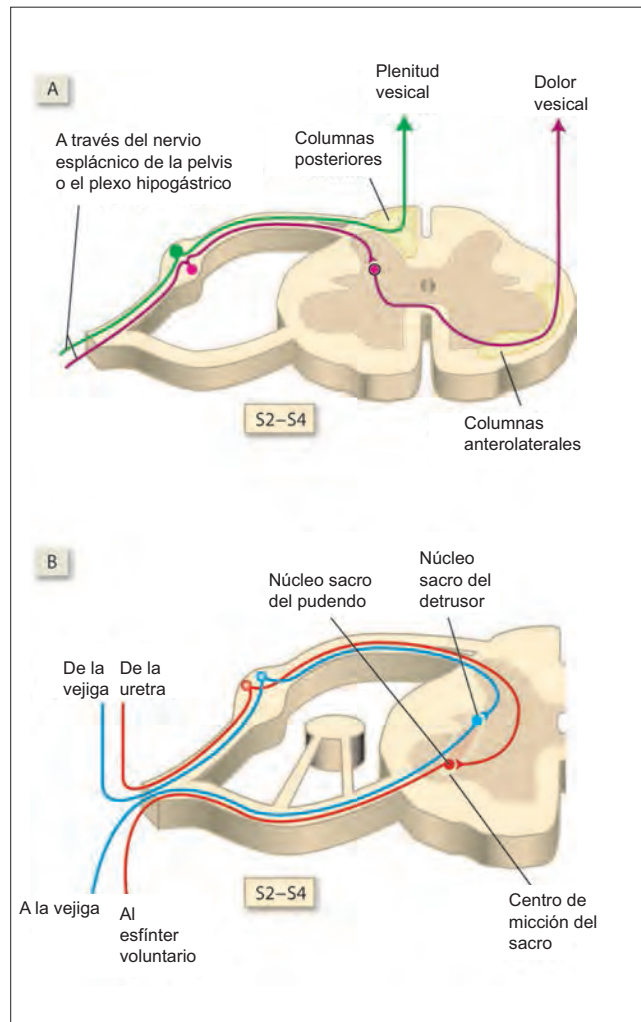


Figura 65-2. A) Vía aferente de las sensaciones vesicales concientes. B) Arco reflejo de la micción.

uretra viajan hacia la médula espinal a través de nervio pudendo.

La sensación de distensión vesical deriva de los receptores de estiramiento que se ubican en las paredes de la vejiga. La sensación de micción inminente que se relaciona con el llenado máximo de la vejiga se origina en el músculo estriado periuretral. Estas sensaciones ascienden dentro de las columnas dorsales de la médula espinal, para llegar a los centros de la micción pontino y suprapontino.

Las fibras de dolor que provienen de la vejiga ascienden por las columnas anterolaterales de la médula espinal. El dolor vesical se alivia de esa forma al seccionar las columnas anterolaterales citadas. Después de la cordotomía anterolateral, el paciente sigue teniendo conciencia del llenado vesical y del deseo de orinar.

Inervación motora de las vías urinarias

La **inervación simpática** de la vejiga se origina en el cuerno gris intermediolateral de la médula espinal, en los segmentos T10 a L2. Las fibras viajan a través del nervio hipogástrico, hasta la vejiga y uretra. Las fibras simpáticas producen inhibición del detrusor y esfínter interno, pero causan estimulación en el esfínter externo.

La **inervación parasimpática** se origina a partir del núcleo sacro del detrusor, que se ubica en el cuerno gris intermediolateral de la médula espinal sacra (S2 a S4). El núcleo está constituido por la somitas de las neuronas parasimpáticas preganglionares. Las aferentes parasimpáticas del núcleo sacro del detrusor dejan la médula espinal a través de la raíz ventral, viajan por el nervio pélvico espláncnico, y establecen un relevo en los ganglios que se encuentran cerca o dentro de la vejiga y uretra. Las fibras posganglionares inervan los músculos de esos dos órganos. Las fibras parasimpáticas producen activación del músculo detrusor y del esfínter interno, al tiempo que inhiben al esfínter externo.

Inervación motora somática. Los nervios motores somáticos se originan a partir del **núcleo sacro del pudendo**, que también se conoce como núcleo de Onuf, y se ubica en el cuerno ventral del segmento S2 de la médula espinal. Llegan al esfínter externo a través de la rama perineal del nervio pudendo (S2 a S4), así como a través del plexo hipogástrico inferior y el nervio pélvico espláncnico.

El control eferente de la vejiga se resume en el cuadro 65-2.

Modelos generales: comunicaciones

El control del vaciamiento vesical se logra mediante señales nerviosas (comunicaciones entre células), tanto del sistema nervioso autónomo (“involuntario”) como del sistema motor somático (“voluntario”).

Centros de la micción

El **centro sacro de la micción** (S2 a S4) es el centro espinal para el reflejo de la micción (figura 65-2B). Está conformado por el núcleo sacro del detrusor y el núcleo sacro del pudendo. Los impulsos aferentes que derivan del detrusor y la uretra llegan al **centro sacro de la micción** (CSM) a través de la raíz dorsal de la médula sacra. En el CSM, las aferentes estimulan al **núcleo sacro del detrusor**, e inducen la contracción de ese músculo. También inhiben al **núcleo sacro del pudendo**, con lo que relajan los esfínteres musculares interno y externo.

El **centro pontino de la micción** (que también se llama centro de Barrington) corresponde al núcleo cerúleo en la porción rostral del puente (figura 65-3). Las neuronas que derivan del centro pontino de la micción (CPM) descienden dentro de los tractos reticulospinales y ejercen control sobre el CSM y la vía de salida simpática toracolumbar. El CPM coordina la actividad de la vejiga y el esfínter urinario, y retransmite los impulsos que provienen de los centros suprapontinos. Cualquier lesión que afecte al CPM o a sus vías descendentes hacia el CSM produce disinergia detrusor-esfínter –pérdida de la coordinación entre la vejiga y el mecanismo del esfínter distal. La falta de transmisión de los impulsos suprapontinos tiene como consecuencias la disminución de la capacidad de almacenamiento y el vaciamiento incompleto.

La **corteza cerebral** cuenta con un área motora para el detrusor, que se ubica en la cara medial del lóbulo frontal (giro frontal superior). El área límbica de la corteza cerebral (giro anterior del cíngulo y rodilla anterior del cuerpo calloso) estimula al CSM. Constituye la base anatómica de los efectos que ejercen las emociones sobre la micción.

Los **ganglios basales** inhiben al CSM, y por tanto también la actividad del músculo detrusor.

Reflejo de micción

Al tiempo que la vejiga se llena poco a poco, sus paredes se estiran y la tensión en ellas se incrementa. La estimulación de los receptores de estiramiento desencadena aumento del disparo de los nervios sensitivos, cuyos impulsos se dirigen hacia la médula espinal y estimulan a las fibras parasimpáticas. Esto aumenta la estimulación parasimpática de la vejiga y eleva aún más la presión.

Sin embargo, una vez que termina la infancia, la eliminación de la orina, el vaciamiento de la vejiga, se encuentra bajo control conciente. Las señales descendentes inhibitorias que derivan del cerebro inhiben al esfínter externo y se oponen al vaciamiento vesical. La vejiga se relaja entonces, y la tensión en sus paredes disminuye, al tiempo que continúa llenándose con la orina que llega a ella a través de los ureteres. Con cada “ciclo” de llenado y relajación, la tensión en la pared vesical se incrementa aún más; en cierto momento el reflejo ya no puede inhibirse en forma voluntaria y se presenta el vaciamiento vesical.

Cuadro 65-2 Controles nerviosos eferentes de la vejiga

Inervación	Origen	Vía de distribución	Estructura que contrae	Estructura que relaja
Fibras simpáticas	Cuerno gris intermediolateral de la médula espinal (T10 a L2)	Plexo hipogástrico	Esfínter vesical	Detrusor
Fibras parasimpáticas	Núcleo sacro del detrusor (S2 a S4)	Nervio pélvico espláncnico	Detrusor	Esfínter vesical
Fibras somáticas	Núcleo sacro del pudendo (S2 a S4)	Plexo hipogástrico y nervio pélvico espláncnico	Esfínteres de músculo esquelético	

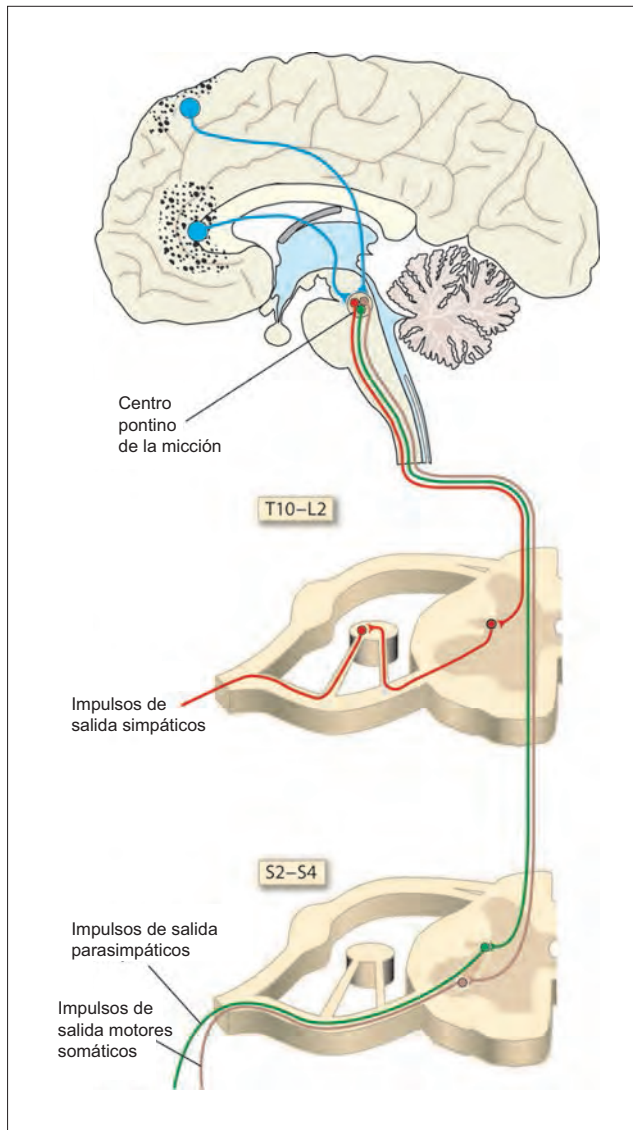


Figura 65-3. Centros supraespinales de control de la micción.

Inicio de la micción

La experiencia común indica que la micción es una acción voluntaria. Aún así, en ciertas situaciones el inicio voluntario de la micción puede dificultarse, por ejemplo cuando la vejiga no está llena o, en algunas personas, si existe conciencia de estar siendo observadas durante el acto. De esta manera la micción no es del todo voluntaria, y depende de ciertos reflejos involuntarios.

La micción puede iniciarse en forma voluntaria mediante la relajación del diafragma pélvico y del esfínter uretral externo. La relajación del diafragma pélvico reduce el soporte que recibe la vejiga en su cara inferior, lo que permite que baje por su propio peso. Este desplazamiento abre el cuello de la vejiga. Al tiempo que esta estructura se abre, la orina fluye hacia la uretra a través de los esfínteres externos relajados. La presencia de orina en la uretra desencadena una contracción refleja del detrusor, que obliga a una cantidad mayor de orina a pasar hacia la uretra. Esto establece un ciclo de retroalimentación positiva, que termina con el vaciamiento completo de la vejiga.

Vejiga neurogénica

La **vejiga neurogénica flácida** deriva de una pérdida de las fibras aferentes de la vejiga. En ausencia del reflejo de micción, la vejiga se mantiene flácida y se llena en exceso, hasta que la orina comienza a fugarse (incontinencia por rebosamiento). La vejiga siempre se mantiene llena y el volumen residual urinario es alto, no obstante la presión intravesical permanece baja. Por efecto del rebosamiento, la pared vesical se adelgaza y distiende.

La **vejiga neurogénica hipertrófica arrefléxica** se desarrolla cuando existe daño tanto en las aferentes como en las eferentes vesicales. En otras palabras, ocurre en una vejiga que carece de control central (autónoma). Debido a la abolición del reflejo de la micción, la carencia de control central genera al inicio el desarrollo de una vejiga neurogénica flácida, con incontinencia por rebosamiento, como lo que ocurre en el caso de la pérdida de las aferentes vesicales. En forma subsecuente, el detrusor desarrolla hipersensibilidad por desnervación, lo que tiene como consecuencia el desarrollo de una vejiga pequeña, hipertrófica y arrefléxica. Dada la distensibilidad limitada de la vejiga, su llenado se relaciona con un incremento agudo de la presión intravesical, con incontinencia secundaria. La vejiga nunca se vacía en forma refleja y siempre permanece llena. El volumen de orina residual es bajo.

La **vejiga neurogénica espástica** se observa cuando el CSM queda aislado del cerebro por efecto de alguna lesión de la médula espinal por arriba de los segmentos sacros. De **inmediato tras la lesión** se abole el reflejo de micción, lo cual lleva al desarrollo de una vejiga neurogénica flácida y de sus características generales, como la incontinencia por rebosamiento. En las **fases iniciales de la recuperación** se restablece la excitabilidad refleja del músculo estriado de los esfínteres. La incontinencia desaparece y se presenta retención urinaria. En las **fases tardías de la recuperación** retorna la excitabilidad refleja del músculo liso, y la capacidad vesical se reduce. En ausencia de inhibición supraespinal, el reflejo de micción se exagera y desencadena espasticidad. El reflejo de micción se desencadena cada vez que la vejiga se distiende, y esto genera incontinencia. La espasticidad del esfínter y la disinergia detrusor-esfínter inducen hipertrofia del detrusor y presiones de vaciamiento elevadas (es decir, la presión intravesical a la cual se inicia el vaciamiento). Algunos pacientes desarrollan capacidad para vaciar la vejiga en forma refleja mediante el uso de técnicas desencadenantes, como golpear con suavidad o rascar la región del pubis o los genitales externos (cuadro 65-3).

La **disreflexia autonómica** ocurre en pacientes con lesiones de la médula espinal que se ubican por arriba del nivel de la vía de salida simpática –por encima de T1. En estos pacientes los impulsos aferentes hacia la médula espinal sacra pueden desencadenar diversas respuestas mediadas por la vía simpática, que incluyen hipertensión, cefalea, piloerección y sudoración. Este fenómeno se conoce como **disreflexia autonómica**. Los estímulos desencadenantes pueden ser de origen visceral (sobredistensión intestinal o vesical, erección peniana) o somático (espasmo en las extre-

Cuadro 65-3. Comparación de los tipos de vejiga neurogénica

Trastorno vesical	Reflejos	Rebosamiento	Tamaño de la vejiga
Flácida	Ausentes	Presente	Grande
Hipertrófica arrefléxica	Ausentes	Presente	Pequeña
Espástica	Exagerados	Ausente	Pequeña

midades inferiores, inserción de sonda, dilatación del esfínter uretral externo, eyaculación). Su tratamiento incluye el sondeo vesical (para alivio inmediato), la esfinterotomía y la desafrentación de la vejiga.

Cistomanometría

La cistomanometría es una entre varias pruebas que constituyen los llamados **estudios urodinámicos**, que registra la actividad de la vejiga urinaria y del esfínter uretral, y la tasa de flujo urinario. Los estudios urodinámicos que se relacionan con la función de la vejiga son la cistomanometría y los estudios radiológicos como la fluoroscopia. Esta última se realiza con poca frecuencia. Existen dos métodos para llevar a cabo la cistomanometría: la cistomanometría miccional y la estática.

La **cistomanometría miccional** permite un llenado urinario fisiológico de la vejiga. La presión intravesical se registra a través de una sonda uretral, a partir del momento en que la vejiga del paciente se encuentra vacía, y hasta que se llena. En ese momento se solicita al paciente que orine. La desventaja de este método es que el volumen vesical se infiere a partir de la cantidad de orina que se emite, y se asume que no existe orina residual.

En la **cistomanometría estática** la vejiga se llena en forma progresiva con agua, que se infunde por medio de una sonda uretral, y se registra la presión intravesical ya sea a través de la misma sonda o utilizando una cánula suprapúbica. Este método permite una determinación precisa del volumen vesical y la presión con cada nivel de llenado. La desventaja de esta técnica es que el líquido se introduce a mayor velocidad que la que caracteriza en forma natural a la orina, lo cual pudiera modificar la función vesical.

En ambos métodos la presión que se registra a partir de la vejiga es de hecho la suma de las presiones intraabdominal e intravesical. Así, la presión verdadera del detrusor corresponde a la presión intravesical menos la presión intraabdominal. La presión intraabdominal se registra de manera simultánea mediante una sonda con balón pequeña que se inserta en un punto alto del recto, y se conecta a un transductor independiente. Sin embargo, en la práctica clínica suele ser suficiente registrar el momento en que un paciente realiza algún esfuerzo (mediante la observación de las

contracciones abdominales), y tomarlo en consideración al interpretar el cistometrograma.

Un cistometrograma normal revela tres fases de llenado (figura 65-4). La **fase Ia** es la fase inicial de llenado, hasta que se alcanzan los 50 mL. Se relaciona con un incremento discreto de la presión, hasta ~ 10 cm H₂O. La **fase Ib** es la fase de llenado que le sigue, y termina cuando el volumen vesical es de ~ 400 mL. Al tiempo que la vejiga se llena, sus músculos lisos se relajan (por efecto de la plasticidad del músculo liso), lo que permite que el volumen vesical se incremente. Así, la presión permanece sin cambios en concordancia con la ley de Laplace. La **fase II** se identifica por una elevación aguda de la presión, que coincide con el inicio del vaciamiento. De ordinario, las contracciones para el vaciamiento incrementan la presión intravesical ~ 30 cm H₂O, y a esto se denomina presión de vaciamiento. En la figura 65-4, las líneas punteadas que rebasan la fase II denotan los cambios de la presión intravesical cuando existe un llenado adicional, en caso de no iniciar la micción.

La cistomanometría se lleva a cabo para valorar las funciones vesicales que se mencionan a continuación. 1) La **capacidad vesical** es el volumen que alcanza la vejiga en el momento en que el vaciamiento es inminente. De ordinario es de 400 a 500 mL. Es mayor en mujeres que se han acostumbrado a retener volúmenes altos de orina. 2) La **acomodación** es la capacidad de la vejiga para dar cabida a volúmenes altos de orina sin un incremento significativo de la presión intravesical. De ordinario, la presión vesical permanece casi constante durante el llenado, hasta el punto en que inicia la micción. 3) Las **sensaciones vesicales** permiten la percepción de la plenitud vesical. La sensación de plenitud se percibe por primera vez cuando el volumen alcanza de 150 a 250 mL. Existe una sensación definitiva de plenitud entre los 350 y 450 mL. El deseo de orinar se presenta cuando se percibe que la vejiga está llena. 4) Las **contracciones vesicales** se valoran a partir de la capacidad de la vejiga para contraerse cuando está llena, mantener una contracción hasta que se vacía y contraerse en respuesta a fármacos parasimpaticomiméticos. De ordinario no existe orina residual tras la micción. Las contracciones vesicales no se presentan durante la fase de llenado, y a la presencia de contracciones prematuras durante el llenado se le denomina actividad vesical inestable. 5) El **control voluntario de la vejiga** es la capacidad para iniciar la micción incluso antes de que el llenado sea completo, para inhibir el vaciamiento hasta que la capacidad vesical alcanza el máximo, y para detener la micción a la mitad del proceso de vaciamiento.

Resumen

- La vejiga es un contenedor formado por músculo liso, que recibe la orina que producen los riñones.
- Se encuentra inervada por componentes del sistema nervioso autónomo y por el sistema motor somático.
- Cuenta con receptores sensitivos que envían información hacia la médula espinal y al cerebro.
- El vaciamiento de la vejiga está bajo el control de los esfínteres, uno interno compuesto de músculo liso, y otro externo constituido por músculo esquelético.
- Al tiempo que la vejiga se llena, el estiramiento de sus paredes envían información aferente.

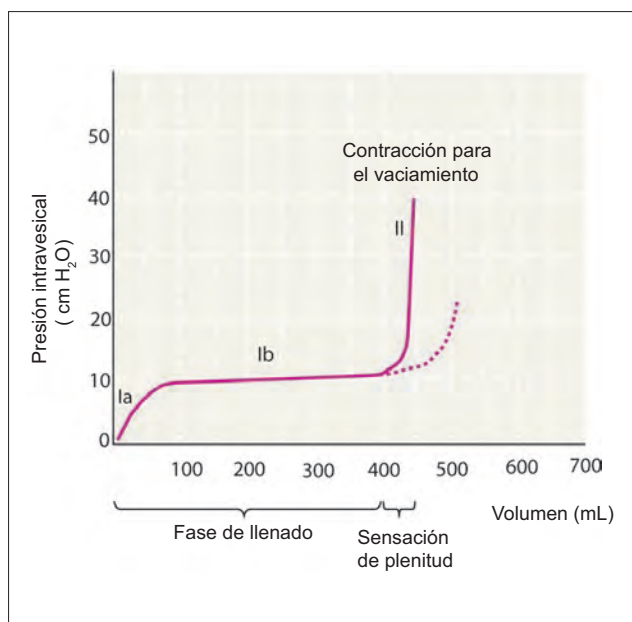


Figura 65-4. Cistometrograma normal.

Respuestas para aplicar su conocimiento

Capítulo 53

1. El reverendo Fisher cursó con un infarto del miocardio y un episodio de paro cardiaco. ¿Qué efectos habrían tenido éstos sobre las funciones de su riñón?

Los riñones reciben una fracción muy grande del gasto cardiaco, y tienen un flujo sanguíneo muy elevado por cada gramo de tejido. Esto refleja la tasa metabólica renal alta, que en buena medida deriva de la actividad de las bombas de los túbulos que participan en la reabsorción del sodio y otros solutos. La isquemia que se presenta durante un paro cardiaco reduce de esta manera la función de las bombas y desencadena alteraciones de las concentraciones de electrólitos. Si la isquemia perdura un tiempo suficiente, puede esperarse que ocurra daño a las células tubulares, quizá incluso la muerte de algunas de ellas. Los detritos (pedazos de las células muertas) que se acumulan pueden afectar el tránsito del líquido por la luz tubular.

Capítulo 54

1. El reverendo Fisher presenta proteínas en la orina, y sus concentraciones de proteínas totales y albúmina en el plasma tienen valores bajos. ¿Qué es lo que puede concluir a partir de esta información?

El hecho de que exista reducción de las proteínas plasmáticas y que se detecten proteínas en la orina sugiere que la barrera para la filtración glomerular está dañada, y que las moléculas de mayor tamaño están pasando a través de los capilares glomerulares para ingresar a la cápsula de Bowman. También es posible que los mecanismos tubulares responsables de la reabsorción de proteínas pequeñas, que de ordinario se filtran, se encuentren también dañados.

2. Durante el periodo durante el cual el reverendo Fisher presentó hipotensión, ¿qué cambios ocurrieron en su FSR y su TFG? Explique su respuesta.

El FSR y TFG se encuentran bajo autorregulación. Esto quiere decir que en tanto la presión en la arteria renal sea superior a ~60 mm Hg, el FSR y la TFG se mantienen más o menos constantes. Los mecanismos potenciales de esta autorregulación son 1) los cambios miogénicos de la resistencia al flujo que contrarresta cualquier modificación de la presión conductora, y 2) la retroalimentación que deriva de la mácula densa y señala los cambios del aporte tubular de cloruro de sodio (NaCl).

Si la presión sanguínea del reverendo Fisher cayó por debajo de 60 mm Hg, lo cual puede considerarse casi inevitable dada la duración prolongada del paro cardiaco que presentó, puede esperarse que su FSR y TFG hayan caído. Dos consecuencias de la caída del FSR serían la isquemia y el daño tisular.

3. La gentamicina, uno de los antibióticos utilizado en el tratamiento del reverendo Fisher, se conoce como nefrotóxica, y causa daño en particular al túbulo proximal. Prediga los cambios en las funciones renales que se lis-

tan que esperaría observar en un paciente que recibe gentamicina: excreción de Na^+ y K^+ , gasto urinario y osmolaridad urinaria.

Si la función del túbulo proximal se compromete por efecto de la gentamicina, la reabsorción obligada de Na^+ , K^+ y agua no ocurre. Esto debe significar que la secreción de Na^+ y K^+ se incrementa, y que la tasa de flujo urinario también lo hace. La osmolaridad pudiera no modificarse, porque la reabsorción en el túbulo proximal de ordinario es osmosmótica.

Sin embargo, el daño celular que produce la gentamicina puede desencadenar una obstrucción de la luz tubular. Si esto ocurre en un número apreciable de nefronas, el flujo del líquido tubular se reduce, y por tanto también lo hace el gasto urinario.

4. Indique los cambios que se presentaron en la TFG después del infarto del miocardio que sufrió el reverendo Fisher, teniendo en cuenta que cursaba con elevación intensa de la creatinina plasmática y del nitrógeno de urea en sangre (BUN). Explique su respuesta.

La disposición renal de la creatinina implica su filtración en el glomérulo y una reabsorción muy discreta. Así, cualquier cantidad que se filtra se elimina (aparece en la orina). La elevación de la creatinina plasmática tiene más probabilidad de ser secundaria a una reducción de la TFG. Los valores de creatinina en el plasma proveen una medida casi siempre útil de la TFG.

La disposición renal del BUN es más compleja, y no es posible utilizar con facilidad el valor del BUN en el plasma para calcular las modificaciones de la TFG.

Capítulo 55

1. Los resultados de laboratorio del reverendo Fisher indican que cursa con hiponatremia. Esto pudiera significar que el riñón no está realizando un trabajo adecuado de reabsorción del sodio filtrado. Existen distintos mecanismos por los cuales se reabsorbe el Na^+ . ¿Qué tienen en común todos ellos?

Para la reabsorción de Na^+ es necesario que el que se encuentra dentro de la luz ingrese a la célula del túbulo a través de la membrana apical. Esto ocurre porque la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ basolateral mantiene una concentración intracelular baja de Na^+ . La vía para la entrada de Na^+ a las células del túbulo es un tanto variable, y existen varias proteínas de transporte que facilitan el desplazamiento de ese ion a través de la membrana luminal (junto con otros solutos, que se cotransportan o contra-transportan). Así, la característica en común es la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ y la necesidad de utilizar trifosfato de adenosina (ATP) para dar potencia a la misma.

2. ¿Qué otra explicación posible tiene la hiponatremia en el reverendo Fisher?

El reverendo Fisher presenta un gasto urinario muy bajo y resulta claro que está reteniendo agua. Esta agua que retiene, por lo menos en parte, se distribuye en el compartimento extracelular, donde diluye todos los solutos y reduce sus concentraciones. Esto podría causar, o por lo menos contribuir, a la hiponatremia que presenta.

Capítulo 56

1. La osmolaridad plasmática del reverendo Fisher es de 280 mOsm/L, un poco menor que la normal. ¿Qué modificaciones de los mecanismos normales que determinan la osmolaridad pudieran producir un cambio de este tipo? Explique su respuesta.

Si la concentración de hormona antidiurética (ADH) se encontrara reducida, la permeabilidad del conducto colector al agua disminuiría, y ésta se reabsorbería en menor grado. El resultado sería la retención hídrica y la reducción de la osmolaridad del plasma.

Si los osmorreceptores dispararan con más velocidad, la concentración de ADH aumentaría. Esto desencadenaría el aumento de la reabsorción del agua; así, la osmolaridad de los líquidos corporales se incrementaría.

El incremento del flujo sanguíneo hacia la médula renal retiraría una cantidad mayor de soluto del intersticio, con lo que eliminaría (reduciría) el gradiente de hiperosmolaridad que genera el multiplicador contracorriente. El resultado sería una reabsorción menor de agua y la hiperosmolaridad de los fluidos corporales.

Con nefronas yuxtamedulares más cortas, el multiplicador contracorriente sólo sería capaz de crear un gradiente discreto de osmolaridad. Así, se reabsorbería menos agua y la osmolaridad del organismo se incrementaría.

En el caso del reverendo Fisher el problema es la reducción de la filtración y del gasto urinario; ambos fenómenos son resultados de la obstrucción mecánica de la luz tubular por detritos que derivan de las células tubulares dañadas o muertas. La retención de agua que se presenta diluye todos los solutos y reduce la osmolaridad plasmática del reverendo Fisher.

Capítulo 57

1. Se detecta que el reverendo Fisher presenta edema sacro discreto, la acumulación de líquido intersticial en los tejidos blandos sobre la cara dorsal del sacro. ¿Cuáles son los factores que conducen al desarrollo de edema en ese sitio?

La formación de líquido de edema deriva, en parte, del incremento de la presión hidrostática capilar que resulta del efecto de la gravedad sobre las columnas del líquido. El reverendo Fisher se ha mantenido en cama durante muchos días y la gravedad modifica la presión capilar en el “punto más bajo” de su organismo, la región sacra. Sería poco probable que existiera edema periférico (en manos y pies) al encontrarse en posición supina.

2. El reverendo Fisher ha estado reteniendo líquidos. Su gasto urinario es bastante menor que su ingreso de líquidos, tanto los que bebe como los que se le administran por vía intravenosa. ¿En qué sitio se encuentra el líquido retenido? Explique su respuesta.

Los líquidos que el reverendo Fisher bebe sin duda son hipoosmolares; esto quiere decir que contienen una cantidad mucho más baja de solutos que los líquidos corporales. Es probable que la solución IV que haya estado recibiendo sea isosmótica, y que contuviera NaCl y otros solutos, quizá glucosa, ajustados de tal manera que la osmolaridad de la solución IV fuera de 300 mOsm/L. El ingreso combinado de fluidos es así hiposmolar. Puesto que el agua siempre se

desplaza siguiendo cualquier gradiente osmótico que se establezca, se moviliza desde el compartimento vascular hasta el intersticial, y de ahí al intracelular. De esta manera, el líquido que el paciente está reteniendo se encuentra distribuido (véase figura 20-1) entre el líquido extracelular (40%) y el líquido intracelular (60%).

Capítulo 58

1. La concentración de bicarbonato del reverendo Fisher es un poco baja (22 mL/L). ¿Qué es lo que esto sugiere respecto de la forma en que sus riñones están disponiendo de los iones bicarbonato?

El hecho de que la concentración de bicarbonato del reverendo Fisher sea baja pudiera implicar que sus riñones no estén reabsorbiendo todo el bicarbonato que se filtra. Esto pudiera ser consecuencia del daño a sus riñones, ocurrido durante su manejo con antibióticos nefrotóxicos, del paro cardíaco, o de ambos procesos. El daño al túbulo proximal, donde se reabsorbe la mayor cantidad de bicarbonato (acoplado a la reabsorción de Na^+), de cierto reduciría la concentración de aquél en el plasma.

También existe cierto grado de dilución del bicarbonato por efecto del agua retenida.

Por último, es posible por igual que la concentración baja de bicarbonato del reverendo Fisher constituya una respuesta normal a la presencia de acidosis metabólica (véase capítulo 63).

Capítulo 59

1. Los resultados de laboratorio del reverendo Fisher revelan que su concentración plasmática de K^+ se encuentra en el extremo alto del intervalo normal. También está reteniendo líquidos. ¿Cómo puede explicar esta elevación discreta de la concentración de K^+ en vista de su balance positivo de líquidos?

La concentración se calcula dividiendo la cantidad por el volumen, y se sabe que la concentración de K^+ del reverendo Fisher es “alta” y que su volumen de agua se encuentra aumentado. Esto debe implicar que el reverendo Fisher está reteniendo gran cantidad de K^+ , proceso que se presume deriva de que su insuficiencia renal limita su capacidad para secretar y eliminar K^+ .

2. El resultado inicial de laboratorio del reverendo Fisher revela que presenta una concentración baja de Na^+ y que la de K^+ tiene un valor alto dentro del intervalo normal. ¿Cómo pudiera la concentración de estos electrolitos contribuir al letargo y a la confusión que se identificaron en el paciente durante la exploración física?

El potencial en reposo de la membrana y la amplitud del potencial de acción de las neuronas dependen de los gradientes de concentración de Na^+ y K^+ a través de la membrana. Los cambios del potencial en reposo pueden hacer a las neuronas hipoexcitables o hiperexcitables, lo que afecta la probabilidad de que disparen. Las modificaciones de la amplitud del potencial de acción cambian la velocidad de conducción a lo largo de todos los axones. Esto altera las características cronológicas de la actividad eléctrica en el

sistema nervioso. Cualquiera de estos cambios, o todos ellos, puede desencadenar disfunción del sistema nervioso central, que pudiera manifestarse como confusión.

Capítulo 60

1. Se detectan proteínas en la orina del reverendo Fisher. Esto sin duda es resultado del daño isquémico a sus riñones. ¿En qué estructura tuvo que haber ocurrido el daño para permitir la presencia de proteínas en la orina?

Las proteínas en la orina pudieran derivar del daño al glomérulo y a la barrera de difusión normal que existe en el mismo, o pudieran ser el resultado de la incapacidad de los túbulos proximales para reabsorber las proteínas pequeñas. Se sabe que la gentamicina, el antibiótico utilizado para el manejo de la neumonía del reverendo Fisher, es nefrotóxica, y existe un riesgo singular de que dañe los túbulos proximales.

2. El reverendo Fisher presenta elevación de nitrógeno de urea en sangre (BUN) y creatinina. ¿Qué mecanismo está provocando la acumulación de productos de desecho nitrogenados en su sangre?

El BUN y la creatinina se filtran con libertad en el glomérulo. Sin embargo, durante el paro cardíaco que sufrió el reverendo Fisher (y quizá durante algún periodo posterior), se detuvo o redujo en gran medida la filtración glomerular. Así, ante la cantidad escasa de BUN que se filtra, la sangre no se deshace de sus productos de desecho nitrogenados. Los clínicos recurren a la creatinina plasmática como una medida útil de los cambios de la TFG.

Capítulo 61

1. La osmolaridad sérica del reverendo Fisher es de 280 mOsm/L, un valor un poco bajo. Prediga si su concentración de hormona antidiurética (ADH) se encuentra alta, baja o normal.

La osmolaridad del reverendo Fisher es un tanto baja porque se encuentra reteniendo líquidos (sus ingresos hídricos son mayores que sus egresos), y su compartimento extracelular (y, por tanto, el intravascular) presenta expansión. Su osmolaridad baja y el incremento del volumen sanguíneo desencadenan disminución del disparo de los osmorreceptores y de los receptores de volumen, lo que trae consigo una disminución de la liberación de ADH. Esto, por supuesto, genera una excreción mayor de agua y la recuperación de la osmolaridad hasta su valor normal.

2. El reverendo Fisher presenta tanto hiponatremia como hiperpotasemia leve. Prediga si su concentración de aldosterona se encuentra alta, baja o normal. Explique su respuesta.

La hiponatremia importante (que genera aumento de la liberación de renina y con ella de la angiotensina II) y la hiperpotasemia leve (por acción directa sobre la corteza suprarrenal) con que cursa el reverendo Fisher tienen más probabilidad de producir un aumento de la secreción de

aldosterona. Ésta actuará sobre la nefrona distal para favorecer la reabsorción de Na^+ (y recuperar su concentración hasta su valor normal), así como la excreción de K^+ (y reabsorber su valor normal).

Capítulo 62

1. El análisis de la muestra de orina del reverendo Fisher revela muchas células epiteliales planas y varios cilindros pigmentados. ¿De dónde provienen?

Las células escamosas y los cilindros que se observan en la orina del reverendo Fisher provienen de las células dañadas que se afectaron tanto por el uso de gentamicina como por el episodio de paro cardíaco. Estos dos “trastornos” dañan o destruyen a las células del túbulo, y los detritos celulares que se producen aparecen en la orina.

Capítulo 63

1. Si la insuficiencia renal del reverendo Fisher hubiera persistido más tiempo, habría desarrollado acidosis metabólica (renal) franca. ¿Qué respuestas compensatorias se hubieran puesto en marcha para restituir el pH hasta la normalidad?

El daño a los riñones del reverendo Fisher impediría que los túbulos secretaran (excretaran) iones H^+ , de tal forma que las reservas corporales de H^+ se incrementarían. El paciente desarrollaría acidosis. La trayectoria del desarrollo de este problema se encontraría siguiendo el trayecto hacia abajo de la isobara de 40 mm Hg de la PaCO_2 . El cambio del pH estimularía a los quimiorreceptores periféricos e induciría el incremento de la ventilación. Esto tendría como consecuencia la disminución de la PaCO_2 . Su estado ácido-base se desplazaría hasta una isobara inferior, con una trayectoria paralela a la línea amortiguadora de la hemoglobina, puesto que ésta estaría captando cierta parte del exceso de H^+ . La compensación respiratoria sólo puede corregir el problema hasta el grado que define la línea de compensación respiratoria. Hasta que el problema renal se resuelva no puede presentarse alguna corrección adicional.

Capítulo 64

1. ¿Cuál es el valor de la brecha aniónica del reverendo Fisher? ¿Es normal? ¿Cómo podría usted explicar la existencia del valor que calculó?

Los electrolitos del reverendo Fisher presentan las concentraciones siguientes:

$$\begin{aligned}\text{Na}^+ &= 122 \text{ mmol/L} \\ \text{K}^+ &= 4.8 \text{ mmol/L} \\ \text{HCO}_3^- &= 22 \text{ mmol/L} \\ \text{Cl}^- &= 96 \text{ mmol/L}\end{aligned}$$

Así, su brecha aniónica es de 8.8, un poco menor que la que pudiera esperarse. Una explicación posible de este fenómeno es su concentración baja de albúmina, de 2.7 g/dL. La albúmina constituye una fracción muy grande de los aniones no cuantificados; de esta manera, la hipoalbuminemia traería consigo una brecha aniónica menor.

Análisis del caso de la Sección VII: Frank Fisher no produce orina

Perspectiva clínica

Revisión de la enfermedad del paciente. El reverendo Fisher ha tenido un periodo difícil en fecha reciente. Se le hospitalizó por neumonía y recibió tratamiento con antibióticos. Durante su estancia hospitalaria sufrió un infarto del miocardio, y un paro cardíaco. La reanimación tuvo éxito. Ahora se descubre que cursa con insuficiencia renal aguda.

Etiología. Es probable que su insuficiencia renal derive de los antibióticos administrados para el manejo de la neumonía. La gentamicina, un antibiótico aminoglucósido, es nefrotóxico. Puede generar necrosis renal aguda. La disfunción renal que resulta (véase más adelante) complica el problema, porque la gentamicina se elimina del organismo a través de los riñones. El resultado puede ser un ciclo de retroalimentación positiva, en que las concentraciones de gentamicina se incrementen y se produce daño adicional a los riñones. El infarto del miocardio y el paro cardíaco subsecuente pudieron haber desencadenado isquemia renal importante, que produjera daño renal adicional.

Prevalencia. Entre 2 y 5% de los pacientes hospitalizados desarrolla insuficiencia renal aguda.

Diagnóstico. El diagnóstico de la insuficiencia renal aguda se establece cuando el inicio de la condición es súbito, existe elevación del BUN y la creatinina en el plasma, y el gasto urinario se reduce (oliguria).

Tratamiento. Si existe una causa primaria conocida de la insuficiencia renal, debe eliminarse o corregirse. En el caso del reverendo Fisher, resulta claro que esto implica suspender la administración de la gentamicina. También es importante que se evite la administración de agentes que se sabe tienen un impacto negativo sobre la función renal (fármacos antiinflamatorios no esteroideos, medios de contraste radiológico). Es importante que se incremente el flujo urinario, no obstante en forma aislada esto no será suficiente para estabilizar la condición del paciente. Debe establecerse un control cuidadoso del ingreso y egreso de líquidos. El equilibrio electrolítico, en particular el de potasio, debe mantenerse, o corregirse en caso necesario. Pudiera requerirse la diálisis en tanto los riñones dañados se recuperan.

Comprensión de la fisiología

La gentamicina es un antibiótico que se sabe puede dañar a los riñones. En particular, lesiona los túbulos proximales. La necrosis tubular aguda tiene varios efectos. Los túbulos se llenan con detritos celulares, y generan una resistencia intensa al flujo de líquidos. En consecuencia, la presión dentro de la cápsula de Bowman se incrementa y por ello disminuye la TFG. Cualquier daño que cause el antibiótico al glomérulo tan sólo complica el problema.

Cuando los túbulos se encuentran llenos de detritos y la TFG se reduce, el flujo urinario es menor. El daño que

sufren las células del túbulo hace que sus paredes permitan la "fuga", y que el líquido tubular pueda escapar hacia el espacio intersticial y luego pase a los capilares peritubulares. Esto también reduce el flujo urinario.

El reverendo Fisher está recibiendo soluciones IV (por lo menos cierta cantidad) y está bebiendo líquidos. Puesto que su gasto urinario se redujo en gran medida y el ingreso de líquidos persiste, comienza retener agua. Esto genera dos problemas: 1) su $[Na^+]$ cae al tiempo que las reservas corporales de sodio se diluyen y 2) el equilibrio de las fuerzas de Starling en los capilares favorecen la filtración, y comienza la formación de edema. En un paciente que por lo general se mantiene en cama, el sitio en que resulta más visible ese edema es la región del sacro.

La disminución de la TFG implica que se reduce la excreción de productos de desecho nitrogenados, como el nitrógeno de urea en sangre (BUN) y la creatinina, y sus concentraciones en la sangre deben aumentar. De forma similar, la excreción de K^+ se limita y, al retenerse, se eleva su concentración.

El papel del infarto del miocardio y el episodio de paro cardíaco en el reverendo Fisher resulta difícil de determinar con precisión. Sin embargo, los riñones reciben una fracción grande del oxígeno total que consume el organismo, con el objetivo de dar energía a las bombas de soluto que reabsorben Na^+ , bicarbonato, calcio, y otros. Ante la reducción o la suspensión del flujo sanguíneo hacia los riñones, la isquemia que se produce puede con certeza contribuir al daño a los túbulos renales.

Al suspender la administración de gentamicina, los riñones dañados se repararán, y la insuficiencia renal aguda se revertirá. En la fecha del egreso del reverendo Fisher los resultados de laboratorio muestran que su función renal casi recuperó la normalidad.

En figura VII-1, se ilustra las interacciones entre los mecanismos que dieron lugar a la condición del reverendo Fisher.

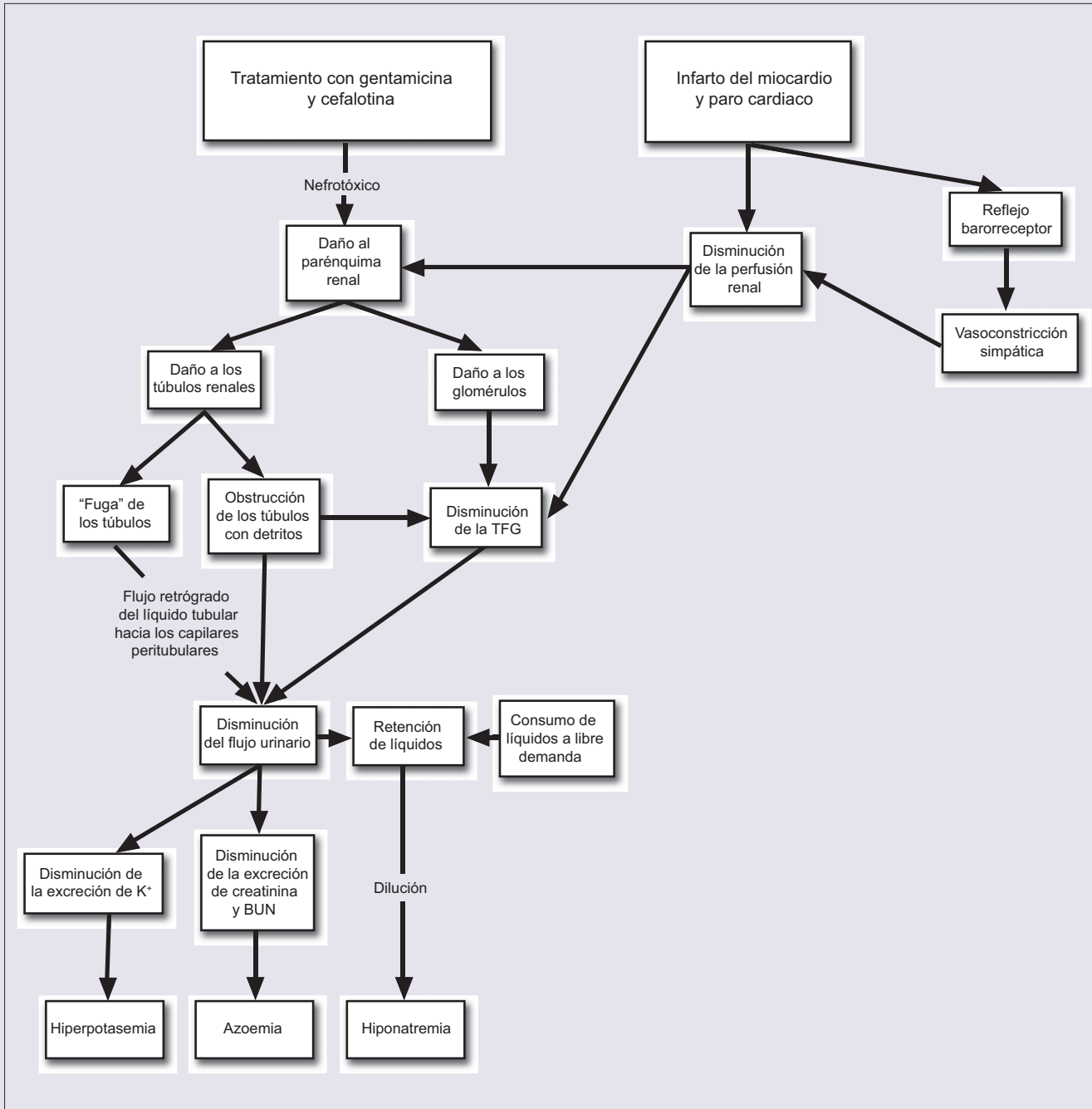


Figura VII-1. Los riñones del reverendo Fisher se vieron afectados por dos fenómenos lesivos, los efectos nefrotóxicos de los antibióticos con los que se le estaba tratando, y la disminución de la perfusión renal que derivó de su infarto del miocardio.

Sección VIII | Aparato digestivo y nutrición

Generalidades

Presentación del caso

Capítulos

66. Necesidades nutricionales del cuerpo

67. Funciones de la boca y el esófago

68. Funciones del estómago

69. Funciones del duodeno

70. Funciones del intestino delgado

71. Funciones del colon

72. Hormonas gastrointestinales

73. Trastornos gastrointestinales

Respuestas para aplicar lo que sabe

Análisis del caso

Generalidades

Todas las células del cuerpo deben obtener sustratos a partir de los cuales generar la energía necesaria para realizar todas sus funciones. Además, las células deben obtener los bloques de construcción moleculares a partir de los cuales sintetizan los compuestos que constituyen su estructura. El aparato digestivo obtiene alimento del ambiente, lo degrada en moléculas más pequeñas y absorbibles y después transporta estas moléculas hacia el compartimiento vascular para su transporte a cada célula en el cuerpo.

Para realizar estos pasos se requiere la función coordinada de varios órganos. Las funciones incluyen el movimiento de los alimentos digeridos a través del tubo gastrointestinal (motilidad), la producción de sustancias que desempeñan una función en la digestión, como ácido gástrico y enzimas pancreáticas (secreción), degradación de los alimentos en moléculas más pequeñas (digestión) y, por último, el transporte de productos de la digestión hacia el compartimiento vascular (absorción).

La coordinación de los órganos implicados y estas funciones tiene lugar bajo la acción del sistema nervioso entérico y de una serie de hormonas secretadas en el sistema gastrointestinal. El sistema nervioso central también participa con la entrada de importante información.

Sección VIII Presentación del caso:

La Sra. Schilling está perdiendo peso

Queja principal

La Sra. Schilling tiene antecedentes de cuatro meses de diarrea u ha perdido casi 10 kg en el último mes.

Antecedentes de la enfermedad actual

María Schilling es una mujer de 58 años de edad que mide 1.74 cm, la cual se presenta con problemas gastrointestinales que incluyen cuatro meses de defecaciones frecuentes y diarrea intermitente, junto con un aumento en el volumen de las heces. Durante el mismo periodo se ha quejado de sentirse cada vez más letárgica y con hipersomnolencia.

La Sra. Schilling informa que sufre de distensión abdominal, plenitud y náusea ocasional que cree comenzó hace dos meses y ha aumentado de intensidad y frecuencia durante el último mes. Presenta de cuatro a seis movimientos intestinales por día, por lo general en un lapso de una hora de haber comido. Sus heces son malolientes y flotan en el agua del retrete. También describe flatulencias frecuentes. Informa que sufre de cólico después de algunas comidas, sobre todo cuando el contenido de grasa es elevado. En ocasiones experimenta dolor abdominal. El dolor es epigástrico, agudo e intenso, irradiando a la espalda.

Su apetito era normal hasta cerca de tres semanas antes, cuando perdió interés por los alimentos. Durante el mes anterior perdió cerca de 10 kg. Ella se pesa metódicamente cada mañana antes de meterse a bañar. Un mes antes pesaba 68 kg (índice de masa corporal [IMC] de 22.1), a la fecha pesa 58 kg (IMC de 19.2).

Tomó Imodium AD (un fármaco que hace más lento el peristaltismo; McNeil consumer Healthcare, Fort Washington, PA) para la diarrea, pero no ayudó y ha dejado de tomarlo.

Medicamentos

Complementos de calcio.

Alergias

No presenta alergias conocidas.

Antecedentes médicos previos

Presenta hipertensión intermitente, pero nunca ha tomado antihipertensivos. En la última década se ha presentado en dos ocasiones a la sala de urgencias por dolor abdominal. La primera vez fue hace 10 años y se le diagnosticó dispepsia, iniciando un curso de bloqueadores H2. En ese momento no se continuó con el seguimiento. Se volvió a presentar en la sala de urgencias hace tres años con quejas de dolor intenso en el cuadrante superior derecho. Estuvo hospitalizada durante dos días y se encontró que presentaba un cálculo en el colédoco, el cual se extrajo mediante un procedimiento endoscópico.

No se ha sometido a ninguna otra cirugía.

Antecedentes familiares

- Tía materna: algún tipo de trastorno intestinal.
- Abuela paterna: diabetes (que presentó en la edad adulta), cáncer mamario a los 45 años de edad y antecedentes de “crisis nerviosas”.
- Hijos: todos con buena salud general excepto por su hija de 23 años, que sufre de asma.

Antecedentes sociales

La Sra. Schilling es casada con cuatro hijos de 20, 23, 27 y 29 años de edad. Niega tabaquismo. Bebe alcohol “sólo en ocasiones especiales”. Trabaja como maestra de educación física en una escuela primaria.

Exploración física

- **Apariencia general** | La Sra. Schilling al parecer no está angustiada. Su apariencia es la de una mujer muy delgada. Se encuentra cómoda, sentada tranquilamente en la mesa de exploración
- **Signos vitales**
 - Temperatura: 36.8°C (oral)
 - Presión arterial: 140/90 mmHg
 - Pulso radial: 68/minuto
 - Frecuencia respiratoria: 16/minuto (en un patrón confortable)
- **Piel** | Pequeños hematomas diseminados en la parte superior de ambos brazos
- **COONG** (cabeza, ojos, oídos, nariz y garganta) | Normal
- **Ganglios linfáticos** | Normales
- **Cuello** | Tiromegalia (aumento de tamaño de la glándula tiroides)
- **Pulmones** | Claros a la auscultación y percusión
- **Cardiovascular** | S1, S2 normales; sin soplos; los pulsos periféricos son normales
- **Abdomen** | El abdomen está ligeramente distendido. Los ruidos intestinales son hiperactivos. Se obtiene cierta sensibilidad abdominal inferior con la palpación profunda. Hay sensibilidad leve en la región epigástrica. La extensión del hígado es de 10 cm mediante percusión. No hay esplenomegalia, defensa muscular o sensibilidad de rebote, no masas o hepatoesplenomegalia. La exploración rectal revela heces amarillas y malolientes en la bóveda, sin sangre oculta.
- **Mamas** | No hay masas o descargas
- **Examen genital y pélvico** | no hay masas o descargas
- **Extremidades** | Normales
- **Examen neurológico**
 - Estado mental: alerta y orientada en cuanto a tiempo, lugar y persona
 - Nervios craneales: normales
 - Función motora: fuerza 5/5
 - Reflejos tendinosos profundos: normales
 - Sensación: normal

Resultados de laboratorio

	Valor	Rango normal
Hemoglobina	10 g/dl	12.0 a 16.0
VCM	109 ml	80 a 100
Tiempo de protrombina	18.4 s	9 a 13
INR	2.1	1.0
TTPA	35 s	25 a 35
Glucosa	60 mg/dl	60 a 109
Proteínas	5.7 g/dl	6.0 a 8.2
Albumina	2.7 g/dl	3.5 a 5.0
Colesterol	110 mg/dl	0 a 200

Abreviaturas: TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activado; INR, razón normalizada internacional; VCM, volumen corpuscular medio.

RUV (radiografía para estudiar riñones, uréteres y vejiga)

Calcificaciones en la porción superior del abdomen.

Tomografía computarizada abdominal

- Cicatrices pancreáticas y atrofia
- El hígado tiene apariencia normal
- No hay esplenomegalia

Resultados de las pruebas gastrointestinales

- Análisis cuantitativo de grasa fecal de 72 horas: 25 g (normal <21 g)
- Prueba de absorción de xilosa (el paciente bebe 500 ml de una solución de 25 g de xilosa, un monosacárido, y se recolecta orina durante 5 horas): 3 g de xilosa en la orina (normal ≥ 4 g)

Radiografías del intestino delgado

La mucosa tiene una apariencia normal, pero la luz del yeyuno está dilatada a 30 mm.

Biopsia

Se realiza una biopsia del intestino delgado mediante endoscopia y revela una superficie mucosa plana (aplamiento de las vellosidades) con infiltración plasmocítica de la región subepitelial.

Diagnóstico

La Sra. Schilling sufre de esprue celiaco, un trastorno de malabsorción que resulta de daño a su mucosa intestinal.

Manejo

Se inicia el tratamiento con una dieta libre de gluten (sin trigo, cebada, avena, centeno o sus harinas; sin cerveza de ningún tipo, vodka o whisky; sin helado que contenga gluten; otros productos lácteos; o chicle). Los síntomas de la

Sra. Schilling mejoran durante la primera semana de su nueva dieta. Un segundo análisis cuantitativo de grasa fecal resulta normal a las dos semanas de iniciada la dieta.

Algunos aspectos a considerar

1. La Sra. Schilling presenta grasa en las heces (esteatorrea). ¿Qué cambios en la función normal tendrán un impacto sobre la digestión y absorción de las grasas?
2. La pérdida de peso de la Sra. Schilling sugiere que no absorbe otros nutrientes de forma adecuada, en particular carbohidratos. ¿Mediante qué mecanismos se digieren y absorben los carbohidratos?
3. Algunos de los síntomas de la Sra. Schilling son el resultado de una incapacidad para absorber micronutrientes. ¿cuáles de estos y mediante qué mecanismos se absorben?
4. La Sra. Schilling tiene signos y síntomas que sugieren hipermotilidad intestinal. ¿Qué determina la motilidad del aparato digestivo? ¿Cómo afecta Imodium a la motilidad?

66 Necesidades nutricionales del cuerpo

Los alimentos que ingerimos son la fuente final de energía utilizada por nuestras células para hacer todo lo que éstas hacen. Los alimentos son también la fuente final de los materiales con los que las células se construyen a sí mismas y por tanto con el que construyen el cuerpo. Hay una gran variedad de nutrientes que requiere el cuerpo humano y que se describen en este capítulo. En los capítulos siguientes se analizarán las funciones del sistema gastrointestinal que convierten los alimentos ingeridos en las formas químicas que pueden ser absorbidas por el cuerpo y usadas por las células para obtener energía y construir estructuras celulares.

Modelos generales: energía

Todos los organismos biológicos son sistemas abiertos que deben obtener material del ambiente externo para crecer, desarrollarse y sobrevivir. En particular, los animales deben obtener alimentos de los cuales puede derivar la energía necesaria para potenciar todas sus funciones y a partir de la cual pueden construir sus estructuras.

Macronutrientes

El grueso de la dieta está compuesta de proteínas, carbohidratos y grasas (véase apéndice B); éstos se conocen como **macronutrientes**. Los macronutrientes proporcionan la energía y substratos necesarios para construir las estructuras del cuerpo; se consumen en cantidades mayores que otros nutrientes, como las vitaminas y minerales, que se conocen como **micronutrientes**.

Grasa

La grasa es un nutriente de alta energía que se almacena en los adipocitos y puede usarse por la mayor parte, pero no todas, las células para potenciar su metabolismo. Proporciona las moléculas constituyentes para las membranas celulares. La grasa hace que los alimentos sean ricos y sabrosos y es fisiológicamente importante para generar la sensación de saciedad. La grasa es necesaria para la absorción de vitaminas liposolubles. Más de 90% de la grasa de la dieta se encuentra en forma de triacilglicérols (triglicéridos), que suministran los ácidos grasos esenciales requeridos por el cuerpo. Los triacilglicérols que se obtienen de las plantas por lo general son más ricos en ácidos grasos no saturados que los de animales. Algunas excepciones son el aceite de coco y palma, que son ricos en grasa saturada, y el pescado, que es rico en grasa no saturada. Los ácidos grasos no saturados pueden ser monoinsaturados (aceite de olivo) o poliinsaturados (aceites de maíz y de soya).

Los **ácidos grasos esenciales** son necesarios para la fluidez de la estructura de la membrana (véase capítulo 2) y para la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos (véase capítulo 37). La grasa de los alimentos proporciona los ácidos grasos esenciales: ácidos linoleico y linoléico. El ácido araquidónico se vuelve esencial si el ácido linoléico, a partir del cual se produce, está ausente de la dieta. La deficiencia de ácidos grasos esenciales se caracteriza por der-

matitis escamosa, alopecia y cicatrización deficiente de heridas. Debido a que las grasas están ampliamente distribuidas en la naturaleza, la deficiencia es rara.

El **colesterol** es un componente esencial de las membranas celulares y sirve como precursor de los ácidos biliares, hormonas esteroideas y vitamina D. Sin embargo, las concentraciones elevadas de colesterol aumentan el riesgo de cardiopatía coronaria debido a la formación de una placa aterosclerótica en los vasos coronarios. La concentración plasmática de colesterol disminuye de forma moderada cuando se consume una dieta baja en colesterol. Las yemas de huevo y la carne son muy ricas en colesterol, que sólo se encuentra en productos de origen animal. Los productos vegetales, la margarina y aceites vegetales, no contienen colesterol.

Los **ácidos grasos saturados** están presentes sobre todo en los lácteos y productos cárnicos y algunos aceites vegetales, como aceites de coco y de palma. Tienden a elevar el colesterol plasmático total y el colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que resulta en un mayor riesgo de arteriopatía coronaria.

Los **ácidos grasos poliinsaturados n-6 (ω -3)** se encuentran en los pescados y en el frijol de soya. Las dietas ricas en estos ácidos grasos (con un doble enlace de tres carbonos en el extremo del grupo metilo) reducen los triacilglicérols plasmáticos y disminuyen el riesgo de cardiopatía. Inhiben la conversión de ácido araquidónico a tromboxano A₂ (TXA₂) mediante las plaquetas y son convertidos en sí mismos a TXA₃, que es menos trombógeno que el tromboxano 2. Así, disminuyen la agregación plaquetaria y son antitrombógenos.

Las **grasas monoinsaturadas** son tan eficaces como las grasas poliinsaturadas para reducir el colesterol sanguíneo cuando se sustituyen por ácidos grasos saturados. En contraste con el efecto de las grasas poliinsaturadas n-6, las grasas monoinsaturadas no reducen el colesterol de alta densidad.

Los **ácidos grasos trans** no se encuentran de forma natural en cantidades importantes, pero se forman durante la hidrogenización de los aceites vegetales líquidos en margarina. Estos ácidos grasos, a diferencia de los isómeros cis que ocurren de forma natural, elevan las concentraciones plasmáticas de colesterol.

Carbohidratos

Los carbohidratos son la principal fuente de energía biológica utilizada por el organismo y las células pueden usar carbohidratos (por lo general en la forma de glucosa). Los carbohidratos (glucosa) pueden almacenarse como glucógeno y convertirse en lípidos para almacenamiento en los adipocitos. Con un consumo bajo de carbohidratos, los esqueletos de carbono formados por la desaminación de los aminoácidos pueden liberar energía o pueden convertirse en glucosa. Sin embargo, la degradación de las proteínas de los alimentos para la liberación de energía es un desperdicio debido a que los alimentos ricos en proteínas son mucho más “costosos” que los alimentos ricos en carbohidratos. Los carbohidratos son, por tanto, “ahorradores de proteínas” debido a que permiten que los aminoácidos se utilicen para la reparación y mantenimiento de las proteínas tisulares más que para la gluconeogénesis. Sin embargo, si se excluye por completo a los carbohidratos de la dieta, la energía liberada por las proteínas y las grasas disminuye de forma drástica y se convierten sobre todo en cuerpos cetónicos. Incluso la glucosa formada a partir de los esqueletos de carbono de los

aminoácidos no se oxida por completo y forma cuerpos cetónicos. Estos hechos se resumen en el dicho “Las grasas se consumen en el fuego de los carbohidratos” y explican no sólo el efecto cetógeno de la dieta Atkins (una dieta con cero carbohidratos y sin restricciones de grasas y proteínas), sino también su efecto reductor de peso a pesar de un consumo liberal de grasas y proteínas.

Los carbohidratos en la dieta normal son ya sea monosacáridos y disacáridos (azúcares simples) o polisacáridos (azúcares complejos). La glucosa y fructosa son los principales monosacáridos presentes en los alimentos y son abundantes en la fruta y miel. Los disacáridos más abundantes son la sacarosa (glucosa + fructosa), lactosa (glucosa + galactosa) y maltosa (glucosa + glucosa). El azúcar de mesa es sacarosa, que es abundante en la caña de azúcar. La lactosa es el principal azúcar presente en la leche. La maltosa es el producto de la digestión enzimática de los polisacáridos. Se encuentra en cantidades importantes en la cerveza y los licores producidos a partir de la cebada. Los polisacáridos son sobre todo polímeros de la glucosa y no tienen un sabor dulce. El almidón es un polisacárido abundante en las plantas. Las fuentes habituales de almidón incluyen trigo y otros granos, papas, chícharos, frijoles y vegetales.

Proteínas

Las proteínas son necesarias para la reparación y mantenimiento de las proteínas tisulares y para el crecimiento en general. El consumo excesivo de proteínas más allá de las necesidades corporales resulta en su desaminación en esqueletos de carbono, que se metabolizan para proporcionar energía o sintetizar ácidos grasos. Las proteínas se constituyen a partir de diferentes combinaciones de hasta 20 tipos distintos de aminoácidos (véase apéndice B). Al igual que los aminoácidos que las constituyen, un extremo de la molécula de las proteínas tiene un grupo NH_2 (la terminal N) y el otro extremo tiene un grupo COOH (la terminal C). Diez de los aminoácidos son nutricionalmente esenciales debido a que no pueden sintetizarse en el cuerpo en cantidades adecuadas. Los aminoácidos esenciales son valina, leucina, isoleucina, treonina, metionina, arginina, lisina, histidina, fenilalanina y triptófano. De éstos, arginina e histidina sólo son necesarios durante periodos de crecimiento rápido de tejidos característicos de la infancia o de la recuperación de una enfermedad.

La capacidad para proporcionar los aminoácidos esenciales requeridos para el mantenimiento de los tejidos determina el valor biológico de las proteínas de la dieta. La calidad nutritiva de una proteína –su valor biológico– se mide en una escala relativa, con la proteína del huevo entero o la albúmina del huevo calificados con 100. Las proteínas de fuentes animales (carne, pollo, leche, pescado) tienen un elevado valor biológico debido a que contienen todos los aminoácidos esenciales en proporciones similares a los requeridos para la síntesis de las proteínas del tejido humano. Las proteínas del trigo, maíz, arroz y frijoles tienen un menor valor biológico que las proteínas animales.

Desnutrición proteínica-energética

El consumo insuficiente de alimentos que proporcionan proteínas o energía provoca una pérdida tanto de la masa corporal como del tejido adiposo. Hay dos síndromes de desnutrición proteínica-energética, marasmo y kwashiorkor, que resultan de una reducción en el consumo de proteínas, del consumo total de calorías o ambos (cuadro 66-1).

El **marasmo** resulta de catabolismo y agotamiento del compartimiento de proteínas somáticas representado por los músculos esqueléticos. El compartimiento de las proteínas viscerales se agota sólo de forma marginal. Es por

Cuadro 66-1 Comparación de kwashiorkor y marasmo

Kwashiorkor	Marasmo
<i>Similitudes</i>	
Ambos ocurren debido a un consumo insuficiente de proteínas, calorías o ambos	
Ambos grupos de pacientes muestran apatía, inactividad e irritabilidad	
Ambos grupos de pacientes muestran retraso en el crecimiento	
<i>Diferencias</i>	
Suele apreciarse en lactantes recién destetados	Suele apreciarse en niños destetados de forma temprana o que nunca se amamantaron
El compartimiento de proteínas viscerales (hígado) está agotado	El compartimiento de proteínas somáticas (músculo) está agotado
Hay hipoalbuminemia	Albúmina sérica normal o ligeramente disminuida
La presencia de edema es característica	No hay edema
El peso corporal permanece normal	Hay emaciación grave
La cara está inflamada y tiene forma de luna	Cara marchita y similar a la de un mono
Poco apetito	Apetito voraz

este motivo que las concentraciones de albúmina sérica permanecen normales o están sólo levemente reducidas. La grasa subcutánea se moviliza, lo que resulta en emaciación de las extremidades y facies similares a las de un mono. La piel tiene una apariencia seca e inelástica. En comparación, la cabeza parece ser demasiado grande para el cuerpo. El principal embate del proceso patológico recae en el aumento de peso.

En el **kwashiorkor**, el agotamiento de proteínas es relativamente mayor que la reducción en las calorías totales. A diferencia del marasmo, la privación marcada de proteínas se asocia con la pérdida grave del compartimiento de proteínas viscerales representado sobre todo por las reservas de proteínas en el hígado. Esto conduce a hipoalbuminemia y edema. El compromiso de peso para la edad puede estar enmascarado por la retención de líquidos y la relativa falta de afección de la grasa subcutánea y la masa muscular. A menudo hay hígado graso. El vello y el pelo es escaso, quebradizo y despigmentado. Muchos de estos cambios se deben a daño por radicales libres, que están presentes en cantidades excesivas en el kwashiorkor.

Micronutrientes

Vitaminas

Las vitaminas son sustancias de importancia fisiológica que son necesarias en pequeñas cantidades en la dieta. A diferencia de los nutrientes principales, no generan energía metabólica, sino que sirven para otras funciones especializadas en el cuerpo. Su deficiencia puede resultar en síntomas graves e incluso la muerte (cuadro 66-2). Las vitaminas se han categorizado con base en su solubilidad como vitaminas liposolubles (vitamina A, D, E y K) e hidrosolubles (vitaminas B₁, B₂, B₃, B₅, B₆ y B₁₂, folato y vitamina C).

Cuadro 66-2. Vitaminas, su función fisiológica, fuentes de la dieta y signos y síntomas de deficiencia

Vitamina	Función	fuentes dietéticas	Causas y características de la enfermedad de deficiencia
Vitaminas hidrosolubles			
Tiamina Vitamina B ₁	La tiamina se convierte en los tejidos a tiamina pirofosfato, que sirve como coenzima para la descarboxilación oxidativa de los cetoácidos y la reacción transcetolasa en la vía de desviación de hexosa monofosfato	Legumbres, carne de cerdo, hígado, nueces, germen de los cereales, levadura y capas externas de las semillas	La deficiencia es infrecuente excepto en alcohólicos crónicos debido a la malabsorción intestinal y un consumo alimentario inadecuado. La deficiencia de tiamina causa beriberi, que tiene dos formas. En el beriberi seco predominan los síntomas neuromusculares, con desmielinización de los nervios somáticos y emaciación de los músculos. El beriberi húmedo ocurre en la deficiencia grave de tiamina. Se asocia con edema debido a insuficiencia cardiaca, que, a su vez, probablemente se debe a un metabolismo inadecuado y acumulación de ácido pirúvico y ácido láctico. En alcohólicos, la deficiencia de tiamina resulta en síndrome de Wernicke-Korsakoff. La etapa aguda de esta enfermedad se conoce como encefalopatía de Wernicke, que se caracteriza por delirio y ataxia. En la etapa crónica hay psicosis de Korsakoff
Riboflavina Vitamina B ₂	La riboflavina se convierte a flavina mononucleótido en la mucosa intestinal y a flavina adenina dinucleótido en el hígado. Los nucleótidos de flavina sirven como coenzimas para las flavinas deshidrogenasas en las reacciones de reducción-oxidación de la cadena de transporte de electrones	Leche, huevos, hígado y vegetales de hoja verde	La arriboflavinosis es rara. Se asocia con glositis, estomatitis, queilosis (enrojecimiento de las membranas mucosas de los labios) y dermatitis. Las lesiones dérmicas ocurren sobre todo alrededor de las áreas nasolabial y escrotal
Niacina Vitamina B ₃	La niacina se convierte a las coenzimas NAD ⁺ (nicotinamida adenina dinucleótido) y NADP ⁺ (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato). NADH ⁺ H ⁺ y NADPH ⁺ H ⁺ son esenciales para las reacciones anabólicas de reducción-oxidación, como colesterogénesis y lipogénesis en los compartimentos extramitocondriales de la célula; NAD ⁺ y NADP ⁺ se utilizan en las reacciones catabólicas de reducción-oxidación en la matriz mitocondrial	Granos no refinados, levadura, hígado, legumbres y carnes magras	Una cantidad limitada de niacina puede sintetizarse en el cuerpo a partir de triptófano. La deficiencia de niacina es endémica entre personas pobres que subsisten sobre todo a base de maíz, que es deficiente en triptófano La pelagra (que significa "piel gruesa") afecta las vías gastrointestinales y el sistema nervioso central. Provoca las tres D: dermatitis, diarrea y demencia
Ácido pantoténico Vitamina B ₅	El ácido pantoténico se convierte a coenzima A, que desempeña una función fundamental en diversas reacciones. Un ejemplo es la conversión de succinato a succinil CoA, que es un precursor para hem	Levadura, hígado y huevos	Rara
Piridoxina Vitamina B ₆	La piridoxina se convierte en piridoxal fosfato, que actúa como una coenzima para aminotransferasas	Cereales de granos enteros, trigo, maíz, nueces, carnes musculosas, hígado y pescado	Rara, excepto en alcohólicos, en mujeres que toman anticonceptivos orales, en lactantes alimentados con fórmula láctea baja en esta vitamina y en pacientes que reciben isoniazida para el tratamiento de la tuberculosis. Isoniazida se une con piridoxal y el complejo piridoxal-hidrazona se excreta con rapidez en la orina. Los síntomas clínicos incluyen disfunciones neuronales, que pueden deberse a la síntesis deficiente de neurotransmisores, como noradrenalina y serotonina y anemia debido a una biosíntesis deficiente de hem. Se aprecian anemia sideroblástica y cambios en la personalidad en la deficiencia grave
Biotina	La biotina sirve como el grupo prostético para las carboxilasas, transfiriendo CO ₂ a las moléculas aceptoras (reacciones de carboxilación)	Hígado, riñones, leche, yema de huevo, maíz y leche de soya	Los microorganismos intestinales sintetizan biotina. Así, la deficiencia de biotina es causada por 1) antibióticos que inhiben el crecimiento de los microorganismos intestinales y 2) consumo excesivo de huevo crudo. La clara de huevo contiene la proteína avidina, que se une estrechamente a la biotina y previene su utilización en la dieta. La deficiencia de biotina provoca dermatitis seborreica, anorexia, náuseas y dolor muscular. Los niños con deficiencia de biotina tienen inmunodeficiencia

Cuadro 66-2. (Continúa) Vitaminas, su función fisiológica, fuentes de la dieta y signos y síntomas de deficiencia

Vitamina	Función	fuentes dietéticas	Causas y características de la enfermedad de deficiencia
Vitaminas hidrosolubles			
Ácido fólico	El ácido fólico se convierte en ácido tetrahidrofólico, que es esencial para las reacciones de transmetilación en la síntesis de DNA	Vegetales de hoja verde, levadura, legumbres e hígado	La deficiencia de folato ocurre debido a 1) consumo inadecuado, que no es raro en alcohólicos, adolescentes y lactantes; 2) mayores requerimientos, como en el embarazo, lactancia, neoplasias y aumento de la hematopoyesis (anemias hemolíticas crónicas); y 3) malabsorción. La deficiencia de folato afecta a las células de multiplicación rápida, como las células hematopoyéticas, lo que resulta en anemia megaloblástica
Cobalamina Vitamina B ₁₂	La vitamina B ₁₂ es necesaria para la recuperación de tetrahydrofurano de la trampa de metilo y la formación de S-adenil metionina, que es importante para la mielinación de las neuronas	Productos animales (carne, hígado, riñones, pescado, huevos) y leche	La deficiencia de vitamina B ₁₂ ocurre sobre todo debido a una reducción en su absorción intestinal, cuyas causas pueden ser 1) producción inadecuada de factor intrínseco, como ocurre en la anemia perniciosa y gastrectomía y 2) enfermedades o resección de la porción terminal del ileon. También puede ocurrir deficiencia si 3) la vitamina es consumida por bacterias en el intestino, como en el síndrome de asa ciega o por cestodos de peces. La deficiencia de vitamina B ₁₂ resulta en anemia megaloblástica y signos y síntomas neurológicos
Ácido ascórbico Vitamina C	La vitamina C es un agente reductor y funciona como una coenzima en las reacciones de hidroxilación. Es importante para la síntesis de colágeno, adrenalina, ácido biliar y esteroides. También es necesaria para la absorción de hierro, formación mineral de hueso y para la degradación de tirosina. Es uno de los tres nutrientes con propiedades antioxidantes; los otros dos son vitamina E y β caroteno. Por tanto, proporciona protección contra los radicales libres y se cree que previene la aterosclerosis, arteriopatía coronaria y cáncer	Cítricos, papas (en particular su cáscara), vegetales verdes y jitomates. La fuente más abundante es <i>Embellia officinalis</i> (amla, fruto del grosellero indio)	La deficiencia de vitamina C ocurre debido a un menor consumo en la dieta, que es raro. Puede ocurrir en lactantes que toman fórmulas lácteas procesadas que no se complementan con cítricos y vegetales. La deficiencia de vitamina C causa escorbuto, caracterizado por llagas, encías esponjosas, vasos sanguíneos frágiles, articulaciones inflamadas y anemia. La cicatrización de heridas es deficiente, así como la formación de hueso, lo cual puede conducir a osteoporosis. La integridad de los vasos sanguíneos disminuye debido a la menor fuerza del colágeno de las paredes de los vasos. Conduce a la rotura frecuente de los vasos sanguíneos. Hay una reducción en la inmunidad
Vitaminas liposolubles			
Vitamina A Retinol	Los derivados del retinol (retinoides) son esenciales para la vista, que está mediada por retinal. Otro derivado del retinol, el ácido retinoico, es esencial para el crecimiento, reproducción y mantenimiento de los tejidos epiteliales, sirviendo como un regulador transcripcional al igual que otras hormonas del grupo 1	Hígado, riñones, mantequilla de grasa, aceites, yema de huevo, vegetales de hoja verde, frutas	Las causas de deficiencia de vitamina A incluyen 1) reducción en el consumo alimentario de vitamina o de su provitamina caroteno; 2) malabsorción de grasas, como en ictericia obstructiva, y 3) aumento de la excreción, como en proteinuria. En la sangre, la vitamina A se une a las proteínas plasmáticas. La ceguera nocturna es el síntoma más temprano, seguido de degeneración retiniana. La conjuntiva bulbar se seca (xerosis) y se desarrollan pequeñas placas grises con superficies espumosas (manchas de Bitot). Hay ulceración de la córnea (queratomalacia) y sequedad e hiperqueratosis de la piel
Vitamina D Calciferol	La forma activa de la vitamina D es dihidrocolecalciferol (DHCC). En el hueso, el DHCC tiene un efecto antirraquítico. En el riñón y los intestinos, el DHCC estimula la absorción del ion calcio y los fosfatos al inducir la síntesis de las proteínas transportadoras	Hígado, yema de huevo y mantequilla	Las causas de la deficiencia de vitamina D incluyen disminución del consumo en la dieta de la vitamina o de la provitamina caroteno, malabsorción de grasas, como en la ictericia obstructiva, y mayores pérdidas, como en el síndrome nefrótico. En sangre, la vitamina D se une a las proteínas plasmáticas. La deficiencia de la vitamina resulta en raquitismo en niños y osteomalacia en adultos
Vitamina E Tocoferol	La vitamina E es el antioxidante liposoluble más potente y carroñero de radicales libres. La vitamina E retrasa el envejecimiento y la formación de cataratas y mejora el desempeño atlético. Hay una relación inversa entre el consumo de vitamina E y el riesgo de arteriopatías coronarias	Aceites de semillas vegetales, hígado y huevos	La absorción de vitamina E es dependiente de la absorción intestinal de grasas, que requiere sales biliares. La deficiencia de vitamina E es rara, pero se asocia con atrofia hepática, trastornos neurológicos y hemólisis de eritrocitos debido a una menor protección de los eritrocitos frente a los peróxidos
Vitamina K Quinona	La hidroquinona reducida, que es la forma activa de la vitamina KH ₂ , actúa como cofactor para las reacciones de carboxilación en la síntesis de los factores de coagulación 2, 7, 9 y 10	Vegetales de hoja verde, yema de huevo e hígado	Las principales causas de la deficiencia de vitamina K son 1) consumo inadecuado en la dieta; 2) malabsorción de grasas, como en la ictericia obstructiva; 3) enfermedad hepatocelular; y 4) antibióticos que destruyen la microflora intestinal. La deficiencia de vitamina K afecta la coagulación sanguínea, lo que resulta en un aumento en el tiempo de sangrado

Las vitaminas hidrosolubles son precursoras de las coenzimas (figura 66-1). Las vitaminas liposolubles A y D actúan más como hormonas. Por ejemplo, la vitamina A es importante en la transducción visual en la retina, en tanto que la vitamina D es una hormona importante que desempeña una función en la homeostasis del calcio. La vitamina K es una coenzima. Las vitaminas C, E y los β carotenos tienen propiedades antioxidantes. Inactivan los radicales oxígeno, que son dañinos para el cuerpo.

Las vitaminas no pueden sintetizarse en el cuerpo humano y por tanto deben obtenerse de los alimentos. Una excepción es la vitamina D, que puede fotosintetizarse en la piel (véase capítulo 78). Algunas vitaminas pueden ser sintetizadas por microorganismos intestinales, pero a excepción de la biotina, la cantidad sintetizada por la flora microintestinal no es suficiente para satisfacer las necesidades diarias.

Las vitaminas liposolubles (A, D, E y K o sus provitaminas precursoras) no se absorben con facilidad de la

dieta, pero se almacenan reservas abundantes en los tejidos. La vitamina E se almacena en el tejido adiposo; otras vitaminas liposolubles se almacenan en el hígado. Por el mismo motivo, las vitaminas liposolubles pueden acumularse y alcanzar concentraciones tóxicas. Las vitaminas hidrosolubles se absorben con facilidad del intestino, se transportan a los tejidos y se eliminan sin problema del cuerpo en la orina de modo que ni se almacenan en el cuerpo ni pueden acumularse hasta alcanzar concentraciones tóxicas.

Nutrientes minerales

Los nutrientes minerales se dividen en **macrominerales** (iones de sodio, calcio, potasio, cloro, sulfuro y magnesio) que se requieren en cantidades mayores a 100 mg/día y **microminerales** u **oligoelementos** (iones de cromo, cobalto, cobre, yodo, hierro, manganeso, molibdeno, selenio, zinc y otros) que son necesarios en cantidades mucho menores en la dieta. Los macrominerales son los principales componentes de las enzimas, hormonas (en el caso del yodo) y hemoglobina (en el caso del hierro). Las deficiencias de oligoelementos son relativamente raras, aunque la falta de yodo o hierro ocurre por una variedad de motivos y tienen consecuencias obvias.

La absorción intestinal de minerales en la dieta requiere de proteínas transportadoras específicas (véase capítulo 24, Mecanismos de la absorción de hierro). La síntesis de estas proteínas transportadoras sirve como un mecanismo importante para el control de las concentraciones de minerales en el cuerpo. La excreción de los minerales ocurre a través de la vía renal o hepatobiliar. Los minerales se transportan en la sangre como complejos con proteínas transportadoras. Por ejemplo, el hierro se une a la transferrina en plasma. Apoceruloplasmina, una glucoproteína, se sintetiza en el hígado y se une con seis átomos de cobre para formar ceruloplasmina. Noventa por ciento del cobre en el cuerpo está estrechamente unido en la ceruloplasmina y el resto está unido con menor fuerza a albúmina. Debido a que la ceruloplasmina se une de forma muy estrecha con el cobre, se niega a suministrar cobre a los tejidos con facilidad y es de menor utilidad como proteína de transporte que la albúmina.

Metalotioneínas Las concentraciones tisulares de ciertos metales se regulan en parte por metalotioneínas, un grupo de proteínas pequeñas que se encuentran en el citosol del hígado, riñones e intestino. Las metalotioneínas tienen un alto contenido de cisteína y el grupo SH de la cisteína se une a metales como cobre, zinc, cadmio y mercurio. Una elevación repentina en estos minerales induce a la síntesis de metalotioneínas, lo que sugiere que éstas tienen una función protectora frente a los efectos tóxicos de estos minerales. El hecho de que una cantidad excesiva de zinc en la dieta provoque deficiencia de cobre se explica por la mayor afinidad de unión de las metalotioneínas por el cobre. El exceso de zinc en la dieta induce a la síntesis de metalotioneínas, que atrapan el cobre dentro de las células de la mucosa intestinal. El cobre se pierde de modo subsecuente con la exfoliación de las células de la mucosa.

La **enfermedad de Wilson** (degeneración hepatolenticular) es un trastorno autosómico de herencia recesiva en que está afectada la excreción biliar de cobre. También conduce a acumulación de cobre, al inicio en el hígado y más adelante en otros órganos, lo que incluye el cerebro. Esto resulta en anemia hemolítica, daño hepático y disfunción neurológica.

El aumento del cobre en las células hepáticas inhibe el acoplamiento de cobre con apoceruloplasmina y conduce a

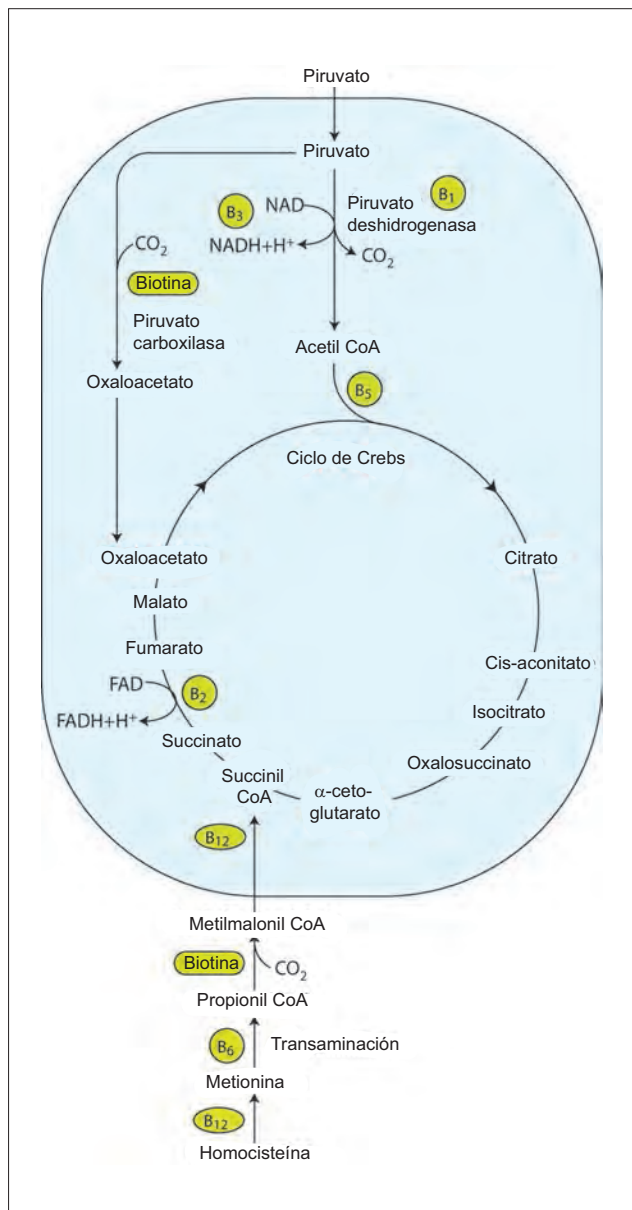


Figura 66-1. Vitaminas y su función en las reacciones metabólicas.

bajas concentraciones de ceruloplasmina plasmática. La enfermedad se trata con la administración de D-penicilamina, un quelador de cobre, que permite su excreción urinaria formando un complejo de cobre hidrosoluble.

Fibras alimentarias

Las fibras alimentarias son carbohidratos de plantas (con la excepción de la lignina) en las dietas que son resistentes a la digestión en el intestino. Consisten de fibras insolubles, como celulosas y lignina, y fibras solubles, como hemicelulosas, gomas, mucílago y pectina. Los cereales de grano entero, frutas, vegetales y legumbres proporcionan una buena fuente natural tanto de fibras solubles como insolubles. El salvado de trigo y otros granos enteros son ricos en fibras insolubles, en tanto que el salvado de avena, los chícharos y los frijoles son ricos en fibras solubles.

Efectos fisiológicos La fibra alimentaria no proporciona energía, pero tiene varios efectos benéficos. La fibra absorbe hasta 15 veces su peso en agua y se satura, con lo que aumenta el volumen de la materia fecal. El mayor volumen de las heces aumenta la motilidad colónica y acelera el tránsito intestinal de quimo. La fermentación de las bacterias anaerobias en el colon resulta en la formación de agua, dióxido de carbono, hidrógeno y ácidos grasos de cadena corta, como ácidos acético, propiónico y butírico. Los ácidos grasos de cadena corta se absorben bien en el colon y tienen un efecto trófico sobre la mucosa colónica. También promueven la absorción de agua, sodio y cloruro.

Si la cantidad de fibra alimentaria es reducida, se dice que la dieta carece de volumen. Cuando el volumen de la materia fecal en el colon es reducido, el colon se encuentra inactivo, y los movimientos intestinales son poco frecuentes. La inanición y nutrición parenteral conducen a atrofia de la mucosa del colon. La atrofia se revierte con la presencia en el colon de fibras como pectina.

Función terapéutica El consumo recomendado de fibra es de 25 a 35 g/día. En caso de estreñimiento, las fibras actúan como **laxantes de volumen**, proporcionando un mayor volumen de material no digerible al colon, lo que hace a las heces más suaves. En caso de diarrea, la restricción de la cantidad de fibra alimentaria hace más lento el tránsito intestinal y por tanto reduce la frecuencia y volumen de las heces. Las fibras se unen a los compuestos tóxicos, lo que incluye ciertos carcinógenos, reduciendo su absorción. Las fibras también se unen a los focos carcinomatosos de la mucosa colónica y los arrastran consigo. Se dice que el consumo de una dieta rica en fibra reduce el colesterol sérico y resulta en una baja incidencia de estreñimiento, hemorroides, diverticulosis, cáncer del colon, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria. Los complementos ricos en fibra disponibles suelen ser preparados de metilcelulosa. Los pacientes deben beber abundantes cantidades de agua junto con la fibra para permitir que se sature y retenga agua.

El consumo demasiado entusiasta de complementos ricos en fibra debe evitarse. Las cantidades abundantes de fibra pueden afectar la absorción de hierro, calcio y vitaminas liposolubles. La fibra saturada de agua puede formar una masa sólida dentro del esófago, conocida como **bezoar**; es mejor evitar estos complementos en personas con trastornos de la motilidad esofágica.

Resumen

- Las grasas, carbohidratos y proteínas en las dietas son macronutrientes que se necesitan en cantidades abundantes.

- Los macronutrientes se utilizan para producir energía que sirva de combustible a todas las funciones del organismo y para construir las partes constituyentes del mismo.
- Las vitaminas y minerales son considerados micronutrientes y se necesitan en menores cantidades.
- Las vitaminas tienen funciones importantes como coenzimas, en tanto que los minerales constituyen el grueso de los solutos en el líquido intracelular y extracelular y en hueso.

Aplicación del conocimiento

66.1. La Sra. Schilling ha estado perdiendo peso en el último mes. ¿Qué trastorno **debe** estar presente si está perdiendo peso?

66.1. Las cantidades demasiado bajas de qué macronutriente disponible para ser utilizado por el cuerpo probablemente provoquen el letargo de la Sra. Schilling. Explique.

67 Funciones de la boca y esófago

Estructura del canal alimentario

La función de las diferentes partes del aparato digestivo –el esófago, duodeno, intestino delgado y colon– se analizan por separado en los siguientes capítulos. El término **digestión** suele usarse de dos formas distintas; en un sentido general, se utiliza para describir todos los procesos que participan en la obtención de nutrientes por el cuerpo a partir de los alimentos que se ingieren. Sin embargo, la digestión también se refiere de forma específica a los procesos por los cuales los alimentos ingeridos se degradan en moléculas pequeñas que pueden absorberse en el cuerpo.

Los órganos gastrointestinales muestran ciertas características estructurales comunes y aquí se tratarán de manera breve.

La pared del canal alimentario está formada por cuatro capas (figura 67-1). De adentro para afuera, son la

mucosa, submucosa, túnica muscular y serosa. La mucosa se subdivide a su vez en tres capas: la cubierta de epitelio, un tejido conjuntivo altamente vascular llamado lámina propia, y una estrecha capa de fibras musculares conocidas como la mucosa muscular. La contracción de la mucosa muscular puede aliviar la tensión en la superficie de la mucosa incluso las capas musculares externas permanecen relajadas. Esto permite a las glándulas mucosas funcionar de forma normal.

La túnica muscular está constituida por dos capas, la capa muscular circular interna y la capa muscular longitudinal externa. Una tercer capa, la capa muscular oblicua, se encuentra sólo en el fondo gástrico, interna a la capa muscular circular. La capa circular muscular se engrosa para formar los esfínteres gastrointestinales. El músculo estriado constituye las paredes de la faringe y el tercio proximal del esófago. El músculo estriado también constituye el esfínter anal externo.

Los **nervios intramurales** (es decir, los nervios en la pared) del tubo digestivo forman dos **plexos** en el intestino: el plexo submucoso (de Meissner), que está presente en la submucosa, y el plexo mientérico (de Auerbach), que se encuentra entre las capas musculares circular y longitudinal. Ambos contienen ganglios formados por cuerpos celulares de los nervios intramurales. Estos nervios intrínsecos constituyen el **sistema nervioso entérico**.

Nervios extrínsecos | Las células gangliónicas del plexo intramural son inervadas por fibras simpáticas postgangliónicas. El control parasimpático se ejerce a través del nervio vago, que controla la porción distal del esófago, estómago, hígado, páncreas, intestino delgado y probablemente porción proximal del colon, y el nervio esplácnico pélvico (S2-S4), que controla la porción distal del colon y recto. Las fibras parasimpáticas constituyen menos de 10% de las fibras vagales. Noventa por ciento de las fibras vagales son aferentes. El vago también contiene nervios motores somáticos al músculo estriado de la porción proximal del esófago y fibras simpáticas que entran al vago a partir de los ganglios simpáticos cervicales.

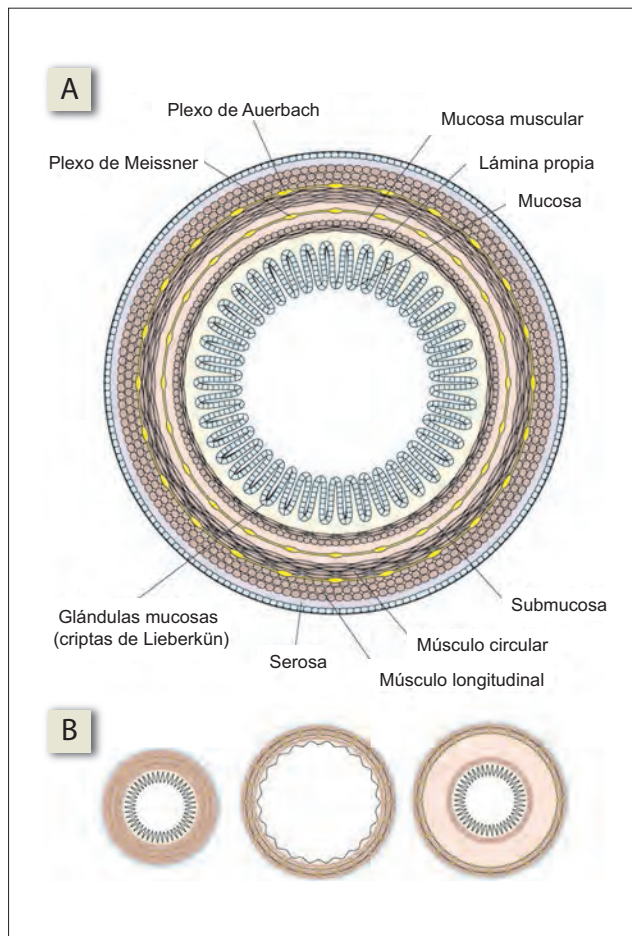


Figura 67-1. A) Corte transversal del canal alimentario que muestra sus cuatro capas. También se muestran los plexos gangliónico y agangliónico. B) Cambios en la mucosa muscular durante la actividad gastrointestinal. Luz normal con la mucosa dispuesta en pliegues (abajo a la izquierda). La dilatación de la luz estira los pliegues de la mucosa (abajo en medio). La contracción de la mucosa muscular alivia la tensión sobre la mucosa y restaura los pliegues (abajo a la derecha).

Modelos generales: comunicaciones y homeostasis

Al igual que todos los sistemas fisiológicos, la información neural y endocrina debe pasar de una célula a otra para que tengan lugar las funciones coordinadas del aparato digestivo. Sin embargo, el aparato digestivo es prácticamente único en que la información no se utiliza para mantener un estado de homeostasis (básicamente el aparato gastrointestinal procesa todo lo que se le presenta mediante la dieta).

Funciones motoras

Masticación

La masticación consiste en movimientos de las mandíbulas, la acción de los dientes y los movimientos coordi-

dados de la lengua y otros músculos de la cavidad oral. Los músculos de la masticación (masetero, temporal y pterigoideo) y la lengua muestran movimientos coordinados automáticos que son controlados por un centro en el tallo encefálico. La masticación es asistida por la secreción de saliva, que actúa como lubricante.

Deglución

El centro de coordinación de la deglución se ubica en el tallo encefálico. El arco aferente comprende los nervios trigémino, glossofaríngeo y vago. El arco eferente llega a la musculatura faríngea y la lengua a través de los nervios trigémino, facial e hipogloso. La deglución tiene tres fases, la fase oral, la faríngea y la esofágica.

La **fase oral** es la fase voluntaria en que el bolo se exprime de la cavidad oral y hacia la faringe. Esta fuerza es posible mediante los siguientes pasos. 1) Las mandíbulas se aprietan y los labios se cierran. 2) La lengua lleva el bolo a la línea media entre la porción anterior de la lengua y el paladar duro. La punta de la lengua presiona entonces con firmeza contra el techo del paladar duro y limita el bolo en sentido anterior. 3) La contracción voluntaria del músculo milohioideo empuja el bolo hacia la pared faríngea posterior.

En la **fase faríngea**, el bolo entra a la faringe y estimula los extremos sensoriales del nervio glossofaríngeo en la pared faríngea posterior, el paladar blando y la epiglotis. Esto inicia el reflejo de deglución. El **centro de deglución** se ubica en el bulbo.

El reflejo de deglución coordina la ocurrencia secuencial de los siguientes pasos (figura 67-2). 1) La cavidad oral se aísla de la faringe por la aproximación del arco palatofaríngeo. 2) La nasofaringe se aísla de la faringe por la elevación del paladar blando. 3) La glotis se aísla de la faringe mediante la aproximación de las cuerdas vocales. 4) El hioides se eleva por la contracción del digástrico y glenohioides. La laringe se eleva con el hioides y pone a la epiglotis en el camino del bolo. 5) El

bolo empuja a la epiglotis hacia atrás sobre la glotis que está cerrada. La luz del esófago se abre mediante el movimiento anterógrado de la laringe y tráquea, cuyas paredes posteriores están unidas a las paredes anteriores de la faringe y esófago, respectivamente. 6) La respiración se detiene. 7) El esfínter esofágico superior (hipofaríngeo) (formado por el músculo cricofaríngeo), que protege el extremo superior del esófago, se relaja brevemente y el bolo entra a la porción superior del esófago. 8) El cricofaríngeo se contrae, la glotis se reabre y la respiración continúa.

Fase esofágica

Una vez que el bolo entra al esófago, es impulsado por el peristaltismo a una velocidad de 2 a 3 cm/seg. El movimiento del bolo es auxiliado por la gravedad y por tanto los alimentos viajan a través del esófago con mayor rapidez al estar de pie que en posición supina. Sin embargo, las ondas peristálticas son lo bastante fuertes para impulsar a los alimentos aun en contra de la gravedad; por tanto, la deglución es posible incluso cuando una persona está parada sobre su cabeza.

Existen dos tipos de ondas peristálticas en el esófago. Las **ondas peristálticas primarias** se originan en la faringe durante la fase faríngea de la deglución y viajan hacia abajo del esófago. La contracción de la pared esofágica comienza en el esfínter esofágico superior cuando el bolo entra al esófago y viaja en sentido descendente por el esfínter esofágico inferior. El peristaltismo primario así asegura que el esfínter inferior se relaje en sincronía con la relajación del esfínter esofágico superior.

Las **ondas peristálticas secundarias** se originan en el propio esófago cuando la pared esofágica está estirada por el bolo. Las ondas secundarias siguen produciéndose hasta que el bolo se desaloja del esófago hacia el estómago. La fuerza de propulsión producida es proporcional al tamaño del bolo.

Prevención del reflujo esofágico

A nivel anatómico, el **esfínter esofágico inferior** sólo puede identificarse vagamente como un ligero engrosamiento de la capa muscular de la pared esofágica. Tiene ~5 cm de longitud, de los cuales 3 cm yacen por debajo del diafragma y 2 cm por arriba de éste. Parte de la capacidad del esófago para resistir el reflujo depende del segmento que yace por debajo del diafragma. Cualquier elevación en la presión intraabdominal ejerce presión no sólo sobre el estómago sino también sobre la parte intraabdominal del esófago, lo que ocluye su luz de modo que se previene el reflujo. En el embarazo, el útero que ha aumentado de tamaño empuja el estómago hacia arriba y empuja la porción intraabdominal del esófago hacia el tórax. Por tanto, el reflujo es frecuente en el embarazo. Otra causa de reflujo es la elevación en las concentraciones de progesterona en el embarazo, lo que reduce el tono del esfínter esofágico inferior.

El reflujo también se previene mediante el ángulo oblicuo de entrada del esófago hacia el estómago, lo que se denomina **ángulo de His** (figura 67-3). Cualquier elevación en la presión intragástrica tiende a empujar el estómago hacia arriba y a la derecha y por tanto comprime y cierra el extremo del esófago. El ángulo de His es prácticamente inexistente en muchos lactantes y el esófago tiende a formar una línea recta con el estómago. Por tanto, el reflujo es muy frecuente en lactantes.

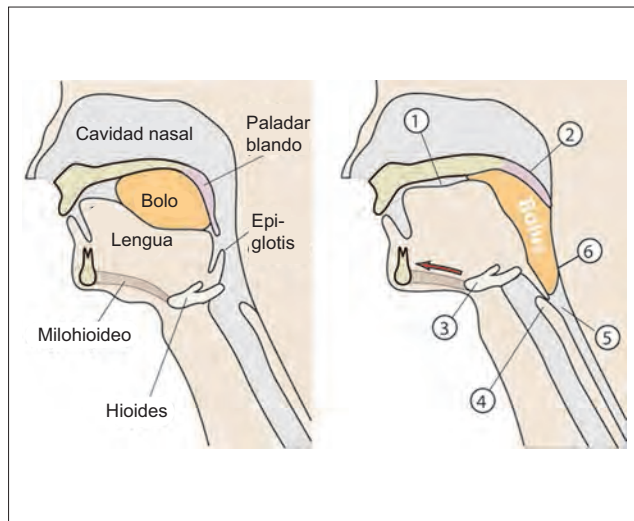


Figura 67-2. Etapas de la deglución. 1) La lengua se eleva, cerrando la orofaringe. 2) El paladar blando se eleva, cerrando la nasofaringe. 3) El hioides se eleva y mueve hacia adelante. 4) La pared anterior del esófago es impulsada hacia adelante por el hioides. 5) La luz esofágica se abre. 6) La epiglotis se mueve hacia atrás para cerrar la glotis.

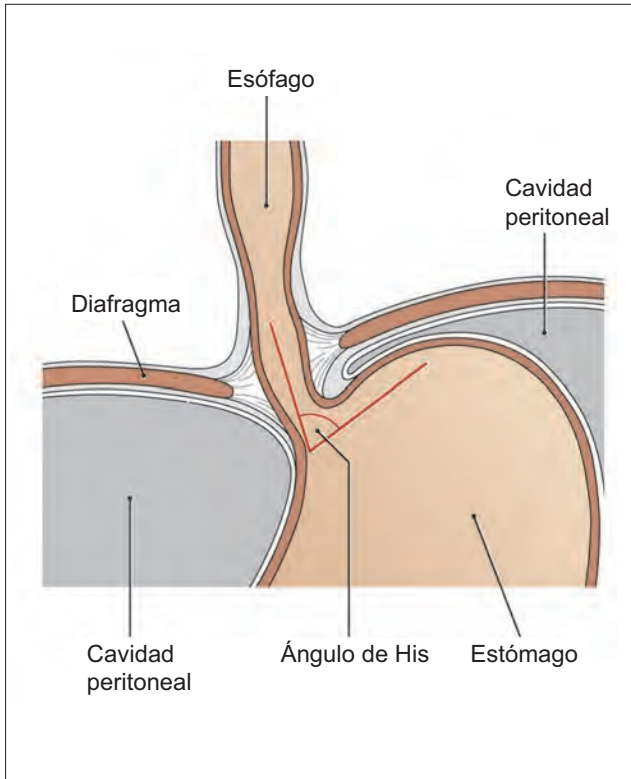


Figura 67-3. La geometría de la unión del esófago y estómago (ángulo de His) ayuda a prevenir el reflujo de los contenidos gástricos. Debido a esta geometría, la expansión del estómago tiende a comprometer el esófago, con lo que lo cierra.

El tono del esfínter esofágico inferior se encuentra sobre todo bajo control vagal (colinérgico). Por tanto, los fármacos parasimpaticolíticos como la atropina no deben administrarse a un paciente con esofagitis por reflujo. Cuando hay reflujo, estimula las ondas peristálticas secundarias que barren el material ofensor de vuelta al estómago.

Funciones secretoras

El principal evento secretor en la boca es la secreción de saliva. Se secreta alrededor de 1 L de saliva al día a partir de tres glándulas salivales: 250 mL se secretan en la paratiroides, 700 mL en la submandibular y 50 mL en las glándulas sublinguales. Dependiendo del tipo de secreción, los acinos salivales se categorizan en dos tipos: serosos y mucosos. Los acinos serosos secretan la saliva acuosa que contiene más de 90% de agua y los acinos mucosos secretan un líquido más viscoso que contiene la glucoproteína mucina, que hace a la saliva pegajosa y viscosa. La glándula parótida es puramente serosa, la glándula sublingual es en gran parte mucosa, en tanto que la submandibular es una glándula mixta (figura 67-4).

La saliva tiene las siguientes funciones: 1) mantiene la boca húmeda y limpia, y protege el esmalte de los dientes. 2) Actúa como lubricante y por tanto ayuda en el habla, masticación y deglución. 3) Ayuda en la formación de bolo al actuar como pegamento. 4) Disuelve las partículas de alimentos y es necesaria para el gusto. (Los receptores del gusto sólo responden a las sustancias disueltas.) 5) Es alca-

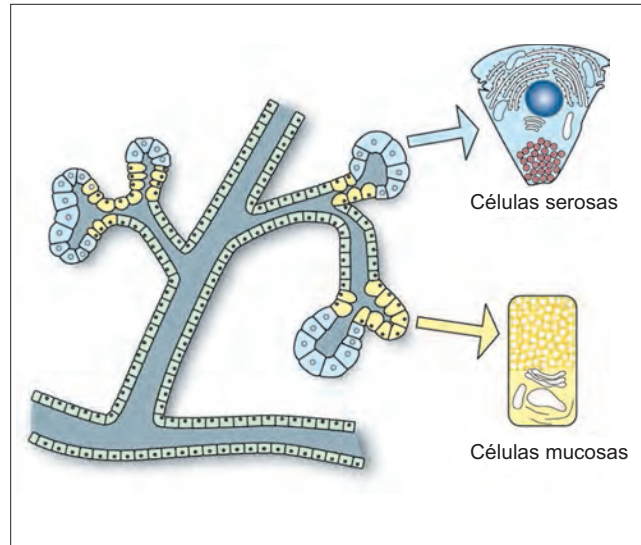


Figura 67-4. Acinos y conductos salivales. El inserto muestra las células mucosas y serosas.

lina y por tanto ayuda a neutralizar los jugos gástricos que pueden regurgitarse hacia el esófago. 6) Contiene amilasa, que inicia la digestión de los carbohidratos, y lipasa, que contribuye a la digestión de grasas. 7) Contiene lisozima y lactoferrina, que tienen una acción antibacteriana.

Composición de la saliva

La saliva está compuesta de agua, electrolitos, glucoproteínas y factores de crecimiento. La composición de la saliva depende de la glándula salival particular, el estímulo y la velocidad de flujo. La composición de la saliva a velocidades basales de flujo se presenta en el cuadro 67-1.

Los componentes orgánicos de la saliva son secretados por las células de los conductos de la glándula salival. El líquido salival se forma por la trasudación de plasma y por tanto es isotónico cuando se acaba de formar. Durante su tránsito a través de los conductos salivales, el sodio (Na^+) y cloro (Cl^-) se reabsorben, en tanto que se secretan potasio (K^+) y bicarbonato (HCO_3^-) hacia él. Debido a que la absorción de NaCl es más rápida que la secreción de KHCO_3 y dado que el epitelio del conducto no es libremente permeable al agua, la saliva se vuelve hipotónica. La aldosterona promueve la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ en los conductos salivales. Entre más lenta sea la velocidad del flujo salival, mayor es el cambio en la composición iónica de la saliva en los conductos. A pesar de la secreción de bicarbonatos en la saliva, el pH salival a velocidades de

Cuadro 67-1. Características de la saliva

Tonicidad	Hipotónica
pH	7.0 a 8.0
Na^+ y Cl^-	Menor que en plasma
K^+ y HCO_3^-	Mayor que en plasma
Otros iones	Ca^{2+} , Mg^{2+} , PO_4^{3-}
Contenidos orgánicos	Proteínas (p. ej., amilasa) y glucoproteínas (p. ej., mucina)

flujo lentos es ~ 70 debido a que cierta cantidad de Na^+ se reabsorbe a partir de los conductos mediante el antiporte Na^+-H^+ .

Control de la secreción salival

La secreción salival está exclusivamente bajo control neural (figura 67-5). Las glándulas salivales están inervadas tanto por los nervios parasimpáticos colinérgicos como por los simpáticos adrenérgicos.

Las **fibras parasimpáticas pregangliónicas** a la glándula salival se originan en los núcleos de salivación del tallo encefálico. Alcanzan las glándulas submandibulares y linguales a través del nervio facial y la glándula parótida a través del nervio glosofaríngeo. Las fibras nerviosas colinérgicas posgangliónicas parasimpáticas secretan acetilcolina y péptido intestinal vasoactivo. Estos nervios pueden estimularse 1) mediante un **reflejo incondicionado**, por la presencia de alimentos en la boca (en particular secos o agrios) o 2) a través de un **reflejo condicionado**, como el olor o incluso el pensar en comida.

La estimulación parasimpática provoca una secreción abundante de saliva acuosa. La secreción de amilasa también aumenta. Sin embargo, debido a un aumento considerable en la secreción acuosa, la concentración de amilasa en la saliva disminuye. La vasodilatación local requerida para una mayor secreción salival se debe al péptido intestinal vasoactivo, que es un cotransmisor con acetilcolina en algunas de las neuronas parasimpáticas posgangliónicas. La calcireína tisular secretada por las células salivales secretoras activas contribuye a hiperemia (véase figura 37-2).

La **descarga simpática** causa vasoconstricción e inhibe la secreción de la saliva serosa, pero aumenta la concentración de enzimas en la saliva. La descarga simpática asociada con el miedo y la excitación hace que la boca se seque. Los agonistas colinérgicos y adrenérgicos α actúan a través del mecanismo hormonal del grupo IIA; los agonistas adrenérgicos β actúan a través del mecanismo hormonal de grupo IIC (véase capítulo 75).

La **secreción salival refleja** ocurre cuando los mecanorreceptores y quimiorreceptores en la cavidad oral responden a la textura de los alimentos y su composición química. También son estimulados por la sequedad de la boca. Los impulsos aferentes se integran en el **centro de salivación** (diferente del núcleo salival) en el bulbo raquídeo. Este centro se encuentra cerca de los centros que regulan la respira-

ción y el vómito. El centro de salivación también recibe información proveniente de la corteza cerebral, la amígdala y el hipotálamo.

Funciones digestivas

Los eventos digestivos en la boca incluyen las acciones de dos enzimas, una amilasa y una lipasa. La **amilasa salival** es una amilasa α (también llamada ptialina) con un pH óptimo de 6.7. Degrada los almidones al hidrolizar las uniones 1:4 α (véase figura 69-8). Su acción tiene una duración muy breve debido a que es inactivada por el pH gástrico ácido poco tiempo después de entrar al estómago.

La **lipasa lingual** es secretada por las glándulas de Ebner en la superficie dorsal de la lengua. La lipasa permanece activa en el estómago y contribuye a la digestión de grasa en el estómago.

Resumen

- Las paredes del aparato digestivo están constituidas por cuatro capas (mucosa, submucosa, túnica muscular y serosa), con dos plexos neurales (submucosa y mientérica) entre las capas.
- El aparato digestivo es inervado por las porciones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo.
- La función motora de la masticación y la deglución transportan la comida ingerida al estómago.
- La secreción salival lubrica los alimentos masticados y ayuda en su paso por el estómago.
- Las secreciones salivales contienen dos enzimas que inician la digestión de los alimentos (pero no son esenciales para ello).

Aplicación del conocimiento

67.1. La Sra. Schilling ha tomado diferentes pastillas (loperamida, complementos de calcio). ¿Es el mecanismo que participa en la deglución de una píldora un mecanismo voluntario o un reflejo? Explique.

67.2. La saliva de la Sra. Schilling se analiza para determinar si es normal. Se determina que el pH es de 6.9 debido al bicarbonato presente en ella. ¿Por qué es importante que se mantenga un pH ligeramente alcalino para la función de la saliva?

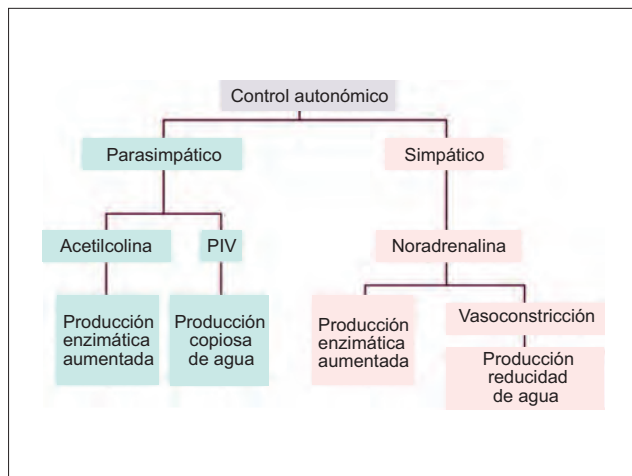


Figura 67-5. Efecto de la estimulación autónoma en la secreción salival. PIV, péptido intestinal vasoactivo.

68 Funciones del estómago

El estómago se divide en cardias, fondo, cuerpo, antro y piloro (figura 68-1A). El movimiento de los alimentos al interior y exterior del estómago se controla mediante dos esfínteres, el cardiaco y pilórico. La mucosa gástrica forma pliegues prominentes, llamados pliegues rugosos, que aumentan su área de superficie (figura 68-1B).

El estómago tiene funciones motoras, secretoras y digestivas. 1) El estómago actúa como un reservorio capaz de relajarse para acomodar grandes volúmenes de comida con sólo ligeros incrementos de presión. 2) Muele los alimentos a partículas de tamaño óptimo. 3) Mezcla el bolo con los jugos gástricos y lo convierte en quimo. 4) Controla su propio vaciado, reteniendo la porción sólida de los alimentos hasta que la mayor parte del líquido se ha vaciado. 5) Cierne los alimentos, reteniendo las partículas de mayor tamaño, lo que da más tiempo para una mayor degradación. 6) Regula la velocidad a la que el quimo llega al intestino. 7) Secreta ácido clorhídrico, que destruye a las bacterias que entran con los alimentos. 8) Secreta pepsina, que inicia la digestión de proteínas.

Funciones motoras

Motilidad del estómago vacío

Los **complejos motores migratorios** son las ondas de contracción producidas por la actividad eléctrica del músculo liso de una sola unidad de las vías gastrointestinales. La actividad eléctrica se denomina **ritmo eléctrico basal**. Se origina en las células de marcapasos ubicadas en la capa muscular circular externa cerca del plexo mientérico. Las células de marcapasos son células mesenquimatosas en forma de estrella (células intersticiales de Cajal)

cuyos procesos hacen contactos sinápticos (sinapsis eléctrica) con las células de músculo liso. Cuando no hay complejo motor migratorio, el ritmo eléctrico basal consiste de una oscilación rítmica de los potenciales en reposo entre -65 y -45 mV. Las oscilaciones ocurren debido a cambios rítmicos en las permeabilidades de calcio (Ca^{2+}) y potasio (K^+). El complejo motor migratorio ocurre cuando las oscilaciones eléctricas generan picos (potenciales de acción).

El complejo motor migratorio ocurre en un patrón cíclico, donde cada ciclo dura 90 minutos (figura 68-2). Ocurre en tres fases. La **fase I** es la de quiescencia en que no hay contracciones y no hay potenciales de pico en el ritmo eléctrico basal subyacente. Es la fase más larga, con una duración de ~80 minutos. La **fase II** se asocia con picos irregulares en el ritmo eléctrico basal y contracciones irregulares. Tiene una duración de ~6 minutos. La **fase III** se asocia con contracciones regulares y potenciales de pico regulares en el ritmo eléctrico basal. Tiene una duración de ~3 minutos. Se asocia con una elevación en la motilina plasmática, una hormona gastrointestinal. El complejo motor migratorio de fase III se origina en el estómago o duodeno. Aquéllos que se originan en el estómago tienen una frecuencia de 3 cm/min; aquéllos que se originan en el duodeno tienen una frecuencia de 11 cm/min. La mayor parte de los complejos motores migratorios pasan a lo largo de la totalidad del intestino hacia el íleon terminal con una velocidad de 5 cm/min.

Durante los complejos motores migratorios de fase II y fase III hay un incremento en la secreción de jugos gástricos, biliares y pancreáticos. Pueden despejar el estómago y el intestino delgado de los contenidos lumbinales en preparación para el siguiente alimento; se les ha denominado “amas

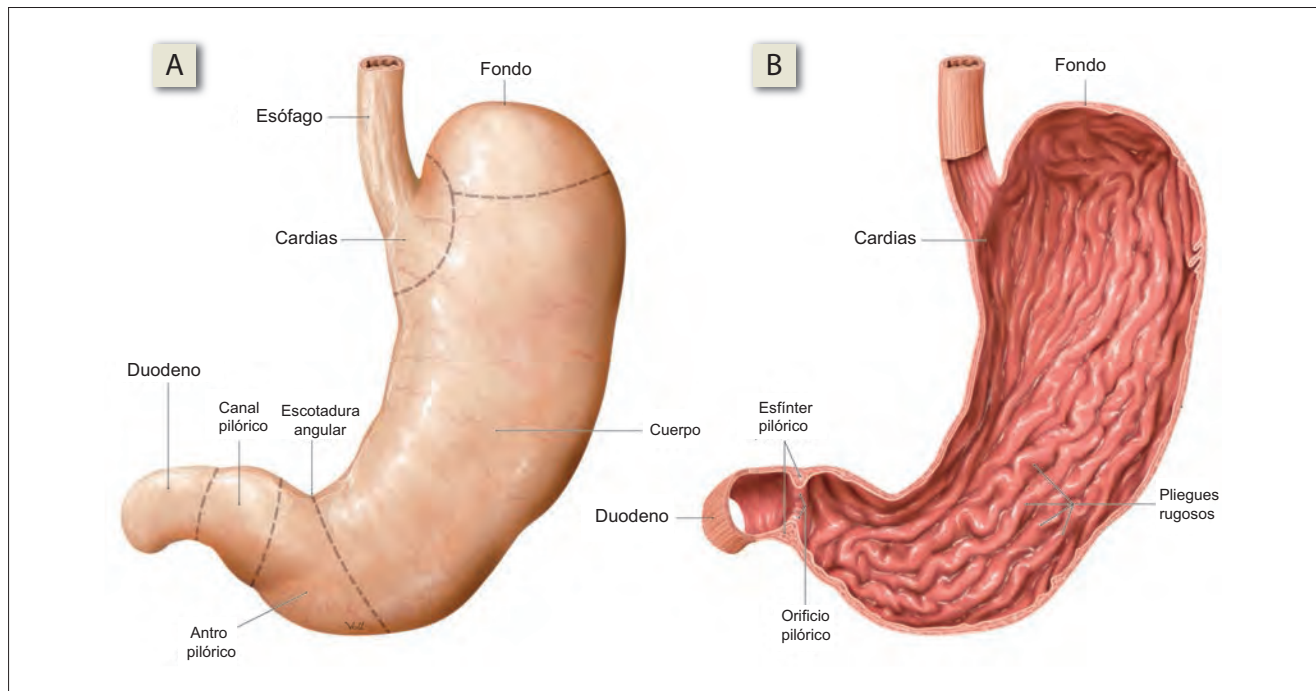


Figura 68-1. A) Partes del estómago. B) Interior del estómago que muestra los pliegues de la mucosa, los cuales generalmente incrementan su área de superficie.

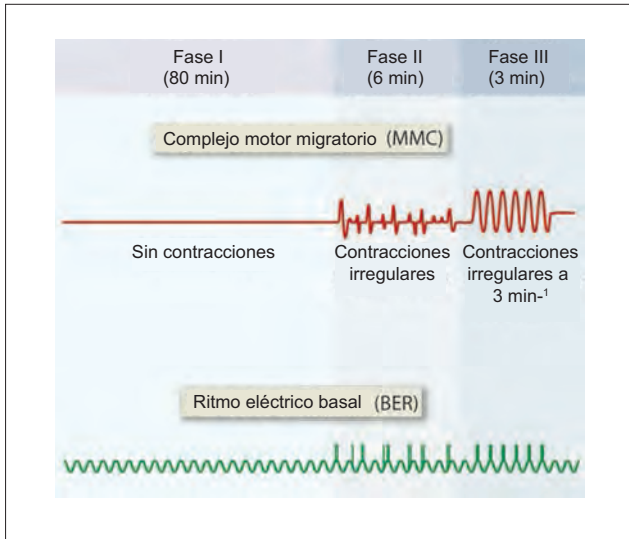


Figura 68-2. Complejo motor migratorio y ritmo eléctrico basal.

de llaves interdigestivas”. Los complejos motores migratorios probablemente sean responsables de las contracciones que causa el hambre.

Motilidad del estomago alimentado

Cuando los alimentos entran al estómago, el fondo y la parte superior de su cuerpo se relajan para acomodar los alimentos con un ligero incremento en la presión. Eso se conoce como **relajación receptiva**. La relajación receptiva tiene mediación vagal y se sincroniza con las ondas peristálticas primarias en el esófago.

Después de que los alimentos entran al estómago, los complejos motores migratorios interdigestivos son sustituidos por el peristaltismo gástrico. Los estudios cinefluoroscópicos muestran que el peristaltismo gástrico se caracteriza por dos anillos de contracción sucesivos que se mueven en sentido descendente por el cuerpo gástrico —un anillo menor seguido 2 a 3 segundos después por un anillo mayor que ocluye la luz gástrica. El anillo menor no ocluye la luz, pero el píloro se cierra cuando el anillo llega a él. El vaciado gástrico sólo ocurre hasta que el anillo menor llega al píloro. Para entonces, el anillo mayor ha llegado a la mitad del antro y a medida que progresa hacia la parte distal del antro, la comida se mueve contra el antro cerrado y después es presionada de vuelta a la porción proximal del estómago, moliendo y mezclando los alimentos en el proceso. La latencia entre los dos anillos de contracción se determina por el potencial de acción. El pico inicial desencadena el anillo menor; su meseta desencadena el anillo mayor.

Las ondas peristálticas comienzan cerca de la mitad del cuerpo del estómago y barren en sentido descendente hacia el esfínter pilórico (peristaltismo antral). A medida que la onda se acerca al píloro, el esfínter se cierra. Por tanto, sólo una pequeña cantidad del quimo licuado pasa a través del esfínter hacia el duodeno. El quimo más sólido no puede pasar a través del esfínter cerrado.

Control del vaciado gástrico

El tiempo de vaciado gástrico es ~4 horas. La velocidad del vaciado gástrico es proporcional al volumen de los contenidos gástricos. La distensión gástrica estimula los receptores de estiramiento en la pared gástrica y resulta en una contracción gástrica refleja, en parte a través de un aumento en la descarga vagal al estómago y en parte a través de la libe-

ración de gastrina. La vagotomía hace más lento el vaciado gástrico y provoca atonía y distensión del estómago. Los líquidos dejan el estómago con mayor rapidez, fluyendo alrededor de los alimentos sólidos en el estómago. Las partículas pequeñas dejan el estómago más rápido que las partículas grandes.

Reflejos enterogástricos El vaciado gástrico es regulado sobre todo desde el duodeno mediante los reflejos enterogástricos, que aseguran que el quimo gástrico no entre en el duodeno demasiado rápido. Estos reflejos son mediados en su mayor parte por hormonas gastrointestinales (véase cuadro 72-1). 1) El **ácido en el duodeno** estimula la liberación de secretina, que reduce la motilidad gástrica y aumenta el tono del esfínter pilórico. 2) Los productos de la digestión de grasa estimulan la liberación de varias hormonas gastrointestinales, como colecistocinina, polipéptido inhibitorio gástrico, péptido intestinal vasoactivo y péptido YY, los cuales reducen la motilidad gástrica. Incluso antes de que estas hormonas se identificaran, se sospechaba la presencia de un mediador hormonal y se denominó enterogastrona de forma provisional, término que a la fecha es obsoleto. Las grasas son muy eficaces para inhibir el vaciado gástrico. Algunas personas consumen grasas antes de tomar bebidas alcohólicas. La grasa mantiene el alcohol por más tiempo en el estómago, lo que hace más lenta su absorción y reduce las probabilidades de intoxicación. 3) Los productos de la digestión de proteínas estimulan la liberación de gastrina, colecistocinina y péptido inhibitorio gástrico, todos los cuales hacen más lento el vaciado gástrico.

Los reflejos enterogástricos también están mediados por circuitos neurales locales. 1) La entrada de quimo hiperosmolar hacia el duodeno hace más lento el vaciado gástrico de forma refleja al estimular a los osmorreceptores y quimiorreceptores hormonales. 2) La distensión mecánica del duodeno retarda el vaciado gástrico de forma refleja al estimular los receptores de estiramiento duodenales.

Modelos generales: comunicaciones y homeostasia

El vaciado gástrico es un proceso que debe controlarse por la información que surge tanto en el propio estómago como en el duodeno. Esta información es transmitida tanto por mecanismos neurales como humorales. Sin embargo, la retroalimentación negativa que está presente no regula el sistema de forma homeostática; simplemente previene que el vaciado ocurra demasiado rápido para que el duodeno pueda manejar la carga que se le está presentado.

Funciones secretoras

La mucosa gástrica (figura 68-3) contiene varias glándulas gástricas. Varias de estas glándulas se abren en una cámara común (fosa gástrica) que se abre en la superficie de la mucosa gástrica. En las regiones pilórica y cardiaca, las glándulas gástricas secretan sólo moco. En el cuerpo y el fondo del estómago, las glándulas contienen células parietales (células oxínticas) que secretan ácido clorhídrico, factor intrínseco y células principales (células cimógenas o peptídicas) que secretan pepsinógenos. Estas secreciones se mezclan con moco secretado por las células en el cuello de las glándulas. La glándula gástrica también contiene células G que secretan gastrina, células D que secretan somatostatina y células ECL que secretan histamina.

El **moco gástrico** es un componente importante de la barrera mucosa que protege la mucosa gástrica de la auto-

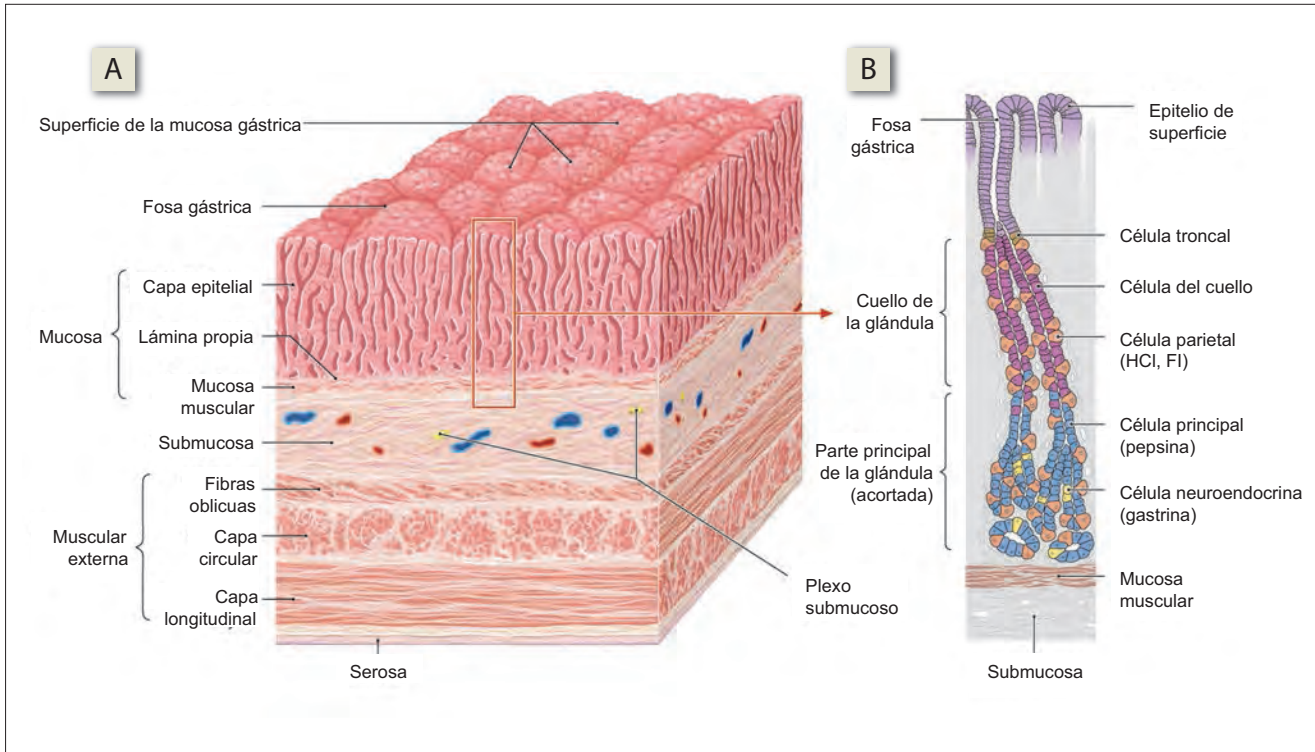


Figura 68-3. A) Mucosa gástrica y B) las células de la glándula gástrica. Existen tres tipos de células secretoras en la glándula gástrica, cada una de las cuales produce diferentes productos. FI, factor intrínseco.

digestión. El moco protege la mucosa gástrica del daño mecánico y químico. Los iones bicarbonato (HCO_3^-) secretados por las células mucosas quedan atrapados en el gel mucoso, lo que aumenta el pH y por tanto reduce la acción corrosiva del ácido gástrico. El ácido secretado por las glándulas gástricas no interrumpe la totalidad de la capa de moco, sino que la cruza creando finos canales a través de ella. Ciertos péptidos resistentes al ácido en la mucosa se llaman péptidos trifoliados y contribuyen a la barrera mucosa. Las uniones estrechas entre las células mucosas también son parte de la barrera mucosa. La degradación de la barrera mucosa puede resultar en úlceras gástricas.

Mecanismo de la secreción de ácido

La secreción de ácido gástrico (figura 68-4) puede entenderse en dos pasos: la secreción de hidrógeno (H^+) y la secreción de cloro (Cl^-).

Secreción de iones hidrógeno 1) Los iones H^+ son producidos dentro de la célula a través de la reacción de CO_2 (producido por el metabolismo) con agua. La reacción es catalizada por la enzima anhidrasa carbónica que está presente en las células parietales en grandes cantidades. 2) Los iones H^+ son secretados por las células parietales a través de su membrana apical mediante un transporte activo primario (que requiere trifosfato de adenosina [ATP]) con el antiporte acoplado de iones potasio. El intercambiador H^+-K^+ es electroneuro. (3) El HCO_3^- producido se transporta fuera de la célula parietal en el borde basolateral con un antiporte acoplado de cloro hacia la célula. El movimiento de estos iones es pasivo, pero es la actividad de la bomba Na^+-K^+ la que crea el gradiente de potencial eléctrico que mueve el cloro fuera de la célula y a través de la membrana apical. El intercambio $\text{HCO}_3^- - \text{Cl}^-$ de nuevo es electroneuro. El HCO_3^- que se transporta fuera de las células parietales entra al torrente sanguíneo e incrementa el pH sanguí-

neo. Por tanto, después de una comida, hay una elevación en el pH sanguíneo llamado **marea alcalina** posprandial.

Modelos generales: energía

La producción de ácido clorhídrico, HCl , es claramente un proceso dependiente de energía. Una consecuencia de ello es la necesidad de una perfusión adecuada del estómago para suministrar el oxígeno y la glucosa necesarios para producir ATP.

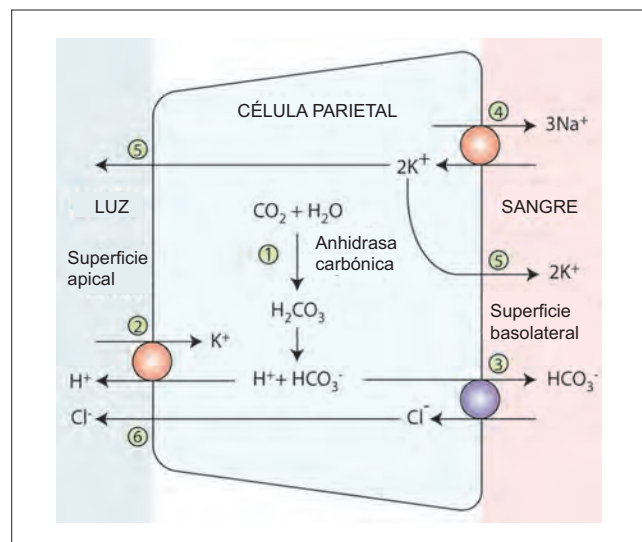


Figura 68-4. Pasos (1-6) en la secreción de ácido clorhídrico (HCl) por la célula parietal de la glándula gástrica (véase el texto).

Secreción de iones cloro | 4) La bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ubicada en la membrana basolateral de la célula parietal bombea hacia el exterior tres iones Na^+ por cada dos iones K^+ que entran. Por tanto, el interior de la célula parietal es negativo. 5) Los iones K^+ que se bombean al interior se difunden al exterior a través de los canales de potasio presentes tanto en la membrana basolateral como en la apical. Esta difusión incrementa aún más la negatividad intracelular de la célula parietal. 6) La elevada negatividad intracelular fuerza a los iones de cloro al exterior a través de los canales de cloro ubicados en la membrana apical.

Control de la secreción de ácido gástrico

En una célula parietal sin estimular, cantidades considerables de $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPasa inactiva se almacenan en el exterior de las células en las membranas del retículo endoplásmico. Cuando se estimula la célula parietal, estas membranas que contienen $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPasa se fusionan con la membrana apical de la célula, con lo que incrementan en gran medida su área de superficie y envían la $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPasa al sitio donde puede bombear el H^+ al exterior. Al eliminarse el estímulo, la membrana de la célula apical se internaliza en la célula para reformar el sistema de membrana tubulovesicular citoplásmica y almacenar la $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPasa. La fusión de las membranas tubulovesicular citoplásmica con la membrana celular apical requiere concentraciones elevadas de Ca^{2+} , que es llevada a cabo por mediadores neurohormonales.

Existen cinco mediadores neurohormonales bien conocidos (cuadro 68-1 y figura 68-5) de la secreción de

Cuadro 68-1 Controladores neurohormonales de la secreción de ácido gástrico

Neurohormona	Mecanismo*	Acción
Acetilcolina (muscarínico)	Grupo IIC	Estimulante
Gastrina	Grupo IIC	Estimulante
Histamina	Grupo IIA (Gs)	Estimulante
Prostaglandina E_2	Grupo IIA (Gi)	Inhibidora
Somatostatina	Grupo IIA (Gi)	Inhibidora

*Véase el capítulo 75 para más detalles.

ácido gástrico. Tres de éstos son estimuladores y dos inhibidores. Los receptores para cada uno de estos mediadores están presentes en la membrana de la célula parietal. Estos mediadores son secretados sobre todo por tres tipos de células paracrinas.

Las **células G** se localizan en la base de las glándulas gástricas y son particularmente abundantes en las glándulas gástricas pilóricas. Secretan gastrina, que estimula la secreción de HCl . La secreción de gastrina es estimulada por péptido liberador de gastrina y es inhibida por somatostatina y prostaglandina E_2 (PGE_2).

Las **células D** se ubican junto a las células G y las células parietales. Secretan somatostatina que inhibe la secreción de HCl de dos formas; directa, al inhibir las células

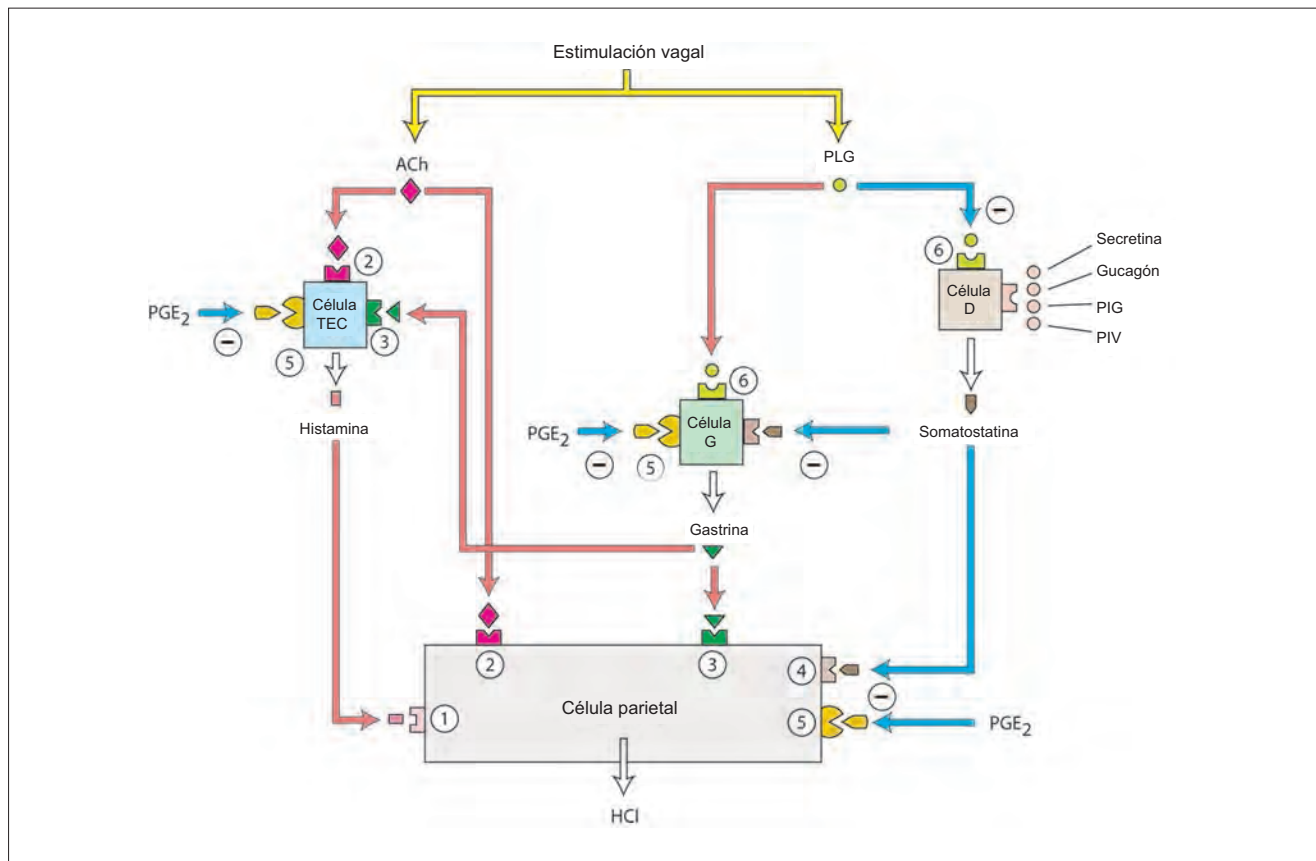


Figura 68-5. Los reguladores de la secreción de ácido gástrico incluyen (1) histamina, (2) acetilcolina y (3) gastrina, todas son estimulantes y (4) somatostatina y (5) prostaglandina E_2 , que son inhibidoras. (6) Péptido liberador de gastrina (PLG). Las flechas rojas representan influencias estimulantes, y las flechas azules representan influencias inhibidoras. TEC, de tipo enterocromafín; PIG, polipéptido inhibidor gástrico; PIV, péptido intestinal vasoactivo.

parietales, e indirecta, al inhibir las células G. El péptido inhibidor de gastrina estimula la secreción de ácido al inhibir la liberación de somatostatina (véase figura 81-7). Por otro lado, la secretina, enteroglucagón, polipéptido inhibidor gástrico y péptido intestinal vasoactivo inhiben la secreción gástrica al estimular la liberación de somatostatina.

Las **células de tipo enterocromafines** se encuentran en el cuerpo del estómago, en la base de la glándula gástrica. Secretan la histamina que estimula la secreción de HCl a partir de las células parietales. Las células de tipo enterocromafines tienen receptores de gastrina, acetilcolina (ACh) y PGE₂. Liberan histamina en respuesta tanto a la gastrina circulante y la ACh liberada por las fibras vagales. La estimulación de las células de tipo cromafines parece ser un mecanismo importante a través del cual la gastrina estimula la secreción de ácido.

Efecto del nervio vago sobre la secreción gástrica

Las fibras vagales al estómago tienen dos neurotransmisores, péptido liberador de gastrina y ACh. El primero aumenta la secreción de gastrina de las células G con un aumento consecuente en la secreción de ácido. El péptido liberador de gastrina también inhibe la secreción de somatostatina de las células D y por tanto desinhibe la secreción de HCl de las células parietales. La acetilcolina incrementa la secreción de ácido gástrico, pepsina y moco. Parte de la secreción de ácido gástrico está mediada por células de tipo enterocromafin que secretan histamina. La hipoglucemia incrementa la secreción de ácido y pepsina al estimular la descarga vagal central.

Fases de la secreción de ácido gástrico

Fase interdigestiva (secreción basal de ácido) | El estómago secreta ácido de forma continua incluso entre comidas y durante el sueño. Se aprecia un ritmo circadiano, con la secreción basal llegando a su máximo alrededor de la medianoche y a su punto más bajo alrededor de las 7:00 am. Dado que la mayor parte de la secreción basal se elimina mediante una vagotomía, se cree que la fase interdigestiva de la secreción de ácido gástrico es de mediación vagal. Al igual que la fase cefálica, la secreción basal de ácido se ve influenciada por factores psíquicos.

La **fase cefálica** de la secreción gástrica (figura 68-6) representa hasta 50% del ácido secretado en respuesta a una comida normal. Es de mediación vagal y se condiciona con facilidad. El estímulo no condicionado es la presencia de alimento en la boca. Los estímulos condicionados, la vista, el olfato o el pensar en comida aumentan la secreción gástrica. La fase cefálica de la secreción gástrica también está influenciada por estados psíquicos: aumenta con el enojo y la hostilidad y se reduce con el miedo y la depresión.

La **fase gástrica** de la secreción de ácido (figura 68-6) entra en juego cuando los alimentos establecen contacto con la mucosa gástrica. Representa hasta 50% de la secreción de ácido en respuesta a una comida. La secreción de ácido en esta fase es desencadenada por dos factores: 1) secreción de gastrina, que a su vez es estimulada por dos factores, una reducción en la acidez antral debido al efecto amortiguador de la comida y el efecto estimulante de los péptidos pequeños, aminoácidos, alcohol y cafeína; y 2) el estiramiento de la pared gástrica, que activa un reflejo vasovagal así como un reflejo intragástrico local.

Fase intestinal Cuando los alimentos entran al intestino, la secreción gástrica se ve inhibida por los mismos factores intestinales que reducen la motilidad gástrica a través del reflejo enterogástrico (véase anteriormente). De forma breve, son 1) ácido en el duodeno, 2) productos de la digestión de grasas, 3) osmolaridad del quimo duodenal y 4) distensión mecánica del

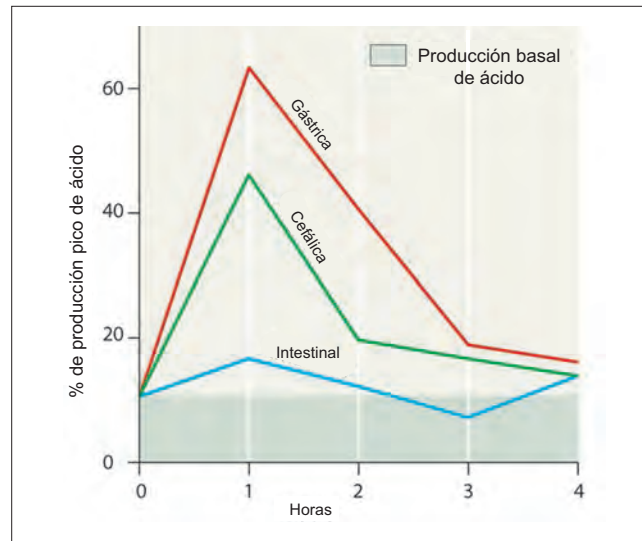


Figura 68-6. Fases de la secreción de ácido gástrico.

duodeno. Sin embargo, los productos de la digestión de proteínas tienen un ligero efecto estimulante en la secreción de ácido gástrico (figura 68-6). Representa alrededor de 5% de la secreción total de ácido gástrico que tiene lugar después de una comida. Se pensaba que la hormona enterogastrona mediaba la inhibición de la secreción gástrica en la fase intestinal.

Producción de ácido gástrico

La medición de la producción de ácido gástrico tiene una considerable importancia clínica. La secreción de ácido gástrico aumenta ante úlceras duodenales, úlceras gástricas y síndrome de Zollinger-Ellison; se reduce después de una vagotomía y en la anemia perniciosa.

La **producción basal de ácido** es la velocidad a la que se secreta ácido en ausencia de toda la estimulación evitable. En una prueba de secreción con ayuno nocturno, se realiza succión gástrica continua mediante un catéter nasogástrico a permanencia de las 9:00 pm a las 9:00 am. La habitación se mantiene libre de alimentos e incluso de su olor. En condiciones normales se recolectan ~400 mL de jugo gástrico durante la noche. La concentración de HCl en el jugo recolectado representa la producción basal de ácido. La producción basal de ácido normal es < 10 mmol/h.

La **producción máxima de ácido** es la secreción de ácido gástrico producida por estimulantes como pentagastrina e histamina. La producción de ácido se mide cada 15 minutos durante 1 hora. La producción máxima de ácido representa la producción total de ácido a lo largo de 1 hora y por lo general es < 50 mmol/h. La **producción pico de ácido** se calcula al totalizar las dos producciones consecutivas de 15 minutos más elevadas y multiplicarlo por dos.

La **prueba de insulina de Hollander** se realiza después de interrumpir por medios quirúrgicos la inervación del nervio vagal al estómago (un procedimiento que se realiza como un remedio quirúrgico de úlcera péptica) para poner a prueba el alcance de la vagotomía realizada. Se recolecta el jugo gástrico y se analiza para determinar el contenido de ácido.

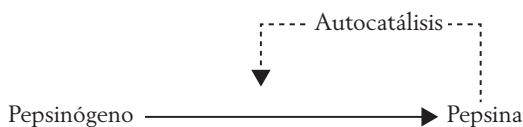
Regulación de la secreción de pepsinógeno

La regulación de la secreción de pepsinógeno no se entiende bien. En general, la secreción de ácido y la secreción de pepsinógeno se ven afectadas de forma similar por la mayor parte de los estímulos. Sin embargo, la secreción de pepsinógeno no muestra fases distintivas (cefálica, gástrica e intestinal).

Funciones digestivas

El **ácido gástrico (clorhídrico)** tiene un pH de ~ 1.0 y sigue las siguientes funciones. 1) Actúa como un buen solvente que disuelve los productos alimenticios insolubles en agua. El ácido gástrico es necesario para la absorción de hierro debido a que disuelve las sales férricas insolubles y sus complejos. También es necesario para la absorción de vitamina B₁₂. 2) Su pH ácido es necesario para la activación de pepsina. 3) Es un fuerte desinfectante, pues destruye a las bacterias y a otros microorganismos en los alimentos ingeridos. 4) Estimula al duodeno para que secrete secretina.

Las **enzimas gástricas** son pepsina, que digiere proteínas, y lipasa gástrica, que digiere grasas. La lipasa gástrica es de poca importancia en la secreción de grasas, excepto en los casos de insuficiencia pancreática. La pepsina fragmenta las proteínas alimentarias, formando pequeños péptidos. Luego de su secreción por las células principales, la pepsina se encuentra en su forma inactiva, una proteína de mayor tamaño llamada pepsinógeno. El ácido en la luz convierte al pepsinógeno en pepsina. La pepsina una vez formada ataca al pepsinógeno, lo que produce más moléculas de pepsina (**autocatálisis**).



A pesar de ello, la magnitud de la digestión de proteínas que tiene lugar en el estómago es relativamente pequeña y la ausencia de una digestión gástrica no afecta de forma material la capacidad del aparato digestivo para digerir y absorber las proteínas de la dieta.

Resumen

- El ritmo eléctrico basal del estómago impulsa los patrones de la actividad motora que están presentes.
- Las contracciones peristálticas mueven los contenidos del estómago hacia el píloro.
- El vaciado del estómago hacia el duodeno está controlado por señales hormonales y endocrinas del duodeno al estómago.
- La secreción de ácido gástrico consiste del transporte activo de iones de H⁺ hacia la luz del estómago y el transporte activo y pasivo de otros electrolitos.
- El control fisiológico de la secreción de ácido gástrico es ejercido por el nervio vago y por la gastrina.
- Es poca la digestión de alimentos que tiene lugar en el estómago.

Aplicación del conocimiento

68.1. A la Sra. Schilling se le prescribió un bloqueador H₂ (receptor de histamina) para controlar su dispepsia. ¿Qué otro tipo de fármaco puede utilizarse para reducir la producción de HCl?

68.2. La Sra. Schilling presenta molestias abdominales en el lapso de 1 hora de haber consumido alimentos. ¿Qué efecto puede tener lo anterior sobre su producción de HCl?

69 Funciones del duodeno

Funciones secretoras

Las secreciones duodenales se derivan de dos fuentes principales: el hígado produce jugos biliares (parte se almacena en la vesícula biliar) y el páncreas produce una secreción exocrina. Además de lo anterior, las glándulas de Brunner en la mucosa duodenal secretan un moco alcalino espeso que protege la mucosa duodenal del ácido gástrico. También hay una secreción apreciable de HCO_3^- que es independiente de las glándulas de Brunner.

Producción hepática de jugos biliares

Los jugos biliares se secretan de forma continua por el hígado hacia los canalículos biliares que drenan hacia los conductos hepáticos derecho e izquierdo (figura 69-1). Los dos conductos hepáticos se unen para formar el conducto hepático común. Poco más allá de su formación, el conducto hepático común se une con el conducto cístico de la vesícula biliar para formar el colédoco. Poco antes de drenar en el duodeno a través de la papila duodenal, el colédoco se une al conducto pancreático para formar el ámpula de Vater. La papila duodenal es resguardada por un esfínter conocido como el esfínter de Oddi que sólo se abre cuando los alimentos grasos se están digiriendo en el duodeno. En otras ocasiones permanece cerrado de modo que la bilis secretada por el hígado es desviada a través del conducto cístico a la vesícula biliar donde se almacenan hasta 50 mL de bilis. Cuando es estimulada por la digestión de alimentos grasos, la vesícula biliar se contrae con la relajación simultánea del esfínter de Oddi, vaciando su bilis almacenada hacia el duodeno.

Los principales **constituyentes de los jugos biliares** son las sales biliares (sobre todo taurocolatos y glicocolatos), pigmentos biliares (bilirrubina y biliverdina), lípidos (colesterol, lecitina, ácidos grasos y triglicéridos) y electrolitos (figura 69-2). El colesterol está presente en una concentración de 60 a 170 mg/L. Las concentraciones más elevadas de colesterol en la bilis predisponen a la formación de cálculos biliares. Los cationes sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}) están presentes en concentraciones ~20% mayores que en plasma. Los dos principales aniones son cloro (Cl^-) y bicarbonato (HCO_3^-). El cloro está presente en concentraciones menores que en plasma, en tanto que la concentración de HCO_3^- es más elevada que en plasma, que hace que los jugos biliares sean alcalinos (pH 7.0 a 7.4).

De todos los constituyentes de la bilis, sólo las sales biliares son de importancia para el sistema digestivo. Las sales biliares, como los fosfolípidos, son moléculas anfipáticas debido a que el núcleo esteroideo (hidrófobo) yace en un solo plano, en tanto que los grupos polares (hidrófilos), por ejemplo los grupos hidroxilo y carboxilo, así como la unión peptídica, se proyectan a un lado (figura 69-3). La propiedad anfipática hace que las sales biliares sean importantes para la emulsión de las grasas y la formación de micelas. También tienen una acción colerética.

La **circulación enterohepática** asegura que todas las sales biliares que llegan al duodeno no se pierdan en las heces. Los transportadores activos en el íleon reabsorben las sales biliares y las regresan a la vena porta hepática, que las regresa al hígado para que vuelvan a utilizarse (figura 69-4). En consecuencia, sólo un pequeño porcentaje de las sales biliares se pierde.

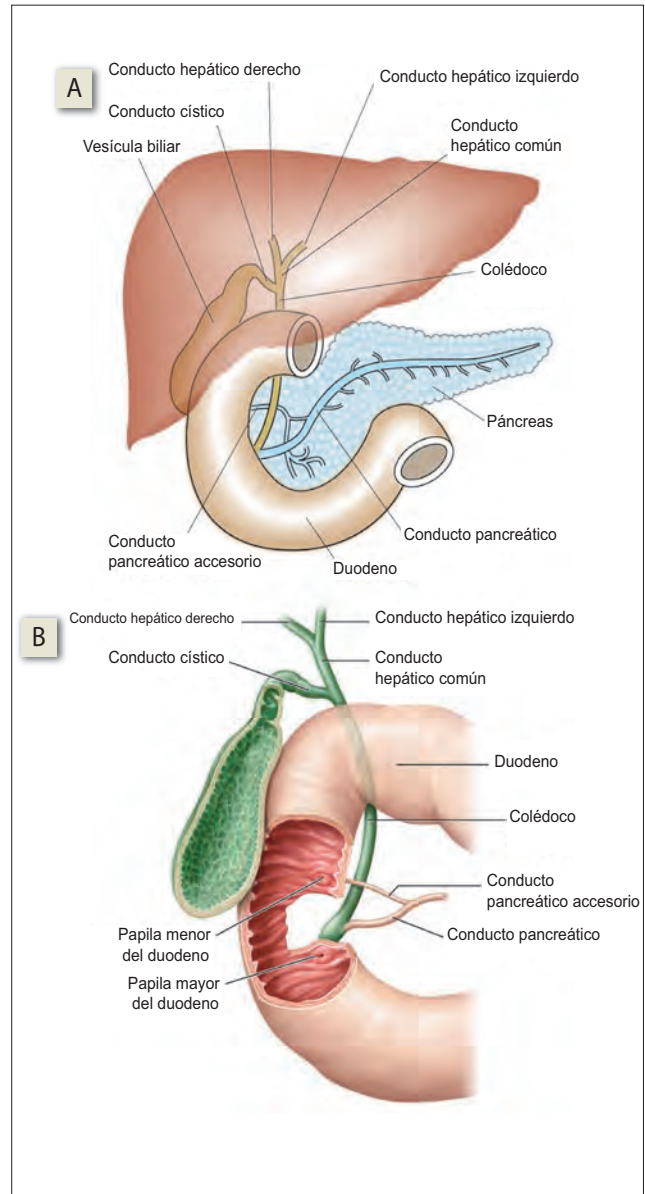


Figura 69-1. A) Conductos biliar y pancreático y órganos asociados. B) Abertura de los conductos en el interior del duodeno.

Control de la secreción biliar La entrada de bilis hacia el duodeno aumenta ya sea cuando las células hepáticas aumentan su secreción de bilis o cuando la vesícula biliar vacía la bilis almacenada.

Las sustancias que incrementan la secreción hepática de bilis se denominan **coleréticos**. Algunos ejemplos de coleréticos son secretina y sales biliares. La estimulación vagal también estimula la secreción biliar. Las sales biliares aumentan la secreción hepática de bilis, pero inhiben la síntesis de nuevas sales biliares. A pesar de la inhibición de la síntesis de sales biliares frescas, la cantidad de sales biliares en la bilis no disminuye. Esto se debe a que las sales biliares secretadas en el duodeno se reabsorben a partir del intesti-

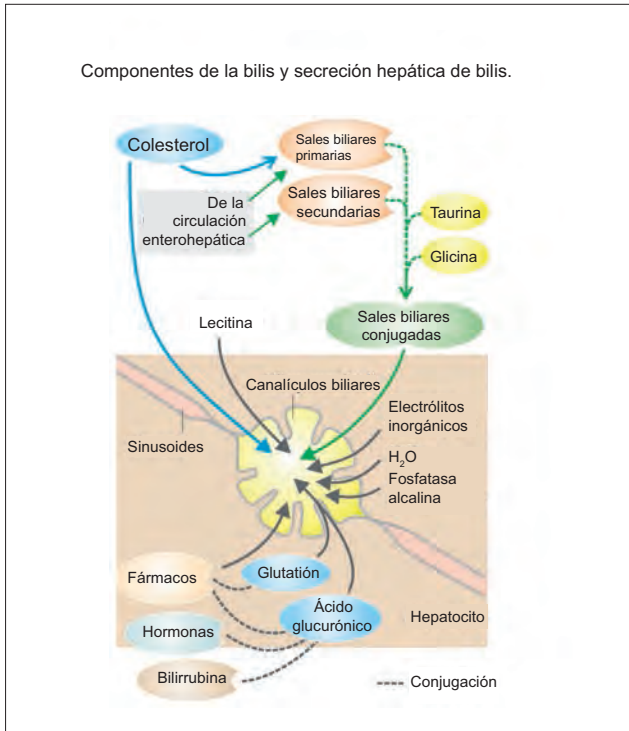


Figura 69-2. Producción hepática de bilis.

no y se vuelven a secretar en los jugos biliares (circulación enterohepática). Los fármacos que estimulan el hígado para incrementar la producción de bilis de densidad baja se llaman **hidrocoleréticos**.

Las sustancias que provocan la contracción de la vesícula biliar se denominan colagogos. Un colagogo bien conocido es la colecistocinina (CCK). Los ácidos grasos y aminoácidos (productos de la digestión) en el duodeno estimulan la liberación de CCK, lo que provoca la contracción de la vesícula biliar y abre el esfínter de Oddi. La CCK también estimula las terminaciones de los nervios vagales, provocando la liberación de acetilcolina (ACh), que también estimula la vesícula biliar.

Modelos generales: comunicaciones

Se utiliza la información sobre la presencia de grasa en el duodeno en preparación para la digestión de grasa que debe ocurrir. Esta información es transmitida por los mecanismos de señalización humoral y neural.

Jugos pancreáticos

La porción del páncreas que secreta el jugo pancreático se denomina páncreas exocrino para distinguirlo del páncreas endocrino (islotos de Langerhans) que secretan insulina y otras hormonas. Estructuralmente es bastante similar a las glándulas salivales. Los canaliculos pancreáticos más pequeños coalescen en un solo conducto llamado conducto de Wirsung y en ocasiones otro conducto accesorio denominado conducto de Santorini. El conducto de Wirsung se une al colédoco para formar la ampolla de Vater. El conducto de Santorini, cuando está presente, se abre ya sea hacia el conducto de Wirsung o directamente hacia el duodeno a través de una abertura separada.

El jugo pancreático es la principal fuente de enzimas digestivas que digieren todos los componentes de los alimentos –proteínas, carbohidratos, grasas y ácido nucleico. Su pH muy alcalino neutraliza el HCl gástrico en el quimo que entra al duodeno. El volumen del jugo pancreático secretado por día es ~500 a 1 500 mL. Es muy alcalino (pH 8.4) debido a su elevada concentración de HCO_3^- , que es 2 a 5 veces más elevada que la concentración plasmática. A medida que aumenta la velocidad de flujo del jugo pancreático, su concentración de HCO_3^- aumenta y la concentración de Cl^- disminuye (figura 69-5). La relación recíproca con la velocidad de flujo ocurre debido a que se secreta HCO_3^- en los conductos pequeños, pero se reabsorbe en los conductos grandes a cambio de Cl^- . El intercambio disminuye a velocidades de flujo más elevadas. Las concentraciones de Na^+ y K^+ son similares a las del plasma y no cambian con la velocidad de flujo.

Control de la secreción pancreática La secreción de jugos pancreáticos tiene una fase cefálica de mediación neural y una fase intestinal de mediación hormonal. No hay una fase gástrica bien definida de la secreción pancreática.

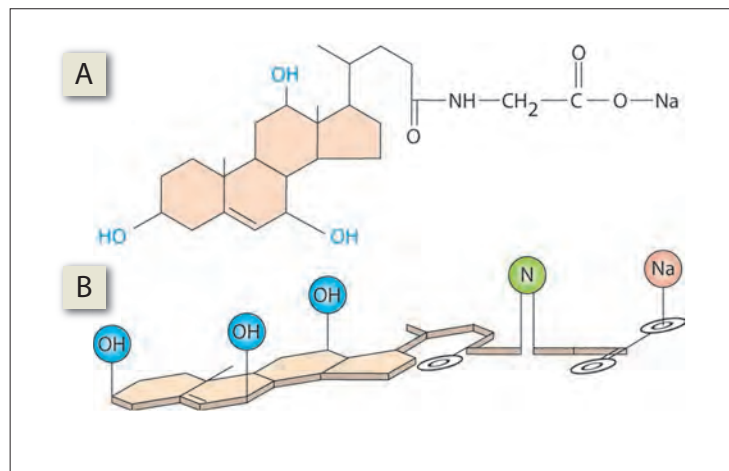


Figura 69-3. A) Estructura química del glicocolato de sodio de las sales biliares. B) Estructura química de las sales biliares redibujada para mostrar que los radicales hidrófilos se proyectan por fuera del plano del anillo de esteroide.

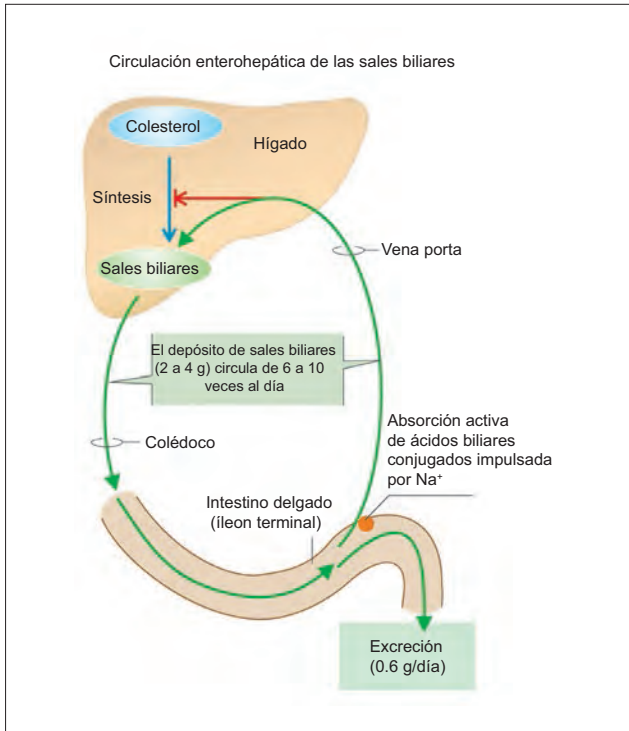


Figura 69-4. Circulación enterohepática de sales biliares. Las sales biliares se reabsorben de forma activa en el íleon y se transportan hacia la vena porta hepática, que las regresa al hígado; en consecuencia, sólo una pequeña fracción de las sales biliares producidas se pierde del cuerpo en las heces.

La **fase cefálica** de la secreción pancreática es de mediación vagal y es iniciada por el reflejo condicionado en respuesta a la vista u olor de la comida. El jugo pancreático producido es poco en cantidad, pero rico en enzimas. El efecto vagal es mediado no sólo por ACh, sino por otros neurotransmisores, como péptido intestinal vasoactivo, y filtración glomerular que también son liberadas por las terminaciones vagales.

La **fase intestinal** de la secreción pancreática es controlada por dos hormonas, CCK y secretina. La secretina actúa en los conductos pancreáticos debido a la secreción de grandes cantidades de jugo pancreático muy alcalino rico en bicarbonatos y pobre en enzimas. La CCK actúa sobre las células acinares para causar la liberación de gránulos zimógenos y la producción de un jugo pancreático concentrado que es rico en enzimas.

Las células que secretan secretina y CCK se encuentran en varios sitios, pero notablemente en la mucosa de la parte superior del intestino. Ambas hormonas se secretan justo cuando se necesitan —cuando los alimentos llegan al duodeno. Las secreciones de ambas se estimulan por el contacto de la mucosa intestinal con el ácido, los péptidos y aminoácidos presentes en el quimo. La secreción de CCK se estimula adicionalmente por la presencia de ácidos de cadena larga en el duodeno. Así, tanto CCK y secretina median un reflejo fisiológico en tanto que la comida en sí misma estimula la secreción de los jugos digestivos requeridos para digerirla.

Ahora se piensa que la insulina tiene efectos a largo plazo sobre la regulación de la síntesis de enzimas pancreáticas. La sangre venosa de los islotes de Langerhans pasa a través de los acinos pancreáticos antes de regresar a la circulación sistémica. Esto expone a los acinos pancreáticos a concentraciones elevadas de insulina, que influyen sobre la síntesis de enzimas pancreáticas.

Funciones digestivas

Acción de las sales biliares

La función de las sales biliares en la digestión de las grasas es triple: 1) emulsificación de las grasas; 2) formación de micelas; y 3) activación de una enzima llamada lipasa activada por la sal biliar, que está presente en la leche.

La **emulsificación** es la división de grandes gotas de grasa en gotas más pequeñas ~1 mm de diámetro (figura 69-6A). La emulsificación aumenta la superficie a la proporción del volumen de las gotas de lípidos, lo que facilita la acción de las lipasas. El proceso de emulsificación requiere que se bata la grasa (lo que se realiza en el antro pilórico) y la presencia de detergentes en la forma de sales biliares (en los jugos biliares) y fosfolípidos (tanto en jugos biliares como en los alimentos). El batido degrada grandes gotas de grasa en gotas más pequeñas; los detergentes previenen la reagregación de gotas más pequeñas en gotas más grandes. Los detergentes forman una cubierta en las gotas pequeñas de lípidos con los residuos polares viendo al exterior. Estos residuos polares en las gotas pequeñas de lípidos se repelen entre sí, lo que previene su reagregación en gotas más grandes.

Formación de micelas Las micelas son mucho más pequeñas que las gotas emulsificadas, ~5 nm de diámetro y su forma es cilíndrica (figura 69-6B). La mayor parte del contenido de lípidos se encuentra en forma de grasas que ya se han digerido y son por tanto absorbibles. La principal función de las micelas es ayudar en la absorción de grasas. La composición de las micelas es similar, pero no idéntica, a la de las gotas emulsificadas. Cada micela contiene detergentes (sales biliares y fosfolípidos) y grasas absorbibles (ácidos grasos, monoglicéridos y colesterol). Los detergentes se ubican en la superficie de las micelas. Las grasas absorbibles están presentes en el centro hidrófobo de la micela.

Acciones de las enzimas pancreáticas

Digestión de proteínas El jugo pancreático contiene tres enteropeptidasas (tripsina, quimiotripsina y elastasa) y dos exopeptidasas (carboxipeptidasa A y B) que seccionan las proteínas en diferentes sitios (figura 69-7). Las endopeptidasas rompen los péptidos más o menos a la mitad. Las exo-

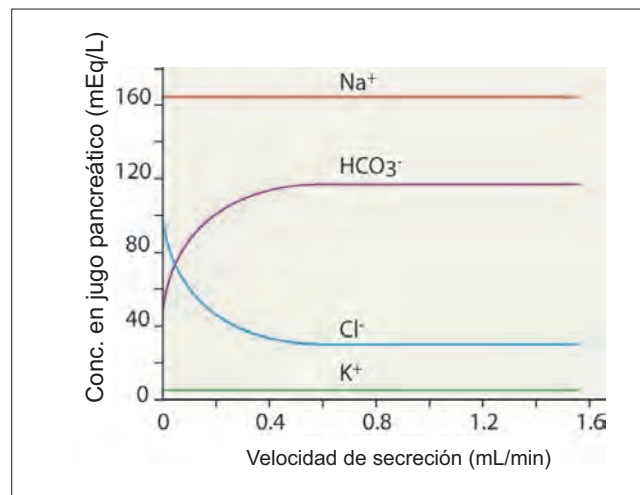


Figura 69-5. Efecto de la velocidad de secreción sobre la concentración de iones en el jugo pancreático.

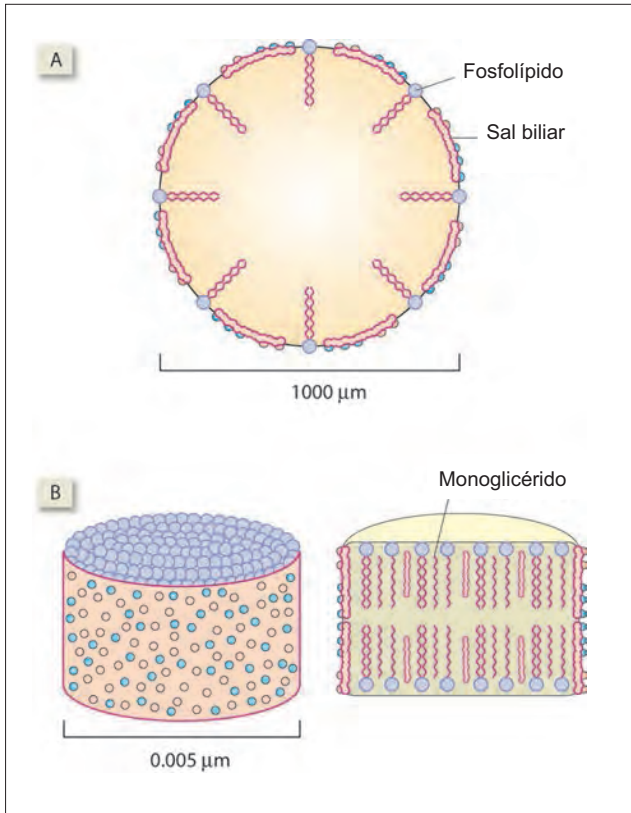


Figura 69-6. A) Gota de lípido emulsificada. B), izquierda) Una micela. (B, derecha) Estructura de una micela cortada a lo largo de su eje. Nótese que las gotas de lípidos son 100 000 veces más grandes que las micelas.

peptidasas rompen la cadena peptídica cerca de su extremo y liberan aminoácidos sencillos.

Todas las enzimas anteriores se secretan del páncreas como precursores inactivos (cimógenos). El quimiotrip-

sinógeno, proelastasa y procarboxipeptidasa se convierten a sus formas activas bajo la acción de la tripsina. La tripsina en sí misma es activada a partir de tripsinógeno mediante la acción de la enteropeptidasa (enterocinasa) secretada por la mucosa intestinal. Una vez activada, la tripsina activa un gran número de proenzimas: quimiotripsinógeno, proelastasa, procarboxipeptidasa, profosfolipasa A₂, y procolipasa. La tripsina también se autoactiva al actuar sobre el tripsinógeno.

Digestión de carbohidratos El jugo pancreático contiene amilasa α, que digiere almidón, hidrolizando las uniones 1:4α, pero sin afectar las uniones 1:6α junto a los puntos de ramificación (figura 69-8). En consecuencia, los productos terminales de la digestión de amilasa α son sobre todo el disacárido maltosa (dos residuos de glucosa α unidos por enlaces 1:4α), oligosacáridos (varios residuos de glucosa unidos por enlaces 1:4α) y dextrinas del límite α (polímeros de glucosa que contienen un promedio de alrededor de ocho moléculas de glucosa con uniones 1:6α).

La **digestión de las grasas** (figura 69-9) está a cargo de las siguientes enzimas pancreáticas. 1) La lipasa pancreática hidroliza las uniones primarias de ésteres en las posiciones 1 y 3 de triacilglicéridos, produciendo sobre todo ácidos grasos libres y 2-monoglicéridos. La lipasa pancreática es inhibida por las sales biliares. 2) La colipasa ayuda a sobreponerse a la inhibición de lipasa por las sales biliares. 3) La lipasa activada por sales biliares degrada por completo el triacilglicérol en glicerol y ácidos grasos. También cataliza la hidrólisis de ésteres colestero, ésteres de vitaminas liposolubles y fosfolípidos. La leche humana contiene una enzima que es muy similar a la lipasa activada por sales biliares. Asegura la digestión completa de la grasa de la leche y es de particular importancia en lactantes prematuros cuyas secreciones pancreáticas no son completamente operacionales. 4) La colestero éster hidrolasa actúa sobre los ésteres colestero, liberando colestero en una forma libre no esterificada. 5) La fosfolipasa A₂ hidroliza el enlace éster en la posición 2 de glucosfosfolípidos para formar lisofosfolípidos,

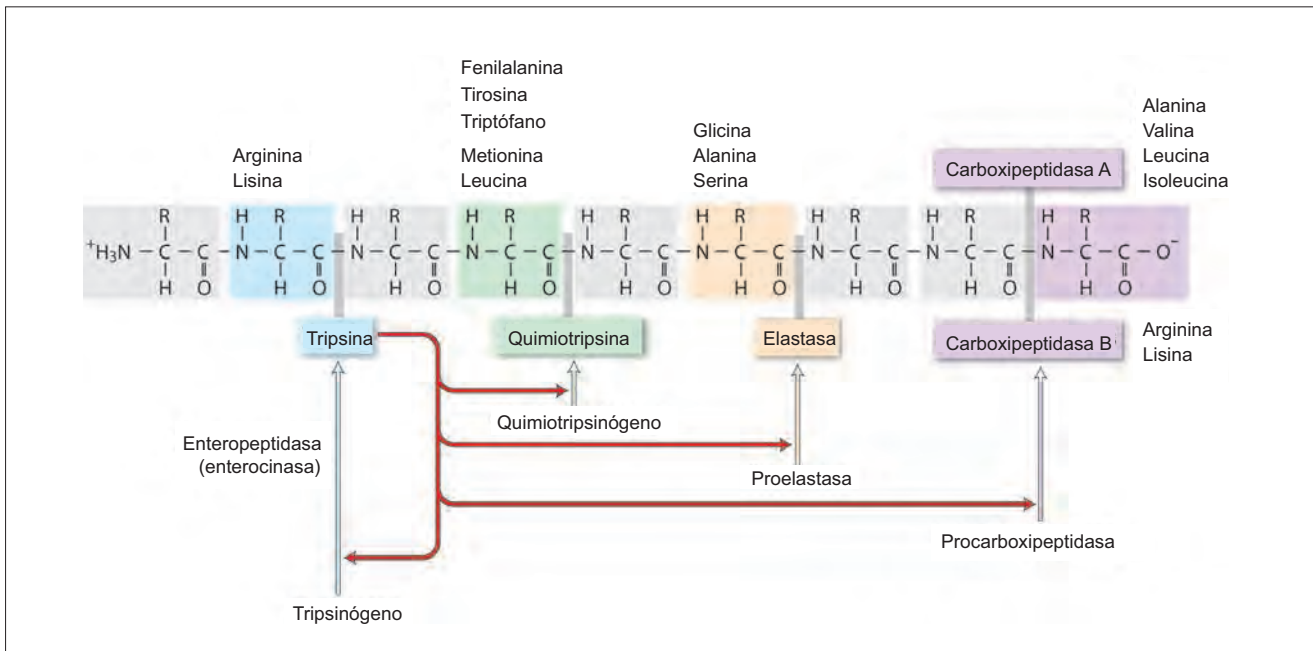


Figura 69-7. Acción de las enzimas pancreáticas sobre las proteínas. Cada enzima divide los enlaces peptídicos que están adyacentes a aminoácidos específicos.

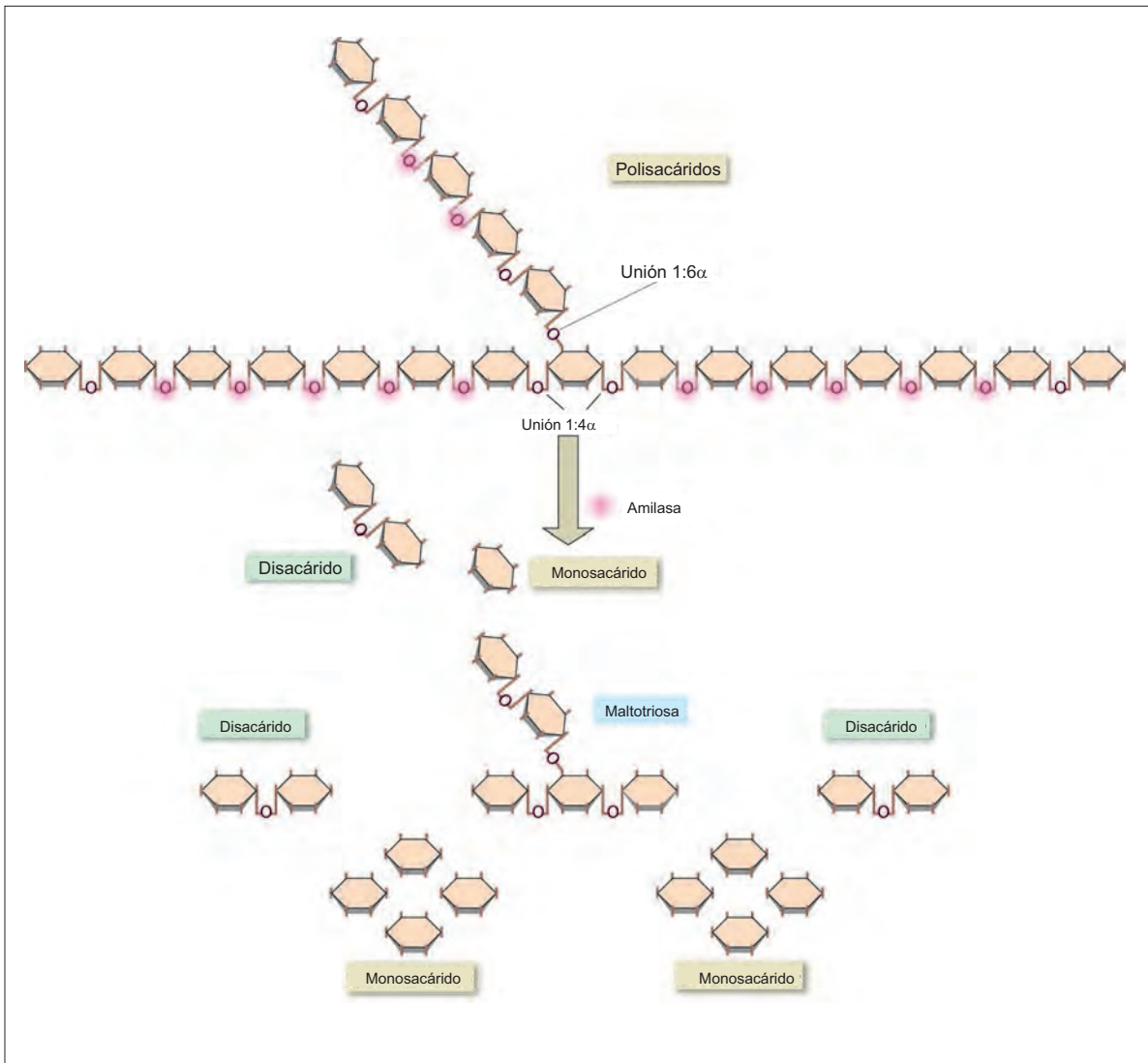


Figura 69-8. Digestión de carbohidratos (polisacáridos) en disacáridos y monosacáridos.

que, siendo detergentes, ayudan a la emulsificación y digestión de las grasas.

La **digestión de los ácidos nucleicos** es desencadenada por ribonucleasa y desoxirribonucleasa.

Funciones de absorción

Ocurre una absorción de magnitud importante en el duodeno. En general, el patrón de absorción en el duodeno es similar al del yeyuno. Por ejemplo, el duodeno y la parte superior del yeyuno tienen la mayor capacidad para absorber azúcares, dipéptidos y tripéptidos, así como grasas. La absorción de calcio y fosfato son especialmente elevadas en el duodeno e íleon. El duodeno es también el principal sitio de absorción del hierro no hem.

El agua puede moverse ya sea al interior o exterior del duodeno dependiendo de la tonicidad del quimo a lo largo de la mucosa duodenal. Por lo general, el quimo semisólido extrae agua hacia la luz del duodeno. Sin embargo, cuando el quimo es acuoso, el agua puede reabsorberse del duodeno. La reab-

sorción del ion sodio ocurre a lo largo del intestino, iniciando en el duodeno. Se secretan bicarbonatos en la luz duodenal. Más adelante en el íleon se reabsorben bicarbonatos.

Modelos generales: flujo y energía

El movimiento (flujo) de agua siempre es pasivo. Es decir, el agua avanza por su propio gradiente de concentración. En el duodeno y otros sitios, los gradientes osmóticos se producen por el bombeo activo (que requiere energía) de solutos, en particular Na^+ .

Pruebas de función pancreática

Análisis de jugos pancreáticos

Las secreciones pancreáticas se recolectan pasando una sonda radiopaca de doble luz (de Dreiling) por el tubo digestivo de modo tal que una luz drene el estómago y la otra el duodeno. De esta forma, los contenidos del duodeno

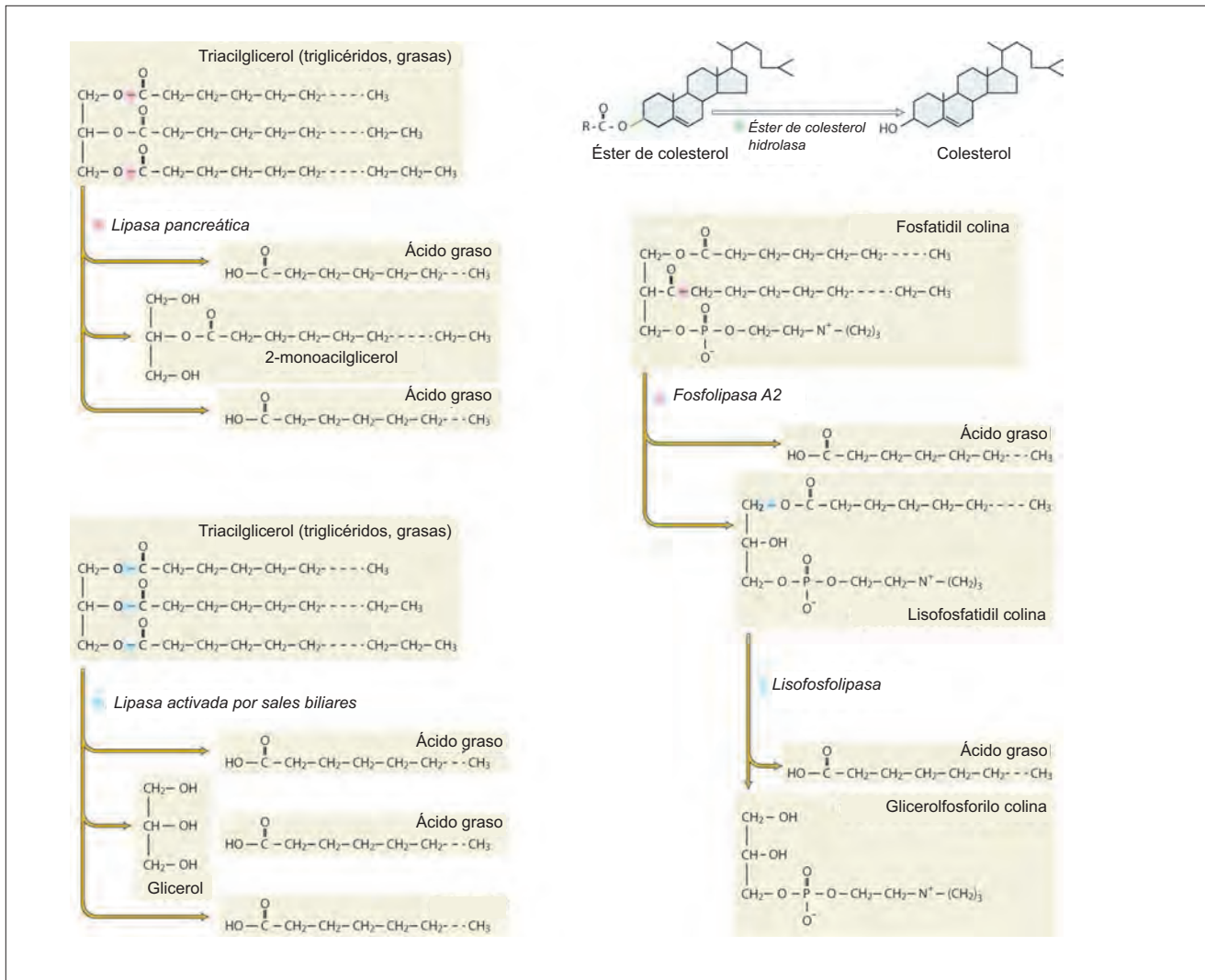


Figura 69-9. Digestión de las grasas en ácidos grasos..

se recolectan libres de contaminación gástrica. La secreción de jugo pancreático puede estimularse ya sea de forma directa al inyectar secretina o colecistocinina o al consumir un alimento de prueba estandarizado. La prueba de secretina mide la capacidad secretora del conducto pancreático. Se encuentra disminuida en la pancreatitis crónica. En la prueba combinada de secretina-CCK o después de un alimento de prueba, tanto la producción de bicarbonato como de enzimas se estimulan en sujetos normales. Cuando hay daño pancreático leve, sólo se ve afectada la producción de bicarbonato. Con daño avanzado, ambas están afectadas. Sin embargo, los alimentos de prueba pueden arrojar resultados falsos positivos. Por ejemplo, la actividad enzimática puede ser baja, no debido a insuficiencia pancreática, sino a alguna enfermedad de la mucosa intestinal que resulta en la liberación inadecuada de CCK.

Análisis de los productos de la digestión

Análisis de heces Las heces se analizan bajo el microscopio en busca de fibras de carne y grasa no digeridas, cuya presencia indica una falta de enzimas proteolíticas y lipolíticas. La prueba es confiable y simple, pero no es lo bastante sensible para detectar casos más leves de insuficiencia pancreática.

Prueba de grasa fecal Se alimenta al sujeto con una dieta que contiene cantidades adecuadas de grasa. Se ingiere un tinte indicador rojo carmín antes y después del alimento de prueba para identificar las heces derivadas de ese alimento de prueba. En condiciones normales, la grasa fecal es < 7% del consumo alimentario. Ocurre un aumento en la grasa fecal cuando la digestión o absorción de grasa disminuye.

La **prueba de aliento de trioleína** consiste en la administración oral de trioleína radiomarcada (el triglicérido del ácido oleico). El metabolismo de la trioleína libera dióxido de carbono (CO₂) radiomarcado, el cual se exhala. La cantidad de CO₂ radiomarcado exhalado es menor si la trioleína no se digiere o no se absorbe.

La **prueba de hidrólisis de tripéptido** utiliza un péptido sintético *N*-benzoilo-L-tirosilo-*p*-ácido aminobenzoico (Bz-Ti-PABA) para analizar la actividad de quimiotripsina. El péptido es dividido por la quimiotripsina en Bz-Ti y PABA. El PABA se absorbe con rapidez. Si la actividad de la quimiotripsina es baja, la excreción de PABA en orina disminuye.

La **prueba de Schilling con doble marcado** se basa en el conocimiento de que la tripsina desempeña un papel en la absorción de vitamina B₁₂. Se sabe que la cobalamina requiere de factor intrínseco para su absorción. Sin embargo, antes de que pueda unirse al factor intrínseco, la cobala-

mina ingerida se une a la proteína presente en el jugo gástrico conocida como proteína R. En el duodeno, la tripsina degrada la proteína R, liberando la cobalamina, que entonces puede unirse al factor intrínseco. Así, en la insuficiencia pancreática, hay malabsorción de vitamina B₁₂.

Se le da al paciente una mezcla de ⁵⁷Co-cobalamina en complejo con factor intrínseco, y ⁵⁸Co-cobalamina en complejo con proteína R. En condiciones normales, tanto ⁵⁷Co-cobalamina y ⁵⁸Co-cobalamina se absorben y excretan en la orina en cantidades iguales. En la insuficiencia pancreática, la excreción urinaria de ⁵⁸Co-cobalamina (que forma un complejo con proteína R) se reduce.

Resumen

- La digestión que ocurre en el duodeno es el resultado de secreciones biliares y secreciones del páncreas.
- Las sales biliares, producidas en el hígado, participan en la digestión de las grasas. Las secreciones del páncreas, las enzimas pancreáticas, y la solución de bicarbonato participan en la digestión de carbohidratos, grasa y proteínas.
- Las sales biliares emulsifican las gotas de lípidos y ayudan en la formación de micelas, que contienen lípidos digeridos.
- La solución de bicarbonato secretada por el páncreas aumenta el pH de los contenidos duodenales de modo que las enzimas pancreáticas puedan funcionar.
- Las peptidasas degradan las proteínas en aminoácidos, las amilasas degradan los carbohidratos en azúcares simples y las lipasas digieren las grasas en glicerol y ácidos grasos; sólo los productos “monoméricos” de la digestión pueden absorberse.

Aplicación del conocimiento

69.1. A la Sra. Schilling se le extrajo un cálculo del colédoco. ¿Cuáles son los efectos de un cálculo biliar?

69.2. La tomografía computarizada abdominal de la Sra. Schilling reveló cicatrices y atrofia pancreática. ¿Qué funciones del páncreas se verían afectadas por estos cambios?

69.3. Si se le realizara una prueba de Schilling a la Sra. Schilling, probablemente mostraría que tiene una menor velocidad de absorción de vitamina B₁₂. ¿Cuáles de los signos y síntomas de la Sra. Schilling es probable que se relacionen con su deficiencia de vitamina B₁₂?

70 Funciones del intestino delgado

Funciones mecánicas

Patrones de motilidad

En ayunas, la motilidad del intestino delgado se caracteriza por los complejos motores migratorios (CMM) que pasan en sentido descendente por el estómago e intestinos a intervalos regulares. Como en el estómago, los CMM son reemplazados después de una comida por patrones de motilidad: segmentación y peristaltismo. Los CMM son más fuertes que las ondas peristálticas.

Las **contracciones de segmentación** son aquéllas con un patrón de anillo del músculo liso circular del intestino que aparecen a intervalos regulares (figura 70-1). El intestino se compartimentaliza en forma temporal en varios segmentos cortos. Las contracciones desaparecen después de unos cuantos segundos, sólo para reaparecer como otra serie de contracciones en anillo en los segmentos entre las contracciones previas. Mueven el quimo para adelante y atrás y aumentan su exposición a la superficie mucosa. Una variante de las contracciones de segmentación son las **contracciones tónicas** que duran un poco más, aislando un segmento del intestino de otro. Las contracciones de segmentación y tónicas hacen más lento el tránsito del quimo en el intestino delgado. Esto permite un contacto más prolongado del quimo con los enterocitos (células de la membrana mucosa intestinal) y por tanto mejora la absorción.

Las **ondas peristálticas** impulsan el quimo intestinal hacia el intestino grueso. Las ondas peristálticas son anillos de contracción del intestino que viajan distancias cortas a lo largo del intestino a velocidades de 2 a 3 cm/seg. En condiciones normales no se aprecian ondas peristálticas muy intensas llamadas impulsos peristálticos, pero ocurren cuando el intestino está obstruido. La mayor parte de las ondas pasan regularmente en dirección oral a caudal.

Reflejos

El **reflejo peristáltico** es inducido por una distensión localizada del intestino. Esto resulta en una contracción peristáltica proximal a la distensión y en inhibición distal a ésta. Es poco probable que el reflejo peristáltico tenga una relevancia fisiológica, pues el intestino rara vez se distiende al grado requerido para inducir el reflejo. El reflejo peristáltico no es un reflejo espinal; está coordinado por el sistema nervioso entérico del intestino.

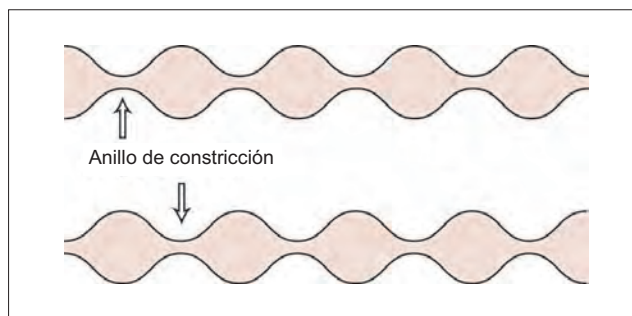


Figura 70-1. Contracciones de segmentación del intestino.

En el **reflejo gastroileal**, la actividad secretora y motora excesiva del abdomen provoca un aumento reflejo en la motilidad de la parte terminal del íleon y acelera el movimiento de material a través del esfínter ileocecal. El reflejo es de mediación vagal.

En el **reflejo intestinointestinal**, la distensión excesiva de un segmento del intestino relaja el músculo liso en el resto del intestino.

Funciones secretoras

Las glándulas intestinales tubulares, también conocidas como criptas de Lieberkühn, secretan un líquido isotónico llamado jugo intestinal (o *sucus entericus*). La mayor parte de las enzimas que suelen encontrarse en esta secreción provienen de células mucosas descamadas. El jugo intestinal libre de células casi no contiene enzimas. La secreción de jugo intestinal es estimulada por las hormonas gástricas, como péptido intestinal vasoactivo (PIV), pero no está afectada por la estimulación vagal. El moco secretado por el intestino proviene de los enterocitos y células caliciformes en el epitelio.

Funciones digestivas

La digestión de todos los constituyentes de la comida se completa en el intestino delgado. La digestión intestinal ocurre en tres sitios: la luz intestinal, el borde en cepillo y el interior de las células que constituyen la mucosa. Ocurre relativamente poca digestión en la luz en sí. La mayor parte de la digestión ocurre en el borde en cepillo intestinal al cual están unidas las enzimas digestivas. Algunos dipéptidos y tripéptidos se transforman de forma activa a las células intestinales y son hidrolizados por las peptidasas intracelulares. Los aminoácidos que se forman de esta manera se difunden al torrente sanguíneo. Lo mismo es para algunos lípidos.

Digestión de carbohidratos Hay cinco enzimas encargadas de la digestión de carbohidratos en el borde en cepillo intestinal. 1) La sacarasa degrada a la sacarosa en glucosa y fructosa. 2) La maltasa (α -glucosidasa) separa las uniones 1:4 α y libera glucosa. 3) La isomaltasa (α -dextrinasa) degrada las uniones 1:6 α y libera glucosa. 4) La lactasa (β -glucosidasa) degrada la lactosa en glucosa y galactosa. 5) Trehelasa hidroliza a la trehalosa, un dímero con unión 1:1 α de la glucosa en dos moléculas de glucosa.

Digestión de proteínas Existen cinco enzimas responsables de la digestión de proteínas en el borde en cepillo intestinal. 1) La enteropeptidasa (enterocinasa) tiene como única función la activación de tripsinógeno en tripsina. 2) La aminopeptidasa es una exopeptidasa que rompe las uniones peptídicas junto a los aminoácidos terminal N de los péptidos. 3) La carboxipeptidasa es una exopeptidasa que rompe la última unión peptídica hacia la terminal C. 4) La endopeptidasa rompe las uniones peptídicas en algún sitio en la mitad de los polipéptidos. 5) La dipeptidasa separa a los dipéptidos en aminoácidos.

Alrededor de la mitad de las proteínas en el intestino provienen de los alimentos ingeridos, el resto de los jugos digestivos y las células mucosas descamadas. La mayor parte de la proteína se digiere en el intestino delgado. Cualquier proteína no digerida se digiere después al colon por la acción de las bacterias. Las proteínas en las heces no son de origen alimenticio, sino que provienen de bacterias y desechos celulares.

Digestión de ácido nucleico Tres enzimas intestinales ayudan a la digestión de los ácidos nucleicos. 1) Las polinucleotidasas separan a los ácidos nucleicos en nucleótidos. 2) Las nucleosidasas catalizan la fosforilación de nucleósidos para darles una base de nitrógeno libre más una pentosa fosfato. 3) La fosfatasa elimina al fosfato de la pentosa fosfato formada como resultado de la digestión del ácido nucleico. También elimina los fosfatos de los fosfatos orgánicos en la dieta.

La **digestión de las grasas** en el intestino es desencadenada sobre todo por las enzimas en los jugos pancreáticos. Sin embargo, las células mucosas intestinales tienen una fosfolipasa que ataca a los fosfolípidos para producir glicerol, ácidos grasos, ácido fosfórico y bases como colina.

Funciones de absorción

Absorción de los carbohidratos

Los monosacáridos se absorben con rapidez a partir del intestino antes de que los alimentos lleguen a la porción terminal de íleon. Las pentosas se absorben mediante difusión simple. La glucosa y galactosa se absorben mediante difusión facilitada empleando un transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT, por sus siglas en inglés) y transportador de glucosa (GLUT-2, por sus siglas en inglés). La fructosa emplea GLUT-5 y GLUT-2 para la difusión a través de las membranas luminal y basolateral, de manera respectiva (figura 70-2A). Cuando un SGLT es defectuoso de forma congénita, la malabsorción resultante de glucosa o galactosa causa diarrea grave que suele ser letal si no se eliminan sin demora la glucosa y galactosa de la dieta.

La insulina no tiene un efecto directo sobre el transporte intestinal de los azúcares, a este respecto, la absorción intestinal se parece a la reabsorción de glucosa en los túbulos contorneados proximales en los riñones. Ninguno de los dos procesos requiere de fosforilación. Ambos son esencialmente normales en la diabetes mellitus, pero son deprimidos por el fármaco florizina.

Absorción de proteínas

Los **aminoácidos** se absorben más en el yeyuno que en el íleon. Algunos aminoácidos se reabsorben mediante difusión simple. Sin embargo, la mayor parte de los aminoácidos emplean transportadores, tanto para entrar a los enterocitos en el borde en cepillo y para su difusión al exterior a través de la membrana basolateral. Hay varios transportadores específicos de aminoácidos individuales o en grupo. Algunos de estos incluyen el cotransporte con Na^+ ; otros son independientes de Na^+ .

Los defectos congénitos en el transporte de aminoácidos suelen afectar tanto la absorción intestinal como la reabsorción tubular renal, por ejemplo, cistinuria y enfermedad de Hartnup, que ocurren debido a alteraciones en el transporte de los aminoácidos básicos y neutrales, de manera respectiva.

Péptidos pequeños La absorción de péptidos pequeños ocurre más en el íleon y menos en el yeyuno. Los dipéptidos y tripéptidos se transportan a través del borde en cepi-

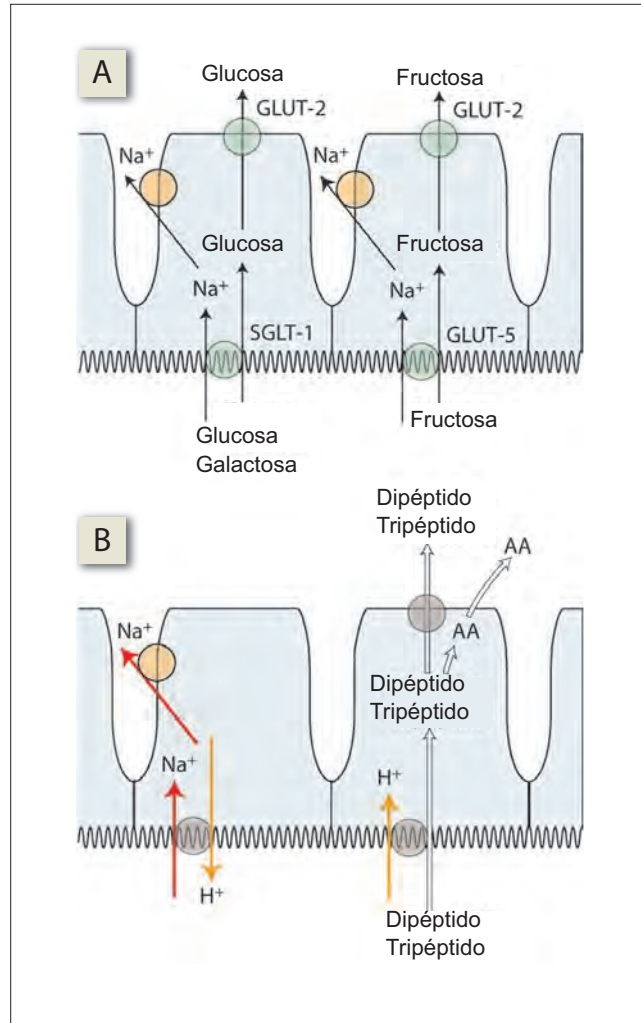


Figura 70-2. Transporte a través de la mucosa intestinal. **A)** Transporte de monosacáridos. **B)** Transporte de péptidos pequeños. GLUT, transportador de glucosa; SGLT, transportador de glucosa dependiente de sodio.

llo mediante transporte secundario activo (figura 70-2B). La mayor parte de los péptidos que entran al enterocito se dividen en aminoácidos en el interior de la célula. Los aminoácidos se difunden al exterior de la membrana basolateral hacia la sangre portal. Sin embargo, algunos pequeños péptidos no se degradan en el interior del enterocito: se difunden al exterior hacia el torrente sanguíneo sin cambios, posiblemente usando un transportador.

Proteínas Una pequeña cantidad de proteínas pasa sin cambios del intestino a la sangre. La proteína es sometida a endocitosis por el epitelio intestinal y a exocitosis en el torrente sanguíneo. La cantidad de proteínas que se absorbe de esta manera es sustancial en lactantes, pero declina con la edad. En lactantes, la inmunoglobulina A (IgA) presente en el calostro materno es capaz de ingresar a la circulación y proporcionar inmunidad pasiva.

En los adultos, ciertas proteínas de los alimentos pueden producir una respuesta alérgica después de absorberse sin ser digeridas. Varias proteínas virales y bacterianas son absorbidas por las grandes células de micropliegue (M) presentes en los parches de Peyer. Las células M pasan los antígenos a los linfoblastos en los parches de Peyer. Los linfoblastos activados entran a la circulación sólo para regresar a la mucosa intestinal y otros epitelios donde secretan IgA en respuesta a las exposiciones antigénicas subsecuentes.

Las bases de **purina** y **pirimidina** formadas por la digestión de ácidos nucleicos se absorben mediante un proceso de transporte activo.

Absorción de las grasas

Una barrera a la absorción de las moléculas de grasa es la capa estable, una capa estacionaria de líquido luminal que está en contacto con la superficie mucosa del intestino. Las grasas digeridas deben, por lo tanto, convertirse a su forma micelar para su paso a través de la capa estable. El grosor de la capa estable aumenta en ciertos estados patológicos, como esprue celiaco, por lo que contribuyen a la malabsorción.

Más de 95% de la grasa digerida se absorbe en el intestino. Las micelas se mueven en sentido descendente por su gradiente de concentración a través de la capa estable al borde en cepillo de las células mucosas. Los líquidos se difunden al exterior de las micelas y se mantiene una solución acuosa saturada de los lípidos en contacto con el borde en cepillo de las células mucosas.

Todos los grasos ácidos entran a los enterocitos mediante difusión facilitada (**figura 70-3**). Una vez en el interior de la célula mucosa, los ácidos grasos de cadena corta y larga se tratan de forma distinta. Los ácidos grasos de cadena corta (que contienen < 10 átomos de carbono) pasan de las células mucosas directamente hacia la sangre portal. Los ácidos

grasos de cadena larga (> 10 átomos de carbono) se reesterifican con rapidez a triglicéridos en las células mucosas, manteniendo un gradiente de difusión favorable de los lípidos. La mayor parte de los triglicéridos se forma mediante la acetilación de los 2-monoglicéridos absorbidos. Los triglicéridos se recubren entonces con una capa de proteínas y fosfolípidos para formar **quilomicrones**. El colesterol que entra al enterocito se esterifica con ácidos grasos y se incorpora en los quilomicrones. Éstos dejan la célula y entran en los linfáticos. Durante la absorción de grasa, la linfa en las vellosidades se vuelve lechosa debido a los quilomicrones suspendidos. Los canales linfáticos en las vellosidades se llaman, por tanto, **lacteales**, y la linfa que transportan se llama **quilo**.

Absorción de agua y electrolitos

Agua Los intestinos reciben cada día ~2 L de líquidos ingeridos más 7 L de secreciones de la mucosa de las vías gastrointestinales y glándulas asociadas (**figura 70-4**). La totalidad de esta cantidad, excepto por 200 mL, se reabsorbe. Dependiendo de la cantidad de agua ingerida con los alimentos, los contenidos duodenales pueden ser hipotónicos e hipertónicos. De forma correspondiente, el agua puede salir del duodeno hacia el plasma o viceversa. En cualquier caso, para el momento en que el agua llega al yeyuno, suele ser isotónica en relación con el plasma a través de la pared intestinal.

El **sodio** se absorbe en forma activa a lo largo de los intestinos delgado y grueso. El transporte activo de sodio (Na^+) se acopla con la absorción de glucosa, aminoácidos y otras sustancias determinadas. Así, la presencia de glucosa en la luz intestinal facilita la reabsorción de Na^+ . Por el mismo motivo, se añade glucosa a las soluciones de NaCl por vía oral en el tratamiento de pérdida de Na^+ y agua en la diarrea.

Potasio Existe movimiento bidireccional de potasio (K^+) a través de la pared intestinal, tanto pasivo como activo. En el yeyuno e íleon hay una absorción neta de K^+ de la luz, sobre todo debido al arrastre por solvente asociado con la absorción de agua.

Vitaminas y minerales

Las vitaminas hidrosolubles B_1 , B_2 , B_3 , B_5 , B_6 , biotina y vitamina C se absorben sobre todo en el yeyuno mediante cotransporte de Na^+ . El ácido fólico y la vitamina B_{12} se absorben en el íleon (véase capítulo 24). Las vitaminas liposolubles A, D, E y K se absorben de forma deficiente si la absorción de grasas está deprimida. La absorción de hierro se ana-

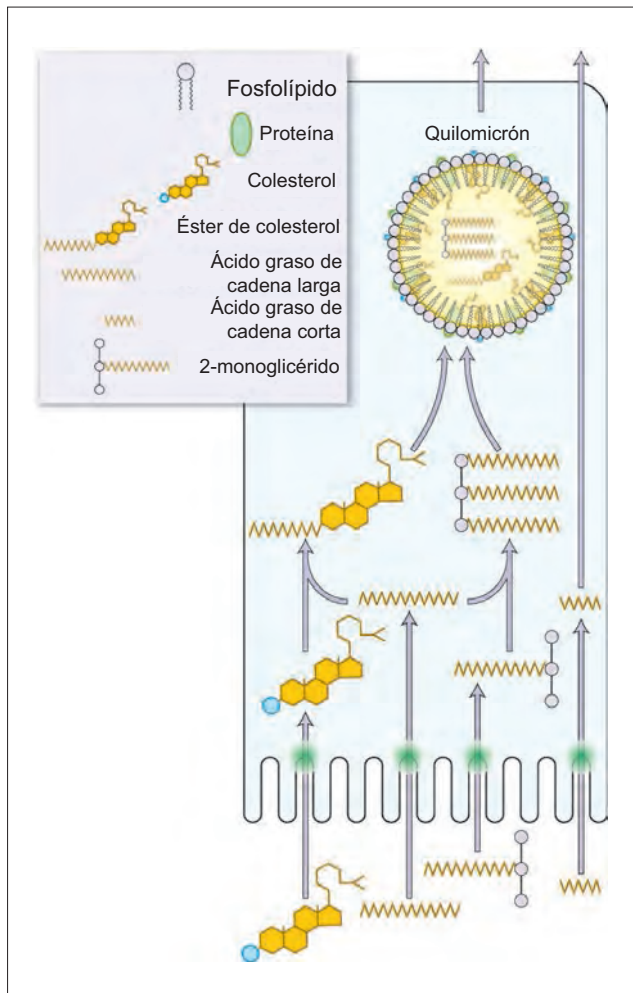


Figura 70-3. Absorción de grasas.

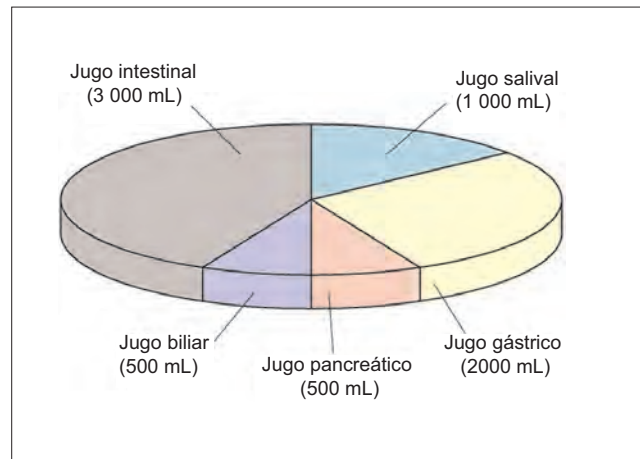


Figura 70-4. Los constituyentes de los siete litros de jugos digestivos que se secretan al día en las vías gastrointestinales.

liza en detalle en relación con factores hemáticos (véase capítulo 24). La absorción de calcio y fosfato se analiza en relación con el metabolismo óseo (véase capítulo 78).

Resumen

- Cuando el intestino delgado está vacío, el patrón motor se caracteriza por complejos motores migratorios; cuando está lleno de quimo, ocurren segmentación y peristaltismo, lo que mezcla e impulsa al quimo en sentido aboral.
- La absorción de los alimentos digeridos se completa en el intestino delgado.

Aplicación del conocimiento

70.1. La Sra. Schilling trató de controlar su diarrea con Imodium. Este fármaco hace más lento el peristaltismo en el intestino. ¿Cómo afectaría esto su diarrea?

70.2. La Sra. Schilling recibe una solución de xilosa para beber y se mide la aparición de ésta en la orina. ¿Qué cambios en la función intestinal resultarían en una menor excreción renal de xilosa? Explique.

70.3. La Sra. Schilling sufre de esteatorrea, la aparición de grandes cantidades de grasa en las heces. ¿Qué cambios en la función intestinal podrían resultar en esta alteración? Explique.

70.4. Durante la exploración física nota que la Sra. Schilling tiene numerosos hematomas pequeños en los brazos. ¿Cuál podría ser la causa?

71 Funciones del colon

El colon también se conoce como intestino grueso, dado que su diámetro es mayor al del íleon, aunque es más corto en cuanto a longitud. Su capa muscular externa está organizada en tres capas longitudinales llamadas bandas colónicas. La pared del colon sobresale debido a las haustras que se forman entre los espacios que existen entre las bandas del colon. La mucosa colónica carece de vellosidades. Las glándulas colónicas sólo secretan moco. El suministro nervioso del colon es similar al del íleon. El suministro de los nervios simpáticos al esfínter anal interno (formado por músculo liso) es excitatorio; el suministro parasimpático es inhibitorio. El esfínter anal externo (un músculo esquelético) está inervado por el nervio pudendo.

Funciones motoras

Se ha estudiado la motilidad colónica mediante registros de presión, cineradiografía y el registro del tiempo de tránsito, cada método proporciona información distinta. Los movimientos del colon están coordinados por el ritmo eléctrico basal (REB) del colon. La frecuencia de esta onda aumenta a lo largo del colon, de ~9/min en la válvula ileocecal a 16/min en el sigmoides.

Cambios de presión en el colon

Los registros de la presión intraluminal son de poca utilidad al estudiar la motilidad colónica debido a que pueden ocurrir contracciones colónicas sin cambios de presión y, a la inversa, pueden ocurrir cambios de presión debidos a una contracción distal. Lo que es más, puede ocurrir un importante desplazamiento del contenido colónico con muy pocos cambios en la presión intraluminal. Esto ocurre cuando los segmentos adyacentes son permeables y su resistencia es baja, como ocurre en niños con diarrea. A la inversa, las variaciones considerables de presión (70 a 80 mm Hg) pueden no desencadenar el transporte de heces. Esto ocurre cuando las contracciones interhaustrales casi ocluyen la luz, como pasa en el estreñimiento.

Modelos generales: elasticidad y flujo

Las propiedades elásticas del colon juegan un papel en los cambios de presión que ocurren en el colon. Los cambios de presión que están presentes y la permeabilidad (y por tanto la resistencia) de los segmentos del colon determinan el flujo de los contenidos colónicos.

Cinerradiografía de la motilidad colónica

La cinerradiografía indica el patrón de las contracciones colónicas, así como el movimiento de los contenidos colónicos. Los siguientes patrones de motilidad pueden observarse usando cinerradiografía.

Propulsión haustral Es la forma más frecuente de motilidad colónica en que los contenidos de las haustras son impulsados distancias cortas en ambas direcciones por la contracción segmentaria aleatoria de los músculos circulares. Al igual que las contracciones en segmentación del íleon, estas contracciones no son progresivas,

sino que mezclan la masa fecal, facilitando la absorción de agua. Contracciones similares en el colon sigmoides se encargan de moldear a las heces bien formadas.

Propulsión segmentaria (peristaltismo) | Hace que los contenidos de una haustra se expulsen a la siguiente haustra. La dirección de la propulsión puede ser aboral (lejos de la boca) o adoral (hacia la boca), pero la propulsión predomina sobre la retropropulsión. En el síndrome de intestino irritable, los movimientos de propulsión aumentan sin motivo aparente, lo que resulta en una sensación de urgencia para defecar.

Propulsión multihaustral sistólica (contracción en masa) Comienza en la parte media del colon transversal con varios segmentos adyacentes que se contraen de forma simultánea y transportan los contenidos intestinales 2 a 5 cm/min hasta el recto. Los movimientos de masa son muy infrecuentes y ocurren a intervalos de varias horas. La contracción de masa también se produce de forma reflexiva por el reflejo gastrocólico (véase más adelante).

Tránsito colónico

Tiempo de tránsito Una comida ingerida llega al ciego en ~4 horas, a la flexura hepática en 6 horas, a la flexura esplénica en 9 horas y al colon sigmoide en 12 horas. De la porción pélvica del colon al ano, el transporte es más lento y hasta la cuarta parte de los residuos de una comida de prueba se retiene en el recto por hasta tres días. La expulsión completa de una comida en las heces toma más de una semana. Si se consumen cuentas de tres colores distintos en tres días diferentes, se encuentran cuentas de los tres colores en las heces a partir del tercer día. Esto indica que hay un receso, probablemente en el ciego y colon sigmoides, donde los residuos se mezclan. Las dietas ricas en fibra pasan más rápido por el colon.

Tránsito ileocecal La porción del íleon que contiene la válvula ileocecal se proyecta ligeramente hacia el ciego, de modo que una elevación en la presión colónica la cierra, en tanto que una elevación en la presión ileal la abre. Por lo general está cerrada y evita el reflujo de los contenidos colónicos hacia el íleon. Cada vez que la alcanza una onda peristáltica, se abre brevemente, lo que permite que parte del quimo ileal se impulse al ciego.

Reflejos colónicos

Reflejo de defecación La defecación es un reflejo espinal iniciado por la distensión del recto por las heces (figura 71-1). La distensión se detecta por mecanorreceptores ubicados en la pared del canal anal. Provoca contracciones reflejas y, con ello, el deseo de defecar. La urgencia por defecar se siente primero cuando la presión rectal aumenta a ~18 mm Hg. Cuando la presión rectal alcanza 55 mm Hg, el esfínter interno se relaja de forma refleja, lo que se conoce como reflejo inhibitorio rectoanal. La relajación está mediada por fibras parasimpáticas colinérgicas que se originan en la médula espinal sacra (S2) y llegan al recto a través del nervio esplácnico pélvico (nervio pélvico). Las fibras aferentes también llegan a la médula espinal a través del nervio esplácnico pélvico.

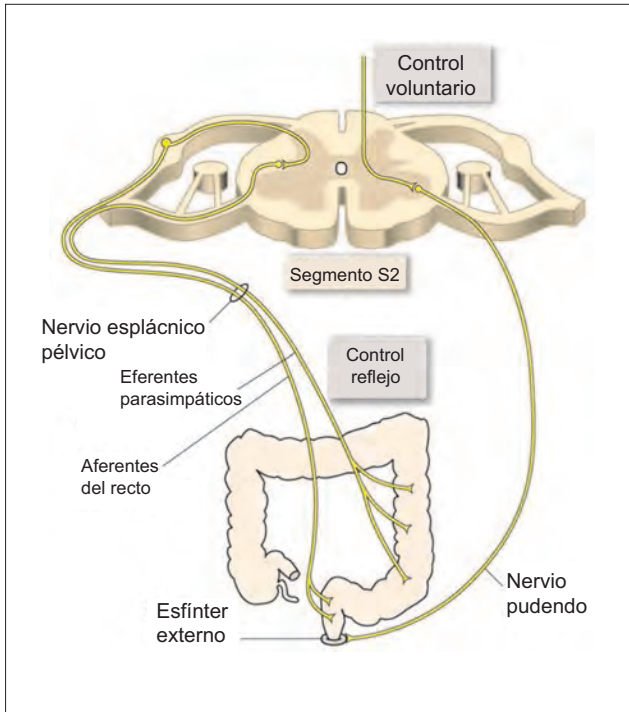


Figura 71-1. Reflejo de defecación. Información aferente (sensorial) del colon que llega a la médula espinal, con información eferente (motora) que regresa al colon. Los controles inhibitorios descendentes suelen mantener el esfínter anal cerrado a menos que la inhibición se detenga de forma conciente.

La defecación puede inhibirse de forma voluntaria al mantener contraído el esfínter anal externo. La defecación puede iniciarse de forma voluntaria en cualquier momento en que la presión rectal se encuentre entre 18 y 55 mm Hg. Esto se realiza al relajar voluntariamente el esfínter externo y pujar, es decir, realizar la maniobra de Valsalva para aumentar la presión intraabdominal. La defecación voluntaria no es posible con presiones rectales bajas. Los pacientes con problemas raquídeos crónicos no tienen control voluntario de la defecación y la evacuación se realiza totalmente por reflejo en esos individuos.

El **reflejo gastrocólico** es la contracción en masa del colon provocada de forma refleja por la distensión del estómago. El reflejo consiste en una fase neural temprana (en un lapso de 10 minutos de haber comido), el cual es abolido por fármacos anticolinérgicos y una fase normal retrasada, que coincide con la concentración máxima de gastrina. Debido a este reflejo, los niños defecan casi siempre después de comer. En los adultos, el control intestinal suprime este reflejo.

Funciones de absorción

En el colon se absorben cantidades importantes de Na^+ y agua. Sin embargo, los humanos pueden sobrevivir después de una colectomía total y se hace en casos de carcinoma del colon, suponiendo que se mantenga un equilibrio de líquidos y electrolitos. El colon ofrece una gran superficie para la absorción que puede utilizarse para la administración de fármacos rectales mediante supositorios. Sin embargo, el uso de un edema puede representar un problema, pues se pueden absorber grandes cantidades de agua, lo que provoca intoxicación por agua, coma y muerte, en particular en niños.

Absorción de sodio y agua | El Na^+ se transporta de forma activa fuera del colon, generando un gradiente osmótico.

El agua sigue en sentido descendente el gradiente osmótico a través de las vías paracelulares. La bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ se ubica en la membrana basolateral de las células epiteliales colónicas. Existen cuando menos dos mecanismos diferentes de absorción de Na^+ en la superficie apical de las células en el colon. En el colon distal, el transporte de Na^+ ocurre a través de un Na^+ -unitransporte, que es electrógeno (figura 71-2A). Los canales a través de los cuales el Na^+ entra a la célula son sensibles a amilorida y todo el proceso es similar al Na^+ -unitransporte electrógeno que ocurre en el túbulo renal. En el colon proximal, el Na^+ se reabsorbe sobre todo mediante el antiportador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ y el antiportador $\text{HCO}_3^-\text{-Cl}^-$ (figura 71-2B), como ocurre en los túbulos renales (véase figura 55-2). El intercambio de $\text{HCO}_3^-\text{-Cl}^-$ explica la concentración elevada de bicarbonato de las secreciones colónicas. Los catárticos salinos como el sulfato de magnesio son sales mal absorbidas que retienen un equivalente osmótico de agua en el intestino, que aumenta el volumen intestinal, lo cual ejerce un efecto laxante.

Modelos generales: energía y flujo

El transporte activo de solutos, en particular Na^+ , establece un gradiente osmótico que impulsa el flujo de agua en sentido descendente del gradiente osmótico. La disponibilidad de oxígeno y glucosa es por tanto esencial para proporcionar la energía requerida para mover solutos. El flujo de sangre a las vías gastrointestinales aumenta después de una comida de modo que esto pueda ser posible.

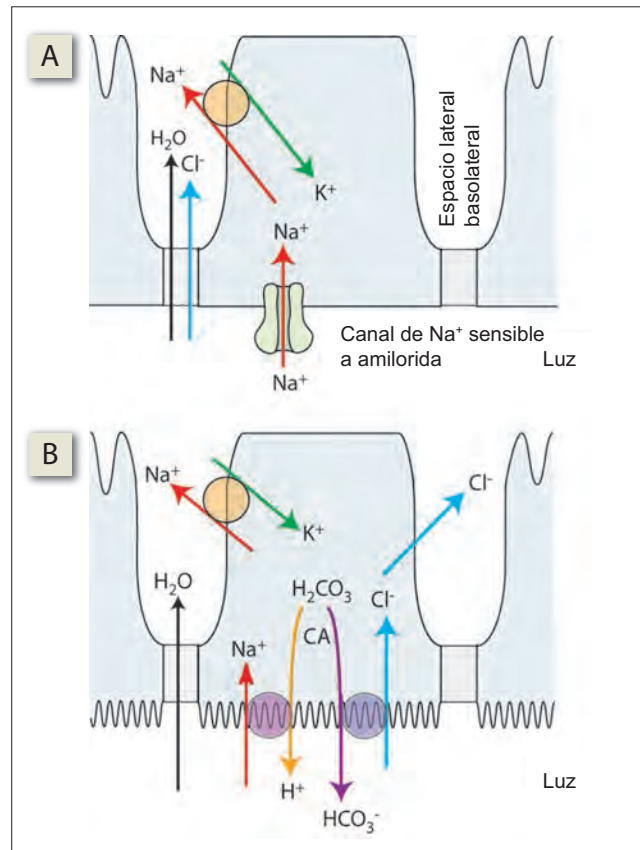


Figura 71-2. A) La reabsorción de sodio en el colon distal es electrógena debido a que el movimiento de sodio contribuye al establecimiento del potencial transmembrana. B) La reabsorción de Na^+ en el colon proximal es electroneutra; el potencial transmembrana no se ve afectado debido a que está ocurriendo el contratransporte de iones con las mismas cargas.

Absorción o secreción de potasio La absorción y secreción colónica de K^+ están equilibradas de forma delicada. Cuando la concentración de K^+ de los contenidos colónicos es baja, hay una secreción neta, y cuando es elevada, hay una absorción neta. En su mayor parte, hay una secreción neta de K^+ hacia el colon y la pérdida de líquidos colónicos pueden conducir a hipopotasemia grave.

Heces

La composición de la parte sólida de las heces, que comprende sólo un cuarto del peso total, se presenta en el cuadro 71-1. La proteína y grasa fecales no son de origen alimentario, sino que provienen de las bacterias y desechos celulares. Por tanto, la composición fecal se ve poco afectada por las variaciones en la dieta y cantidades considerables de heces se pasan incluso durante la inanición prolongada.

El pH de las heces es ligeramente ácido debido a los ácidos orgánicos que se forman a partir de carbohidratos por las bacterias colónicas. El color pardo de las heces se debe a la presencia de urobilina, que se forma a partir de la oxidación de urobilinógeno (incolore). Los urobilinógenos se forman a partir de bilirrubina por la acción de las bacterias colónicas. El oscurecimiento de las heces por su contacto con el aire obedece a la oxidación de los urobilinógenos residuales a urobilinas.

Bacterias intestinales

El colon es estéril al nacimiento, pero pronto es colonizado por bacterias. El recuento bacteriano es menor en el íleon y yeyuno y esta casi ausente en el abdomen y duodeno debido a la acción inhibitoria del HCl. Las bacterias colónicas pueden ser simbioses (que comparten una relación mutuamente benéfica con el hospedero), patógenas (dañinas para el hospedero) o comensales (ni benéficas ni dañinas). En sujetos inmunosuprimidos, las bacterias colónicas patógenas entran al torrente sanguíneo en grandes cantidades, lo que produce septicemia letal. Incluso en sujetos normales, la diseminación de *Escherichia coli* a las vías urinarias provoca infección grave.

Reacciones bacterianas benéficas Las bacterias colónicas simbióticas sintetizan vitamina K, B y ácido fólico. Algunas se absorben en cantidades importantes y complementan la ingesta alimentaria. La lactosa no absorbida es convertida a ácidos grasos de cadena corta por las bacterias colónicas. Estos ácidos grasos aumentan la absorción colónica de Na^+ y agua y también tienen un efecto trófico sobre la mucosa colónica.

Cuadro 71-1. Composición por peso de la materia fecal sólida

Constituyente	Peso %
Bacterias muertas	30
Fibra no diferida, células epiteliales esfaceladas y constituyentes sólidos de las secreciones gastrointestinales (p. ej., pigmentos biliares)	30
Grasas	10 a 20
Materia inorgánica	10 a 20
Proteínas	2 a 3

Reacciones bacterianas perjudiciales Los nutrientes como la vitamina C, B_{12} y colina son consumidos por algunas bacterias y conducen a síntomas de deficiencia a menos que se complementen en la dieta. Las bacterias colónicas también producen amoníaco, que se absorbe en la sangre pero se detoxifica rápidamente en el hígado. Así, la disfunción hepática resulta en hiperamonemia, la cual provoca síntomas neurológicos (encefalopatía hepática). El trastorno se trata con catárticos osmóticos como lactulosa, que reduce la carga colónica de proteínas formadoras de amoníaco y acidifica los contenidos colónicos, o que promueve el crecimiento de bacterias que no forman amoníaco. La actividad de las bacterias colónicas se asocia con concentraciones plasmáticas más elevadas de lipoproteínas de baja densidad y colesterol. Los antibióticos con absorción deficiente (antibióticos liminales), como neomicina, que modifican la flora intestinal, reducen las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad y colesterol.

Reacciones bacterianas indiferentes Las bacterias colónicas comensales convierten a los ácidos biliares primarios (ácido cólico y quenodesoxibólico) en ácidos biliares secundarios (ácido desoxicólico y litocólico). Las bacterias colónicas sintetizan indol, escatol, mercaptanos y sulfato de hidrógeno, que contribuyen al olor fecal. Incluso en algunos individuos se forma metano. Las comensales también forman hidrógeno a partir de carbohidratos no absorbidos. El hidrógeno se absorbe y espira en el aliento. En la **intolerancia a la lactosa**, el hidrógeno del aliento aumenta después de una carga alimentaria de lactosa y se usa como prueba diagnóstica conocida como **prueba diagnóstica en el aliento**. Algunas de las bacterias colónicas sintetizan aminas potencialmente tóxicas como histamina y tiramina, que se pensaba producían autointoxicación en pacientes estreñidos, pero que ahora se sabe son inocuas.

Resumen

- La motilidad en el colon incluye propulsión austral, peristaltismo y contracciones de masa.
- El reflejo de la defecación, la relajación del esfínter anal interno, ocurre cuando la presión en el recto es bastante alta. Sin embargo, el control voluntario del esfínter anal externo puede evitar que ocurra la defecación.
- La principal función de absorción del colon es la absorción de $NaCl$, con agua que se mueve de forma pasiva en sentido descendente del gradiente osmótico que se establece.

Aplicación del conocimiento

71.1. La Sra. Schilling tiene brotes frecuentes de diarrea que pueden causar deshidratación. Los líquidos de rehidratación oral contienen tanto glucosa como electrolitos, en particular sodio. Explique el mecanismo por el cual funciona este tratamiento.

72 Hormonas gastrointestinales

Las hormonas gastrointestinales (GI) son secretadas por las células endocrinas ubicadas en la mucosa GI. A menudo actúan de forma paracrina, pero también entran en la circulación. Desempeñan un importante papel en la regulación de las secreciones GI y la motilidad. De manera estructural y en menor grado funcional, estas hormonas son de dos tipos: la **familia de la gastrina**, que incluye la gastrina y colecistocinina (CCK); y la **familia de la secretina**, que incluye a la secretina, glucagón, glicetina, polipéptido intestinal vasoactivo (PIV), y polipéptido inhibitorio gástrico (PIG). Dado que la gastrina y la CCK pertenecen a la misma familia, sus acciones son similares, aunque difieren en su fuerza. Por ejemplo, tanto la gastrina y CCK estimulan la secreción gástrica y la contracción de la vesícula biliar, pero el efecto de la gastrina sobre la secreción gástrica es mayor que el efecto de la CCK y la acción de ésta sobre la vesícula biliar es menor que la de gastrina. En el cuadro 72-1 se presenta una comparación de gastrina, CCK y secretina.

Muchas de estas hormonas GI también se encuentran en el encéfalo y nervios periféricos. Por ejemplo, la CCK, que estimula la contracción de la vesícula biliar, también se encuentra en el encéfalo, donde participa en la regulación del consumo de alimentos y en la producción de ansiedad y analgesia. Esta presencia dual se denomina **eje gastrocefálico**. Las células que secretan hormona GI pueden formar tumores. La mayor parte de estos tumores son ya sea **gastrinomas** o **glucagonomas**.

Modelos generales: comunicaciones y homeostasia

Las hormonas GI se comportan como otras hormonas (véase sección IX) y transmiten información de una célula a otra, ya sea de forma local o mediante la circulación. Sus efectos sobre el sistema GI es coordinar la función de los componentes del sistema. La principal función de la absorción de nutrientes no se controla vía homeostática; con excepción de unos pocos solutos inorgánicos, el sistema GI absorbe todos los nutrientes que se le presentan.

Gastrina

La gastrina se produce por las células G ubicadas en las glándulas gástricas antrales (véase figura 68-3). Las células G pertenecen a una mayor familia de células llamadas células APUD (por sus siglas en inglés, precursor de la captación y descarboxilación de aminos). Las células secretoras de gastrina también se encuentran en la hipófisis, encéfalo y nervios, así como en los islotes pancreáticos fetales. Los tumores secretores de gastrina (gastrinomas) son más frecuentes en el páncreas.

Estructuralmente, la gastrina muestra tanto macroheterogeneidad (longitud variable del polipéptido) y microheterogeneidad (diferencias menores en la secuencia de aminoácidos). La forma principal de gastrina que causa secreción de ácido gástrico es G_{17} , que tiene 17 residuos de aminoácidos. Todas las formas de gastrina tienen una secuencia idéntica de cinco aminoácidos en su terminal C. La prohormona preprogastrina es dividida para producir regiones de terminal C activa de

diferentes tamaños, como la mini-gastrina, con 14 aminoácidos (G_{14}), gastrina pequeña (G_{17}), gastrina grande (G_{34}) y gastrina muy grande, con más de 34 aminoácidos. La mayor parte de la gastrina es ya sea G_{17} o G_{34} . Ambas son igualmente potentes para estimular la secreción del ácido. Cada forma está mejor adecuada para una acción particular de gastrina.

La secreción de gastrina aumenta por la presencia de productos de la digestión de proteínas en el abdomen, en particular fenilalanina y triptófano, que actúan directamente sobre las células G. También es estimulada por la distensión del abdomen y la distensión vagal. Las fibras vagales posganglionares que inervan las células G tienen polipéptido liberador de gastrina (PLG) y no acetilcolina (ACh), como su neurotransmisor; por lo tanto, la atropina no inhibe la respuesta de gastrina a una comida de prueba. El ácido en el duodeno inhibe la secreción de gastrina, en parte por una acción directa en las células G y también por la liberación de somatostatina, que inhibe la secreción de gastrina.

La gastrina actúa mediante el mecanismo de grupo IIC (véase figura 75-6). Las principales acciones de la gastrina son la estimulación del ácido gástrico y la secreción de pepsina, estimulación de la motilidad gástrica y estimulación del crecimiento de la mucosa del abdomen, íleon y colon (el **efecto trófico**). La gastrina estimula tanto la secreción de insulina como la de glucagón. Después de una comida proteínica, se secreta gastrina en cantidades suficientes para aumentar la secreción de insulina. La gastrina desempeña una función en la fisiopatología de las úlceras duodenales.

Colecistocinina-pancreozimina

Anteriormente se creía que la CCK y pancreozimina (PZ) eran dos hormonas distintas –una (CCK) que estimula la contracción de la vesícula biliar, y otra (PZ) que estimula la secreción pancreática rica en enzimas. Ahora se sabe que las dos son iguales y se han llamado CCK-PZ o sólo CCK. Al igual que la gastrina, la CCK muestra tanto macroheterogeneidad como microheterogeneidad. Existen dos tipos de receptores de CCK: CCK-A y CCK-B. Ambos tipos de receptores se encuentran en el encéfalo, pero las vías GI sólo contienen receptores CCK-A. En el encéfalo, los receptores CCK están presentes en el área postrema.

La secreción de CCK es estimulada por el contacto de la mucosa intestinal con los productos de la digestión, en particular péptidos y aminoácidos, y también por la presencia en el duodeno de ácidos grasos que contienen más de 10 átomos de carbono.

CCK actúa mediante el mecanismo hormonal del grupo IIC (véase figura 75-6) y tiene las siguientes funciones. 1) Causa la contracción de la vesícula biliar. 2) Provoca la secreción de jugo pancreático rico en enzimas. 3) Potencia la acción de la secretina en el páncreas. 4) Inhibe el vaciado gástrico. También aumenta la contracción del esfínter pilórico, con lo que previene el reflujo de contenidos duodenales hacia el abdomen. 5) Aumenta la motilidad del intestino delgado y colon. 6) Ejerce un efecto trófico en el páncreas. 7) Aumenta la secreción de enterocinasa. 8) Estimula tanto la secreción de insulina como la de glucagón. 9) Produce saciedad.

Secretina

La secretina es secretada por células S ubicadas en la profundidad de las glándulas yeyunales. Su secreción aumenta cuando el ácido y los productos de la digestión de proteína entran en contacto con la mucosa yeyunal.

La secretina actúa a través del mecanismo hormonal del grupo IIA (véase figura 75-5). Las siguientes son funciones de la secretina. 1) Estimula la secreción de jugo pancreático acuoso y alcalino (rico en bicarbonato). 2) Potencia la acción de CCK en el páncreas. 3) Aumenta la secreción hepática de la bilis; es un colerético. 4) Disminuye la secreción de ácido gástrico. 5) Aumenta el tono del esfínter pilórico.

Otras hormonas gastrointestinales

El **péptido inhibitorio gástrico (PIG)** se llama así debido a que inhibe la secreción y motilidad gástricas. También estimula la secreción de insulina. La secreción de PIG es estimulada por la glucosa y grasa en el duodeno; por tanto, el PIG califica como una enterogastrona (véase más adelante), pero no es lo bastante potente, y hay mejores candidatos. El PIG es secretado por las células K en la mucosa duodenal e intestinal.

El **péptido intestinal vasoactivo (PIV)** se llama así debido a que dilata los vasos sanguíneos periféricos y relaja el músculo liso intestinal. Así, provoca un marcado incremento en las secreciones intestinales acuosas. El PIV inhibe la secreción de ácido gástrico. Los tumores secretores de PIV, llamados PIVomas resultan en diarrea intensa. El PIV también se encuentra como cotransmisor con ACh en el encéfalo y nervios autónomos. El PIV potencia el efecto de ACh en la secreción salival.

El **péptido YY** es un inhibidor eficiente de la secreción de ácido mediada por gastrina. Además, su liberación de la mucosa yeyunal es estimulada por la presencia de grasas en la luz. El péptido YY es el mejor calificado como una enterogastrona.

La **motilina** es secretada por las células en la mucosa duodenal y causa contracción del músculo liso intestinal. La motilina es un regulador de las “ondas de mantenimiento” de los intestinos (véase capítulo 68, complejos motores migratorios).

La **neurotensina** es abundante en la mucosa del íleon. Su liberación es estimulada por los ácidos grasos. Inhibe la motilidad GI y aumenta el flujo sanguíneo ileal.

El **polipéptido liberador de gastrina (PLG)** es el neurotransmisor en las terminaciones vagales que inervan las células G. Aumenta la secreción de gastrina. Entra en la circulación cuando se secreta en cantidades muy abundantes.

La **somatostatina** y **glucagón** se analizan en el capítulo 81.

La **guanilina** es secretada por las células de la mucosa intestinal. Provoca un aumento en la secreción de cloro en el intestino mediante el mecanismo hormonal del grupo IIB. La enterotoxina de ciertas cepas de *Escherichia coli* tiene una estructura similar a la guanilina y provoca diarrea al incrementar la secreción intestinal de cloro.

Controles de retroalimentación hormonal

Las hormonas GI ejercen un control de retroalimentación sobre varias funciones GI. Un ejemplo es el control de la acidez del duodeno (figura 72-1A). Cuando

el ácido entra al duodeno, inhibe la secreción de gastrina y la motilidad del abdomen, las cuales reducen la entrada del quimo ácido hacia el duodeno. Por tanto, la secreción de gastrina está elevada en la aclorhidria. Al

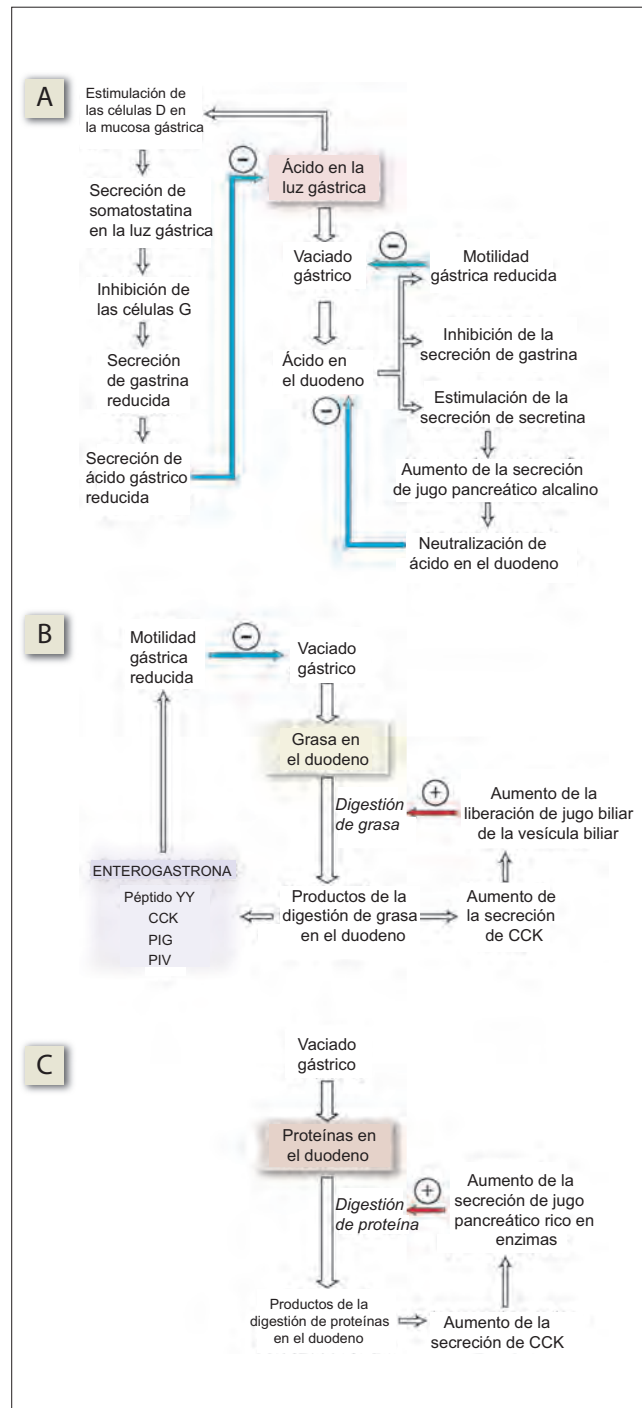


Figura 72-1. Control de retroalimentación de las funciones GI que están mediadas por hormonas GI. **A)** Control de retroalimentación negativa de la acidez duodenal. **B)** La retroalimentación positiva y **C)** negativa estimulada por la presencia de alimento en el duodeno controlan la digestión de las grasas y proteínas. Las flechas rojas representan los efectos estimulantes; las flechas azules representan los efectos inhibitorios. CCK, colecistocinina; PIG, péptido inhibitorio gástrico; PIV, péptido intestinal vasoactivo.

Cuadro 72-1. Resumen de las propiedades de gastrina, colecistocinina y secretina

	Gastrina	Colecistocinina	Secretina
Secretada por	Células G en la mucosa antral y duodenal	Mucosa de la parte superior del intestino	Células S en las glándulas de la mucosa ileal
	Células TG en el abdomen e íleon	Encéfalo y nervios	
	Islotes pancreáticos en el feto		
	Hipófisis		
	Encéfalo y nervios		
Estimulada por	Péptidos y aminoácidos en el abdomen e duodeno	Péptidos y aminoácidos en el intestino delgado	Péptidos y aminoácidos en el intestino delgado
	Distensión del abdomen	Ácidos grasos (> 10 carbonos) en el duodeno	Ácido en el intestino delgado
	Neurotransmisor vagal PLG		
	Adrenalina		
Inhibida por	Ácido en el duodeno		
	Secretina, PIG, PIV, CCK		
	Glucagón		
	Calcitonina		
Modo de acción	Hormona del grupo IIC	Hormona del grupo IIC	Hormona del grupo IIA
Efectos sobre las secreciones exocrinas	Ácido gástrico (+)	Enzimas pancreáticas (+)	HCO ₃ ⁻ pancreático (+)
	Pepsina (+)	Enterocinasa (+)	Bilis hepática (+)
	Ácido gástrico (-)		
Efectos sobre las secreciones endocrinas	Insulina (+)	Insulina (+)	Glucagón (-)
	Glucagón (+)	Glucagón (+)	Potencia CCK
		Potencia la secretina	
Efectos sobre la motilidad gastrointestinal	Motilidad gástrica (+)	Tono del esfínter pilórico (+)	Tono del esfínter pilórico (+)
		Vaciado gástrico (-)	
		Contracción de la vesícula biliar (+)	
		Intestino delgado, motilidad colónica (+)	
Otros efectos	Efecto trófico en la mucosa del abdomen, íleon y colon	Efecto trófico sobre el páncreas	
		Saciedad	

Abreviaturas: CCK, colecistocinina; PIG, polipéptido inhibitorio gástrico; PLG, polipéptido liberador de gastrina; PIV, péptido intestinal vasoactivo.

mismo tiempo, la secreción de ácido ejerce otro control de retroalimentación sobre la acidez. La secretina provoca una copiosa secreción de jugo pancreático alcalino hacia el duodeno, lo que neutraliza al ácido del abdomen.

De forma similar, la digestión de grasas (figura 72-1B) y proteínas (figura 72-1C) es controlada por retroalimentación que incluye CCK. La bilis y jugo pancreático promueven la digestión de las grasas y proteínas, de manera respectiva. Los productos de la digestión estimulan una mayor

secreción de CCK y de otras hormonas, lo que resulta en una retroalimentación positiva que sólo se detiene cuando los productos de la digestión se mueven más adelante en las vías gastrointestinales.

Secreción anticipatoria de insulina y glucagón

La glucosa que se absorbe del intestino estimula al páncreas para que secrete insulina, que previene la hiperglucemia. Los aminoácidos que se absorben del intestino estimulan la liberación tanto de insulina como glucagón del páncreas. Esto asegura que una dieta rica en proteínas y sin carbohidratos no produzca hipoglucemia debido a la secreción de insulina por sí sola.

También hay un aumento anticipatorio en la secreción de insulina y glucagón incluso antes de que se absorban la glucosa y aminoácidos. Este aumento anticipatorio es mediado por hormonas GI (figura 72-2).

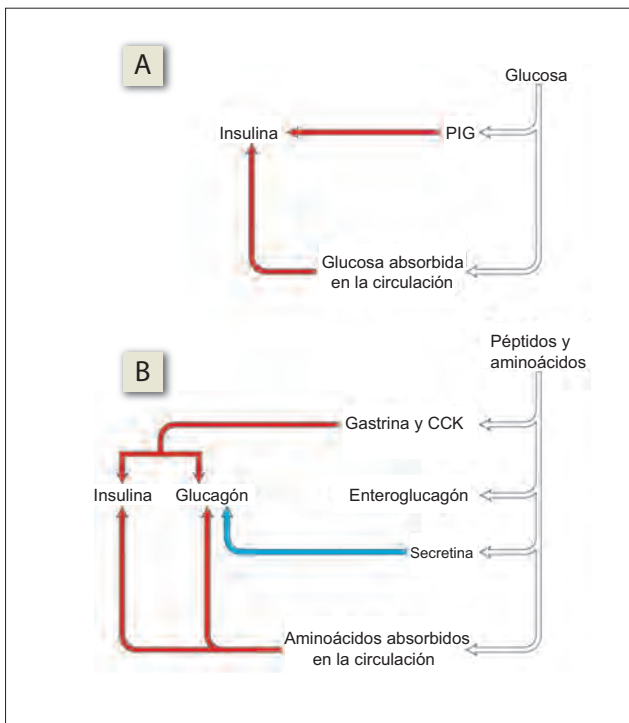


Figura 72-2. Hormonas GI que median una secreción anticipatoria de la insulina en respuesta a **A)** glucosa y **B)** insulina y glucagón en respuesta a la presencia de péptidos y aminoácidos en el intestino. Las flechas rojas representan el efecto estimulante; las flechas azules representan los efectos inhibitorios. CCK, colecistocinina; PIG, polipéptido inhibitorio gástrico.

Resumen

- Las tres principales hormonas GI son gastrina, CCK-PZ y secretina.
- La gastrina es liberada por las células G en el antro del abdomen y duodeno. Los estímulos para su liberación incluyen aminoácidos, distensión del abdomen y actividad vagal. La gastrina estimula la secreción de ácido gástrico y la motilidad gástrica. La CCK se secreta en el duodeno estimulada por los productos de la digestión. La CCK causa la contracción de la vesícula biliar y la apertura del esfínter de Oddi.
- La secretina es secretada por las células en el yeyuno estimuladas por los iones H^+ y los productos de la digestión de proteínas. Una función importante es la estimulación de jugo pancreático rico en bicarbonato.

Aplicación del conocimiento

72.1 La Sra. Schilling tiene esteatorrea, es decir, grasa en las heces. ¿El bloqueo de la acción de cuál de las hormonas GI empeoraría este problema? Explique el mecanismo.

73 Trastornos gastrointestinales

Trastornos gastrointestinales superiores

Trastornos del esfínter esofágico superior

La **acalasia** es un trastorno en que el esfínter esofágico inferior (EEI) tiene un alto tono basal y se relaja de forma incompleta luego de la deglución. El esófago se dilata de forma masiva debido a la acumulación de comida (figura 73-1). El trastorno se trata mediante dilatación neumática del esfínter o incisión de los músculos esofágicos (miotomía). La inyección de toxina botulínica en el EEI inhibe la liberación de acetilcolina (ACh) de las terminaciones vagales en el EEI, lo que produce alivio duradero.

El **reflujo gastroesofágico** ocurre debido a la incompetencia del EEI, lo que permite que los contenidos gástricos ácidos se regurgiten hacia el esófago. Provoca esofagitis, ulceración, cicatrización y estenosis del esófago. El trastorno se trata mediante la inhibición de ácido con bloqueadores del receptor de histamina (H2). También puede controlarse por medios quirúrgicos mediante funduplicación, que consiste en envolver una porción del fondo del abdomen alrededor de la porción inferior del esófago de modo que el EEI esté dentro un túnel corto de abdomen.

Vómito (emesis)

El vómito es la expulsión rápida de los contenidos gástricos causada por peristaltismo inverso en el intestino auxiliado por la contracción simultánea de los músculos abdominales

y el diafragma. La secuencia de eventos durante el vómito es la siguiente. 1) Se detiene la respiración a media aspiración seguida por el cierre de la glotis. Esto previene la aspiración del vómito. 2) El hioides se mueve hacia arriba y adelante, lo que resulta en la abertura del esfínter esofágico superior. 3) Una onda peristáltica inversa que se origina en la mitad del intestino impulsa el quimo hacia el duodeno. El abdomen y su esfínter pilórico se relajan para recibir los contenidos duodenales. 4) Un aumento en la presión abdominal fuerza el quimo hacia el esófago y éste sale por la boca.

La respuesta coordinada es controlada por un centro del vómito en la formación reticular del bulbo. El centro yace cerca del núcleo del tracto solitario (NTS) en el bulbo. Controla los componentes periféricos del acto de vomitar a través de los pares craneales (PC) V, VII, IX, X y XII (figura 73-2). El vómito a menudo va precedido de arcadas, las cuales incluyen todas las secuencias del vómito, pero sin producirlo. El quimo no se expulsa debido a que la presión abdominal no es lo suficientemente potente para superar la resistencia del esfínter esofágico superior.

Existen varias formas en que el centro del vómito es estimula. 1) La irritación de la mucosa gastrointestinal (GI) superior es una causa frecuente de vómito. El vómito también puede iniciarse mediante el reflejo nauseoso mediante la estimulación de la parte posterior de la garganta. Estos impulsos aferentes llegan al centro del vómito a través del PC IX y X. 2) Los fármacos eméticos como apomorfina e ipecacuana pueden desencadenar el vómito. Estimulan la zona desencadenante quimiorreceptora ubicada en o cerca del área postrema.

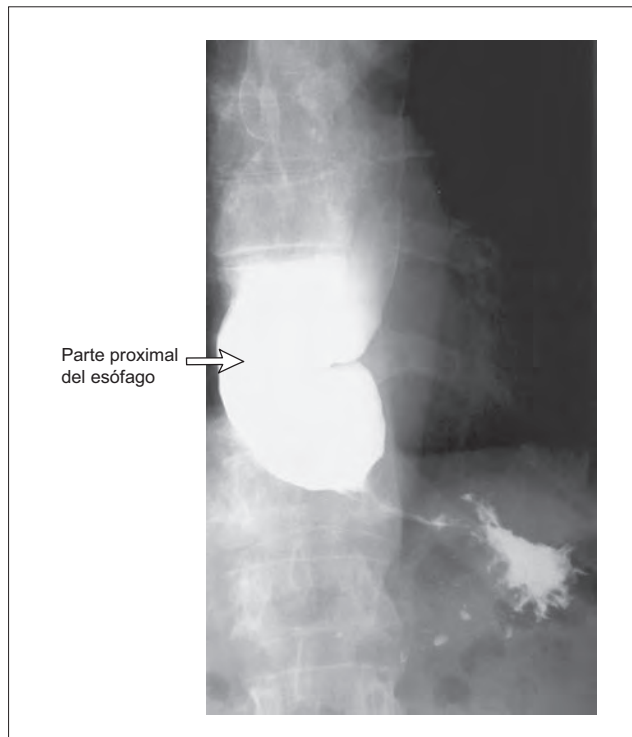


Figura 73-1. Acalasia. Se presenta el borde radiográfico de la porción proximal del esófago proximal muy dilatada y el segmento del ganglio estrecho y vacío después de la administración de un medio de contraste oral.

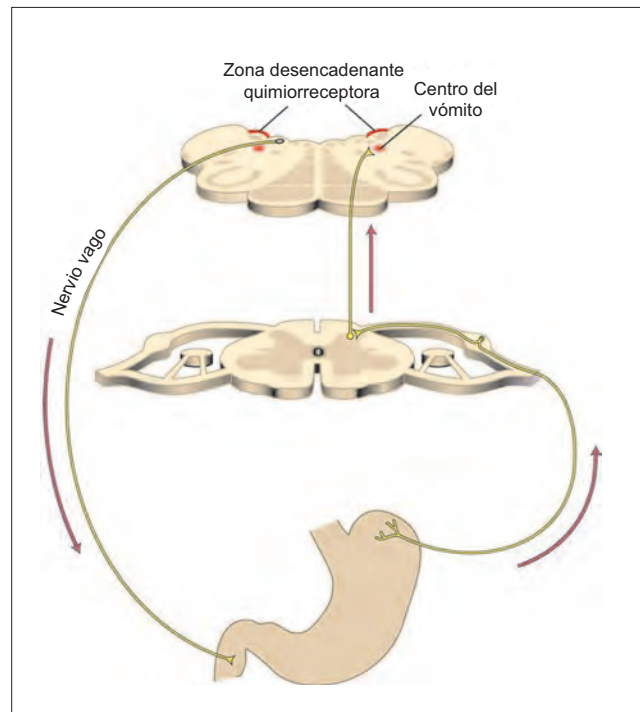


Figura 73-2. Vía anatómica subyacente al reflejo del vómito.

Los impulsos de la zona desencadenante quimiorreceptora se envían al centro del vómito. Las neuronas en la zona desencadenante quimiorreceptora parecen ser dopaminérgicas y serotoninérgicas. Los agonistas de dopamina y serotonina son por tanto fármacos antieméticos eficaces. El vómito que ocurre en caso de uremia y enfermedad por radiación también está mediado por la zona desencadenante quimiorreceptora y ocurre debido a la producción endógena de sustancias eméticas. 3) La enfermedad por movimiento se asocia con el vómito. Los estímulos que provocan el vómito se originan en el aparato vestibular (oído interno). Los impulsos aferentes viajan al núcleo vestibular y después a la zona desencadenante quimiorreceptora antes de llegar finalmente al centro del vómito. 4) La elevación de la tensión intracraneal estimula al centro del vómito de forma directa, lo que provoca **vómito en proyectil**, un vómito rápido y potente que no se acompaña de náusea. 5) Los estímulos psíquicos, como el ver imágenes repugnantes y percibir olores desagradables, causan vómito. La vía neural involucrada en este tipo de vómito llega al centro del vómito desde el sistema límbico. 6) Se sabe que el dolor visceral intenso de cualquier tipo provoca vómito incluso si el dolor no afecta las vías GI. Así, el dolor intenso asociado con torsión testicular puede provocar vómito.

Úlcera péptica

Las úlceras pépticas son el resultado de un desequilibrio entre los mecanismos de defensa de la mucosa gastroduodenal y los factores dañinos que tienden a atravesar la barrera mucosa. Los factores que dañan la barrera mucosa son los siguientes. 1) El efecto dañino de la secreción excesiva de ácido-pepsina es obvio en el síndrome de Zollinger-Ellison en que hay múltiples úlceras pépticas debido a una producción excesiva de ácido por los gastrinomas. Por otro lado, la función del ácido se pone en duda por el hecho de que pocos pacientes con úlceras duodenales y menos pacientes aún con éstas muestran hipersecreción de ácido. Cuando está presente, la hipersecreción de ácido se debe a un aumento en la masa celular parietal, mayor sensibilidad a los estímulos secretores o inhibición deficiente de la liberación de gastrina. En algunos pacientes con úlceras duodenales, un vaciado gástrico muy rápido hacia el duodeno puede ser la causa del daño a la mucosa duodenal al exponerla a una carga de ácido excesiva. 2) La infección con *Helicobacter pylori* está presente en más de 90% de los pacientes con úlceras duodenales y 70% de aquéllos con úlceras gástricas. *H. pylori* libera ureasa, que genera amoníaco, y proteasa, que daña la mucosa. 3) El tabaquismo impide la cicatrización y favorece la recurrencia de úlceras, posiblemente porque suprime la síntesis de prostaglandina de la mucosa. El alcohol predispone a las úlceras, pero se desconoce el mecanismo. 4) Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el ácido acetilsalicílico tienen un efecto irritante directo sobre la mucosa. También suprimen la síntesis de prostaglandina, que es un estimulante fisiológico de la secreción de moco. 5) El estrés psicológico predispone a las úlceras debido a que el estrés se asocia con concentraciones plasmáticas elevadas de adrenalina, que inhibe la secreción de bicarbonato.

Trastornos gastrointestinales inferiores

Trastornos del tránsito intestinal

Síndrome de vaciamiento | En pacientes sometidos a gastrectomía hay un vaciamiento rápido y no regulado de quimo hacia el intestino. Esto tiene dos consecuencias; una

inmediatamente después de una comida (el síndrome de vaciamiento temprano) y otra dos horas después de las comidas (el síndrome de vaciamiento tardío). En ambos casos, las crisis duran alrededor de media hora. El síndrome de vaciamiento temprano se asocia con hipovolemia e hipotensión debido a que el quimo hiperosmótico que entra al duodeno resulta en grandes cantidades de líquido que se mueven de la circulación a la luz intestinal. El síndrome de vaciamiento tardío ocurre debido a hipoglucemia. Ocurre debido a que la entrada rápida del quimo al intestino resulta en la absorción rápida de glucosa del intestino. La hiperglucemia repentina induce a una elevación abrupta en la insulina (véase capítulo 18), que corrige en exceso la hiperglucemia, lo que provoca hipoglucemia. Los síntomas incluyen debilidad, mareo y sudación después de las comidas. Además del síndrome de vaciamiento, la gastrectomía también se asocia con deficiencia de factor intrínseco, la cual debe corregirse mediante la inyección parenteral de cianocobalamina.

Íleo adinámico | La peritonitis inhibe la motilidad intestinal mediante la estimulación refleja de la descarga simpática. La motilidad intestinal también está reducida después de la lesión mecánica al intestino. En cualquier caso, el resultado es íleo paralítico (adinámico). En el íleo adinámico, los contenidos intestinales no se mueven hacia el colon debido a la motilidad reducida y el intestino se distiende de forma irregular mediante cavidades alternas de líquidos y gases que aparecen con múltiples niveles de aire-líquido en la radiografía. Los niveles de líquido no se aprecian en un estado normal debido a que la molienda peristáltica de los líquidos con detergentes (sales biliares) hace que los contenidos intestinales sean espumosos. El íleo adinámico puede aliviarse al pasar una sonda a través de la nariz y hacia el intestino delgado para luego aspirar el líquido y gas durante unos cuantos días hasta que el peristaltismo se reanude. El íleo adinámico suele apreciarse después de cirugías abdominales. El peristaltismo intestinal suele reanudarse 6 a 8 horas después de una cirugía, seguida por el peristaltismo gástrico, pero la actividad colónica suele tomar de 2 a 3 días en reanudarse. El paso de flatos por un paciente posoperatorio significa que se ha reanudado la actividad colónica.

Obstrucción intestinal | La apariencia radiográfica de múltiples niveles de aire-líquido también se observa en la obstrucción mecánica del intestino. Sin embargo, a diferencia del íleo adinámico, que suele ser indoloro, la obstrucción mecánica causa un intenso dolor tipo cólico. Proximal a la obstrucción, la presión luminal se eleva y los vasos sanguíneos en la pared intestinal se comprimen, lo que causa isquemia. La distensión intestinal agrava las pérdidas de líquido interno al estimular la secreción intestinal. La estimulación de las fibras nerviosas aferentes del segmento distendido causa sudación, vómito intenso e hipotensión. La pared intestinal sobredistendida por encima del nivel de la obstrucción pierde su contractilidad y se paraliza por completo. Se desarrollan parches de necrosis en la pared intestinal, lo que conduce a perforación. Cuando la obstrucción luminal se asocia con obstrucción venosa, hay una intensa ingurgitación capilar. El peritoneo y la luz del intestino se llenan con exudado plasmático. Los microbios proliferan en el intestino, liberando toxinas. Si la obstrucción no se alivia, es letal.

Varios efectos de la obstrucción intestinal dependen del sitio de la obstrucción. En las obstrucciones altas del intestino delgado (obstrucción que ocurre en las porciones proximales del intestino delgado), la absorción de

alimentos, agua y jugos digestivos se ve alterada. Estos líquidos se acumulan por arriba del bloqueo y distienden el intestino, desencadenando poderosos movimientos peristálticos tipo cólico y vómito abundante. El líquido que se pierde es isosmótico y su pH es neutro o ligeramente ácido. La pérdida de líquidos resulta en deshidratación; la pérdida de ácidos resulta en alcalosis. En la obstrucción baja del intestino delgado, los síntomas se desarrollan de forma más gradual y son menos graves dado que hay un segmento más largo de intestino normal por arriba del bloqueo que puede absorber agua y solutos.

Síndrome de malabsorción | El término **síndrome de malabsorción** abarca varios tipos diferentes de trastornos que afectan el proceso de absorción. Por lo general, las causas de síndrome de malabsorción son los siguientes.

La **digestión inadecuada** suele deberse a insuficiencia pancreática exocrina. La lipasa pancreática es la principal enzima que digiere grasas. En su ausencia no sólo no se digieren las grasas, sino que la digestión de otros alimentos también sufre. Esto se debe a que la grasa no diferida forma una capa sobre el quimo y evita que lo penetren las enzimas que digieren las proteínas y carbohidratos. La absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) también se ve afectada. Debido a la menor absorción de grasa, las heces se vuelven voluminosas, pálidas, malolientes y grasosas (esteatorrea).

La malabsorción también es causada por la deficiencia de oligosacaridasas (es decir, lactasa) por lo general presentes en el borde en cepillo intestinal. En estos pacientes, la ingestión de azúcares causa diarrea, plenitud y flatulencia. La diarrea se debe a un aumento en las moléculas de oligosacáridos con actividad osmótica que permanecen en la luz intestinal, lo que resulta en la prominencia osmótica de los contenidos intestinales. En el colon, las bacterias degradan algunos de los oligosacáridos, lo que aumenta aún más el número de partículas con actividad osmótica. La plenitud y flatulencia se deben a la producción bacteriana de gas (dióxido de carbono e hidrógeno) de los residuos de disacáridos en la parte inferior del íleon y colon.

Alrededor de 50% de la población mundial es intolerante a la lactosa debido a la baja actividad intestinal de lactasa; estos individuos sufren de diarrea osmótica cuando toman leche. El yogur se tolera mejor que la leche debido a que sólo contiene lactosa bacteriana. La intolerancia a la lactosa puede tratarse mediante la administración de preparados comerciales de lactosa.

La **concentración baja de sales biliares intestinales** en el intestino, como ocurre en las hepatopatías, reduce la absorción de grasa al afectar la formación de micelas. La absorción alterada de las grasas resulta en esteatorrea. Los pacientes con gastrinoma (tumor secretor de gastrina) que secretan grandes cantidades de ácido gástrico, a menudo presentan esteatorrea. El ácido entra al duodeno en grandes cantidades e inactiva la lipasa pancreática. El ácido también precipita ciertas sales biliares. Ambos contribuyen a la esteatorrea.

Síndrome de asa ciega | El crecimiento excesivo de bacterias dentro de la luz intestinal puede causar esteatorrea debido a una hidrólisis excesiva de sales biliares conjugadas por parte de las bacterias y deficiencia de vitamina B₁₂ debido a su consumo por las bacterias. Este crecimiento excesivo tiene lugar cuando hay estasis de los contenidos ileales. Se ha denominado síndrome de asa ciega debido a que el trastorno es frecuente en pacientes en quienes se creó un asa ciega en el intestino delgado por medios quirúrgicos. Sin embargo, puede ocurrir en cualquier trastorno que promueve la contaminación bacteriana masiva en el intestino delgado.

Superficie de absorción inadecuada | La eliminación de segmentos cortos del intestino delgado por lo general no provoca síntomas graves debido a que hay hipertrofia e hiperplasia compensatorias de la mucosa restante con normalización gradual de la función de absorción (adaptación intestinal). Cuando más de la mitad del intestino se reseca o es afectada por una enfermedad, la absorción de nutrientes se ve comprometida, lo que resulta en malnutrición (síndrome de intestino corto). Debido a que el yeyuno tiene menos capacidad de adaptación que el íleon, la resección distal del intestino corto causa una mayor malabsorción que la remoción de una longitud comparable de la porción proximal del intestino delgado. La resección intestinal también puede interrumpir la circulación enterohepática de las sales biliares y por lo tanto agrava la malabsorción.

Defectos de absorción en la mucosa | Un ejemplo de un defecto de absorción en la mucosa es la enteropatía inducida por gluten, también conocida como esprue celiaco o esprue no tropical. El gluten y la sustancia relacionada gliadina son proteínas de alto peso molecular que se encuentran sobre todo en el trigo, pero también en otros granos. Hay motivos para creer que la gliadina desencadena una reacción inmunológica en la mucosa intestinal que daña las células y sus funciones. Otro trastorno relacionado de absorción en la mucosa es el esprue tropical, que ocurre en países tropicales. Se asocia con daño a la mucosa yeyunal. Su causa se desconoce.

Obstrucción linfática | Debido a que las sustancias absorbidas del intestino deben pasar primero por los linfáticos antes de entrar a las venas, la obstrucción de los linfáticos causa malabsorción.

Estreñimiento

El estreñimiento y la diarrea son dos trastornos que se asocian con cambios en la frecuencia de los movimientos intestinales. Aunque los dos términos se usan como antónimos, sus mecanismos son bastante distintos. Los defectos en la motilidad gastrointestinal a menudo son subyacentes al estreñimiento, pero rara vez son causa de diarrea. El estreñimiento es difícil de definir en términos de número de movimientos intestinales por día. Muchos humanos normales defecan de forma tan infrecuente como cada 2 a 3 días o tan a menudo como tres veces al día. Los únicos síntomas causados por el estreñimiento son una ligera anorexia y molestias y distensión abdominal leves. Estos síntomas no se deben a la absorción de sustancias tóxicas como se pensaba anteriormente debido a que se alivian sin demora después de la evacuación del recto y pueden reproducirse mediante la distensión del recto con material inerte. Una de las causas conocidas de estreñimiento es la enfermedad de Hirschsprung. En muchos pacientes, la causa precisa de estreñimiento sigue siendo desconocida y por tanto se le llama estreñimiento idiopático.

La **enfermedad de Hirschsprung** también se denomina megacolon aganglionar. Ocurre en niños debido a la ausencia congénita de las células ganglionares en los plexos mientéricos y submucoso de un segmento de la parte distal del colon. Es el resultado de una falla en la migración craneal a caudal normal de los neuroblastos durante el desarrollo embrionario. Esta migración requiere de la acción de las endotelinas y la migración falla cuando hay una mutación en el gen receptor de endotelina B.

La ausencia de peristaltismo hace que las heces pasen por el segmento colónico aganglionar con dificultad y el niño afectado puede defecar de forma infrecuente como una vez cada tres semanas. Las características clínicas incluyen distensión abdominal y anorexia. El trastorno puede ali-

viarse si se reseca el segmento aganglionar del colon y el segmento colónico que está por encima se anastomosa al recto.

El **estreñimiento idiopático** se define como defecación infrecuente (menos de dos movimientos intestinales a la semana) debido a una causa que no se ha establecido. Durante mucho tiempo se ha pensado que se relaciona con un consumo reducido de fibra alimentaria, consumo reducido de agua, disminución de la actividad física, aumento de las concentraciones séricas de progesterona en mujeres, falla para responder a la urgencia de defecar o daño a los nervios colónicos inducido por la ingestión crónica de laxantes estimulantes. Ninguna de estas teorías está apoyada por la información científica disponible. Aunque aún se considera que el consumo insuficiente de fibra en la dieta es una importante causa de estreñimiento, la complementación con fibra no normaliza la producción de heces o la frecuencia en pacientes con estreñimiento idiopático.

El estreñimiento en pacientes ancianos puede deberse a espasmo colónico causado por una disminución en las neuronas inhibitorias que contienen péptido intestinal vasoactivo (PIV) en el plexo mientérico del colon. El estreñimiento idiopático también puede ocurrir en pacientes que son incapaces de expulsar las heces del recto debido a la contracción espástica de la musculatura del piso pélvico (**anismo o síndrome de piso pélvico espástico**).

Diarrea

La diarrea es tanto un síntoma (de lo que se queja el paciente) como un signo (lo que el médico observa). Como síntoma, el término **diarrea** significa un aumento en la frecuencia o el volumen de las heces o una menor consistencia de las mismas. Como signo, la diarrea se define como un aumento en el peso de las heces de más de 250 g/día. Alrededor de 9 L de líquidos (2 L de la dieta y 7 L de las secreciones intestinales y pancreáticas) entran a las vías gastrointestinales al día. La totalidad, excepto por 100 a 200 mL, de este líquido se reabsorbe. Ocurre diarrea cuando hay un desequilibrio entre la absorción y secreción en el intestino.

Diarrea osmótica | La digestión inadecuada de carbohidratos en la dieta conduce a una absorción deficiente, que provoca hiperosmolaridad luminal y el movimiento de agua hacia los intestinos a partir del compartimento vascular. La diarrea resultante, llamada diarrea osmótica, se detiene cuando la persona deja de comer.

La **diarrea debida a una menor absorción** es rara y se debe sobre todo a la ausencia congénita de transportadores específicos. Por ejemplo, la cloridrorrea congénita representa una incapacidad para absorber cloro (Cl^-) debido a una falta de intercambio de $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ en la mucosa ileal y colónica. Los antibióticos producen diarrea al suprimir la flora colónica, lo que reduce la producción de ácidos grasos de cadena corta y por tanto disminuir la absorción de líquidos y electrolitos.

La **diarrea debido a hipermotilidad intestinal** es rara y suele asociarse con diarrea secretora (véase más adelante). El agente ofensor estimula tanto células epiteliales (lo que causa un aumento en la secreción de líquidos) como células de músculo liso (que provoca aumento de la motilidad).

La **diarrea secretora** es producida por secretagogos (sustancias que inducen la secreción neta de líquidos y electrolitos en el intestino), como enterotoxinas bacterianas y sustancias neurohumorales. Cuando se unen a las células epiteliales intestinales, las enterotoxinas causan diarrea al estimular los sistemas de segundo mensajero intracelular.

El ejemplo clásico de diarrea inducida por enterotoxinas es el cólera. Su agente causal, *Vibrio cholerae*, no invade la mucosa, pero produce una enterotoxina que se une

a los receptores en la membrana del borde en cepillo. La enterotoxina activa el mecanismo hormonal del grupo IIA (véase figura 75-5), que reduce la absorción de sodio (Na^+) y Cl^- , lo que conduce a una menor reabsorción de agua y diarrea. Aunque inhibe la absorción de NaCl por las células de las vellosidades, la enterotoxina no afecta la actividad de cotransporte de Na^+ -glucosa. Esto tiene importancia en la clínica debido a que las soluciones de glucosa-electrolitos que se administran por vía oral se absorben de forma normal y pueden sustituir por completo la necesidad de líquidos intravenosos que salven la vida a los pacientes con cólera.

Las sustancias neurohumorales que regulan el líquido intestinal y el transporte de electrolitos causan diarrea cuando están presentes en exceso. Por ejemplo, el exceso de PIV causa **síndrome de diarrea acuosa** y el exceso de serotonina produce diarrea en el **síndrome carcinoide**. La diarrea del hipertiroidismo también es un ejemplo de diarrea secretora.

Enteropatía perdedora de proteínas

Pequeñas cantidades de proteínas se filtran normalmente fuera de los capilares y hacia la luz intestinal. Sin embargo, cuando hay inflamación, grandes cantidades de proteínas pueden filtrarse hacia la luz intestinal, lo que suele resultar en hipoproteinemia.

Trastornos de órganos asociados al sistema gastrointestinal

Xerostomía

La inhibición temporal de la secreción de las glándulas salivales puede deberse a infecciones o fármacos anticolinérgicos. La inhibición más permanente de la secreción resulta con daño que ocurre cuando se irradian tumores de la cabeza o cuello. También ocurre daño permanente a las glándulas salivales con síndrome de Sjögren, una enfermedad autoinmunitaria. Estos trastornos conducen a sequedad de la boca (xerostomía), dificultad con el habla y deglución, caries dentales extensas y alteraciones del gusto.

Cálculos biliares

Los cálculos biliares afectan hasta 20% de la población (aunque sólo una fracción de las personas con cálculos biliares desarrolla síntomas). Es más probable que las mujeres desarrollen cálculos en comparación con los varones, al parecer debido a los efectos del estrógeno sobre el metabolismo del colesterol. Esto significa que las mujeres que han tenido hijos o tomado pastillas anticonceptivas están en mayor riesgo. La edad avanzada también es un factor.

Los cálculos biliares con frecuencia están hechos de colesterol (cálculos biliares de colesterol); otros están hechos de sales de calcio y bilirrubina (cálculos biliares de pigmento). El síntoma más prominente de los cálculos biliares es el dolor biliar insoportable. Cuando los cálculos biliares obstruyen los conductos biliares, resultan en ictericia obstructiva, esteatorrea y tendencias hemorrágicas debido a la absorción defectuosa de vitamina K.

Cálculos biliares de colesterol | El colesterol normalmente se hace soluble en la bilis mediante la agregación de sales biliares hidrosolubles y lecitina insoluble en agua. Cuando la concentración de colesterol supera la capacidad de solubilidad de la bilis (supersaturación), empieza a formar cristales de monohidrato de colesterol (figura 73-3). Este proceso se llama nucleación y es promovido por la pre-

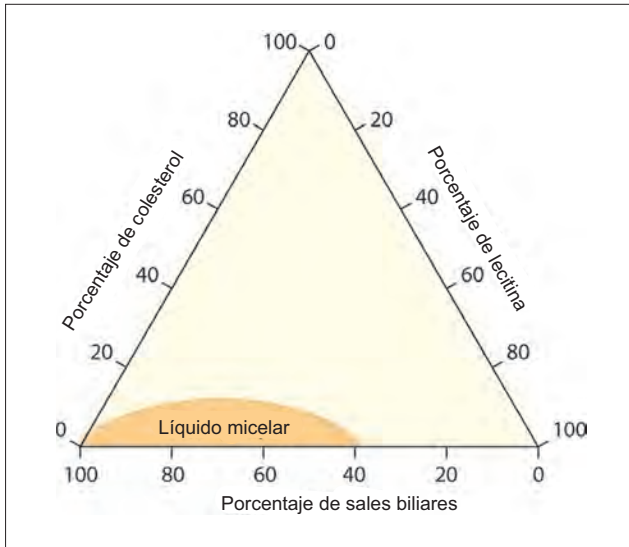


Figura 73-3. Solubilidad del colesterol en la bilis como una función de las proporciones de lecitina, sales biliares y colesterol. Si la bilis tiene una composición descrita por cualquier punto en el área con sombreado intenso, su colesterol está por completo en una solución micelar. Los puntos por fuera de esta área con sombreado intenso describen a la bilis en que también hay cristales de colesterol.

sencia de microprecipitados de sales de calcio, que pueden servir como sitios de nucleación para cálculos de colesterol.

Si la bilis permanece más tiempo en la vesícula biliar, se concentra y supersatura con colesterol, lo que predispone a la formación de cálculos biliares. El ayuno prolongado causa la contracción infrecuente de la vesícula biliar y por lo tanto promueve la formación de cálculos biliares. El embarazo promueve los cálculos biliares porque la progesterona reduce el tono del músculo liso de la vesícula biliar y por tanto causa estasis biliar. La estasis biliar también puede deberse a una motilidad defectuosa de la vesícula biliar o a una menor respuesta a la colecistocinina.

Los **cálculos biliares pigmentados** están formados por la precipitación de sales de calcio de bilirrubina no conjugada. La bilis contiene sobre todo bilirrubina conjugada, ~1% de la cual normalmente se desconjuga en las vías biliares. En las anemias hemolíticas hay una elevación en la excreción de bilis y, con ella, hay una elevación en la bilirrubina desconjugada, lo que predispone a los cálculos pigmentados. La infección de las vías biliares, con *Escherichia coli*, ascáridos o fasciola hepática causa desconjugación de bilirrubina conjugada, lo que predispone a los cálculos biliares.

Resumen

- Los trastornos del aparato GI superior incluyen acalasia (dilatación esofágica), reflujo gastroesofágico (movimiento del ácido gástrico hacia el esófago), vómito y úlceras pépticas.
- Los trastornos del aparato GI inferior incluyen alteraciones de la motilidad (síndrome de vaciamiento, íleo, obstrucción intestinal), malabsorción (p. ej., esprue celiaco), estreñimiento y diarrea.
- Los trastornos de los órganos digestivos asociados incluyen xerostomía (inhibición de la secreción salival) y cálculos biliares.

Respuestas para aplicar su conocimiento

Capítulo 66

1. La Sra. Schilling ha estado perdiendo peso en el último mes. ¿Qué trastorno debe estar presente si está perdiendo peso?

Para perder peso, el número de calorías “quemadas” por el cuerpo debe ser mayor que el número de calorías que se consumen y entran al cuerpo. En este caso, sin importar cómo se logre este desequilibrio (es decir, no importa qué “dieta” se esté siguiendo), el gasto de energía del cuerpo requiere el uso de la energía que ya está almacenada (grasas en las células adiposas); de ahí la pérdida de peso.

2. Las cantidades demasiado bajas de qué macronutriente disponible para ser utilizado por el cuerpo probablemente provoquen el letargo de la Sra. Schilling. Explique.

Todas las células en el cuerpo pueden usar carbohidratos (sobre todo en la forma de glucosa) como fuente de producción de energía (trifosfato de adenosina [ATP]). La reserva de glucosa del cuerpo (o glucógeno, como forma de almacenamiento) es relativamente pequeña y se moviliza con rapidez. Las grasas se almacenan en las células adiposas y aunque pueden ser usadas por algunas células, esto no es cierto para todas las células. La fuente más probable del cansancio de la Sra. Schilling es la falta de glucosa disponible.

Capítulo 67

1. La Sra. Schilling ha tomado diferentes pastillas (loperamida, complementos de calcio). ¿Es el mecanismo que participa en la deglución de una píldora un mecanismo voluntario o un reflejo? Explique.

La deglución implica tanto a un mecanismo voluntario como a un mecanismo reflejo. El componente voluntario incluye la elevación de la lengua seguida de la contracción del músculo milohioideo. Estas acciones voluntarias fuerzan a la pastilla que se deglute a la parte posterior de la pared de la faringe. Cuando la pastilla se empuja contra la pared de la faringe, los receptores sensoriales de la pared se estimulan, dando origen a una respuesta refleja, que envía la pastilla a la parte superior del esófago sin permitir que entre a la tráquea. Así, la deglución es tanto voluntaria como un reflejo.

2. La saliva de la Sra. Schilling se analiza para determinar si es normal. Se determina que el pH es de 6.9 debido al bicarbonato presente en ella. ¿Por qué es importante que se mantenga un pH ligeramente alcalino para la función de la saliva?

La saliva contiene la enzima amilasa que comienza la digestión del almidón en azúcares. Cada enzima opera con una efectividad máxima a cierto pH en particular. La amilasa salival pierde su efectividad a un pH ácido y el bicarbonato que se secreta en la saliva mantiene el pH cerca de su valor óptimo. Cuando el bolo masticado de

comida (que contiene amilasa salival) alcanza el estómago donde el pH es muy bajo, la enzima se inactiva.

Capítulo 68

1. A la Sra. Schilling se le prescribió un bloqueador H_2 (receptor de histamina) para controlar su dispepsia. ¿Qué otro tipo de fármaco puede utilizarse para reducir la producción de HCl?

La secreción de ácido gástrico puede reducirse al bloquear cualquiera de los pasos clave ilustrados en la figura 68-4. Por ejemplo, la inactivación de la anhidrasa carbónica (AC) que está presente en las células parietales bloquearía la producción de iones H^+ . Sin embargo, un fármaco de bloqueo farmacológico tendría que ser específico para la AC de las células parietales porque la AC desempeña una función clave en los túbulos renales y los eritrocitos. El bloquear el transporte del ion de carbonato de hidrógeno (HCO_3^-) a través de la membrana basolateral también inhibiría la formación de H^+ mediante una acción de masa. El abordaje más directo es inhibir el intercambiador de hidrógeno-potasio (H^+K^+) (la “bomba de protones”) en la membrana luminal, existen varios fármacos disponibles que ejercen esta acción. Un bloqueador H_2 reduce la secreción de ácido al bloquear el receptor de histamina (véase figura 68-5), un poderoso estimulante de la producción de ácido de las células parietales.

2. La Sra. Schilling presenta molestias abdominales en el lapso de 1 hora de haber consumido alimentos. ¿Qué efecto puede tener lo anterior sobre su producción de HCl?

Igual que la secreción de ácido gástrico puede aumentar de forma condicionada por la apariencia o el olor de los alimentos, los brotes repetidos de molestias abdominales después de comer pueden disminuir la producción de HCl. La reacción, dolor y/o molestias anticipadas pueden resultar en una actividad vagal disminuida y por tanto reducir la producción de ácido.

Capítulo 69

1. A la Sra. Schilling se le extrajo un cálculo del colédoco. ¿Cuáles son los efectos de un cálculo biliar?

Un cálculo biliar obstruye el flujo en el conducto biliar en el que se ubica. Por tanto, se acumula jugo biliar detrás del cálculo y estira la pared del conducto. Este estiramiento estimula las terminaciones sensoriales y provoca un intenso dolor. La obstrucción también evita que el jugo biliar entre al duodeno, lo que dificulta la digestión de grasa.

2. La tomografía computarizada abdominal de la Sra. Schilling reveló cicatrices y atrofia pancreática. ¿Qué funciones del páncreas se verían afectadas por estos cambios?

El páncreas tiene dos importantes funciones relacionadas con la utilización de los alimentos consumidos. Las glándu-

las exocrinas producen jugo pancreático, una solución de bicarbonato y enzimas pancreáticas. Ambas son necesarias para la digestión normal de los alimentos ingeridos y por tanto para la absorción de nutrientes (glucosa, aminoácidos, lípidos) en el intestino. El páncreas también es una glándula endocrina que secreta dos hormonas que desempeñan una importante función en el metabolismo de control, la insulina y el glucagón (véase capítulo 81). El daño al páncreas puede afectar cualquiera o ambas de estas importantes funciones fisiológicas.

3. Si se le realizara una prueba de Schilling a la Sra. Schilling, probablemente mostraría que tiene una menor velocidad de absorción de vitamina B₁₂. ¿Cuáles de los signos y síntomas de la Sra. Schilling es probable que se relacionen con su deficiencia de vitamina B₁₂?

La vitamina B₁₂ desempeña una importante función en la formación de hemoglobina y eritrocitos. La falta de vitamina B₁₂ puede resultar en anemia. Nótese que la concentración de hemoglobina Sra. Schilling es baja. Esta alteración también podría contribuir a su letargo debido a que el suministro de oxígeno a los tejidos se verá comprometido por la reducción de hemoglobina.

Capítulo 70

1. La Sra. Schilling trató de controlar su diarrea con loperamida. Este fármaco hace más lento el peristaltismo en el intestino. ¿Cómo afectaría esto su diarrea?

El peristaltismo lento hace más lento el movimiento del quimo del intestino al colon. Por tanto, hay más tiempo para los procesos de transporte en las paredes del intestino de modo que pueda absorberse sodio y otras sustancias. Debido a que el agua se mueve con el sodio, esto aumenta la absorción de agua y reduce la diarrea.

2. La Sra. Schilling recibe una solución de xilosa para beber y se mide la aparición de ésta en la orina. ¿Qué cambios en la función intestinal resultarían en una menor excreción renal de xilosa? Explique.

La xilosa es un monosacárido, por tanto, no tiene que ser digerido por enzimas. Así, la actividad de las amilasas (su velocidad de producción en el páncreas o el pH en el intestino) no tendrá un efecto sobre la velocidad de absorción. Sin embargo, cualquier daño o cambio a las vellosidades y microvellosidades afectará la velocidad a la cual puede transportarse la xilosa hacia la sangre. Una menor velocidad de excreción urinaria de xilosa sugiere una menor velocidad de absorción intestinal y por tanto algún problema con los mecanismos de transporte o las estructuras involucradas.

3. La Sra. Schilling sufre de esteatorrea, la aparición de grandes cantidades de grasa en las heces. ¿Qué cambios en la función intestinal podrían resultar en esta alteración? Explique.

Las grasas se digieren en el intestino por la acción de las lipasas pancreáticas. Estas enzimas requieren un ambiente alcalino para un funcionamiento óptimo. Así, una reducción en la velocidad de las lipasas en el páncreas, o

una disminución en la producción de carbohidratos afectarán de forma adversa la digestión de las grasas. El borde en cepillo no contiene lipasas. Además, cualquier reducción en el área de superficie disponible para la absorción resultará en un aumento de las grasas en las heces.

4. Durante la exploración física nota que la Sra. Schilling tiene numerosos hematomas pequeños en los brazos. ¿Cuál podría ser la causa?

Los hematomas de la Sra. Schilling son consecuencia de una absorción deficiente de vitamina K, un componente esencial del mecanismo de coagulación. Dado que la vitamina K es liposoluble, la absorción de grasa deficiente también limitará la absorción de vitamina K.

Capítulo 71

1. La Sra. Schilling tiene brotes frecuentes de diarrea que pueden causar deshidratación. Los líquidos de rehidratación oral contienen tanto glucosa como electrolitos, en particular sodio. Explique el mecanismo por el cual funciona este tratamiento.

La absorción de agua en las vías gastrointestinales es impulsada por un gradiente osmótico a través de las paredes del intestino creado por la absorción activa de sodio. El sodio cruza la membrana luminal de los enterocitos acoplado con el contranporte de glucosa. Así, los líquidos de rehidratación que contienen tanto sodio como glucosa son más eficaces para promover la absorción de agua.

Capítulo 72

1. La Sra. Schilling tiene esteatorrea, es decir, grasa en las heces. ¿El bloqueo de la acción de cuál de las hormonas GI empeoraría este problema? Explique el mecanismo.

La digestión adecuada de las grasas requiere la presencia de bilis en el duodeno. La liberación de bilis de la vesícula biliar es estimulada por colecistocinina (CCK) liberada del duodeno cuando las células secretoras se son estimuladas por los productos de la digestión de grasas que tiene lugar en ese sitio. Además, CCK reduce la motilidad gástrica y por tanto hace más lento el vaciamiento gástrico. Esto es importante porque le da al duodeno el tiempo necesario para digerir de forma adecuada las grasas presentes en la comida ingerida.

Por tanto, cualquier cosa que bloquee la acción de CCK acelera el vaciado gástrico y reduce la cantidad de bilis que está presente. La digestión de grasas será menos completa, lo que resulta en todavía más grasa en las heces de la Sra. Schilling.

Sección VIII Análisis de caso: La Sra. Schilling está perdiendo peso.

Generalidades

Revisión del estado del paciente | La Sra. Schilling sufre de esprue celiaco (no tropical), una enfermedad en que la digestión y absorción de alimentos en el intestino está reducida. La fisiopatología presente surge de una respuesta inmunológica de sus vellosidades intestinales al gluten, una proteína presente en muchos granos.

Etiología La enfermedad celiaca es el resultado de una respuesta inmunológica a una proteína, la gliadina (una forma de gluten), que se encuentra en ciertos granos, lo que incluye trigo, cebada y centeno. Se forman anticuerpos contra gliadina, así como autoanticuerpos (que reaccionan con los propios tejidos del cuerpo), los cuales causan un proceso inflamatorio que daña la mucosa del intestino delgado.

Prevalencia | La enfermedad sin duda se diagnostica de forma insuficiente por una variedad de motivos, pero se cree que más de 1% de los estadounidenses sufren de esprue celiaco. Su prevalencia varía considerablemente en todo el mundo. Hay un componente genético para la enfermedad y los parientes de un paciente diagnosticado con esprue celiaco tienen muchas más probabilidades de padecer la enfermedad que una persona sin el antecedente genético.

Diagnóstico | El diagnóstico inicial suele establecerse a partir de los signos y síntomas del paciente. Existe una variedad de pruebas que contribuyen al diagnóstico, lo que incluye una prueba de absorción de xilosa y una medición de grasa fecal de 24 horas. Los estudios radiológicos pueden demostrar anomalías en el intestino delgado. La biopsia intestinal puede demostrar de forma directa la destrucción de las vellosidades y microvellosidades. Las pruebas para detectar la presencia de los anticuerpos involucrados (inmunoglobulinas) tienen una alta sensibilidad y especificidad y puede confirmar el diagnóstico.

Tratamiento | El tratamiento consiste en eliminar todo el gluten de la dieta del paciente. Aunque esto no es fácil de implementar debido a que el trigo y otros granos que contienen gluten están presentes en gran variedad de alimentos, cada vez es más sencillo lograrlo, dado que la prevalencia de la enfermedad es más conocida y los fabricantes están comenzando a elaborar alimentos libres de gluten. La reversión de los síntomas puede tener lugar en unas cuantas semanas luego de eliminar el gluten de la dieta.

Comprendiendo la fisiología

El borde en cepillo intestinal es esencial tanto para la digestión como para la absorción. Contiene enzimas para la digestión de carbohidratos y proteínas y, en su ausencia, la digestión de estas dos clases de nutrientes es incompleta. Las microvellosidades también están en el sitio en que ocurre la absorción de los productos de la digestión de carbohidratos, proteínas y grasas. En un paciente con esprue celiaco, no sólo la digestión se ve afectada, sino que los productos de la digestión no pueden absorberse.

Esto tiene varias consecuencias importantes. El quimo no digerido es hiperosmolar y lleva agua al intestino desde el compartimento vascular. Esto resulta en plenitud y diarrea. El volumen de líquido que se pierde en la diarrea puede contribuir al agotamiento de electrolitos. Las heces producidas contienen gran cantidad de grasa alimentaria no digerida.

La incapacidad para absorber nutrientes conduce a pérdida de peso, en especial si los síntomas gastrointestinales resultan en una reducción del apetito.

La incapacidad para absorber vitaminas tiene otras consecuencias. Puede ocurrir anemia por la falta de folato y hierro (su concentración de hemoglobina está por debajo de lo normal). El tiempo de coagulación aumenta (su tiempo de protrombina y el índice normalizado internacional [INR] son muy elevados) debido a la falta de vitamina K. Esto, a su vez, puede resultar en la formación fácil de hematomas (que se observan en sus brazos). La incapacidad para absorber aminoácidos resulta en una menor concentración de proteínas y albúmina en plasma. Los resultados pueden ser formación de edema debido a una disminución en la presión plasmática oncótica.

Se presenta a continuación un diagrama de flujo (figura VIII-1) que ilustra los mecanismos descritos.

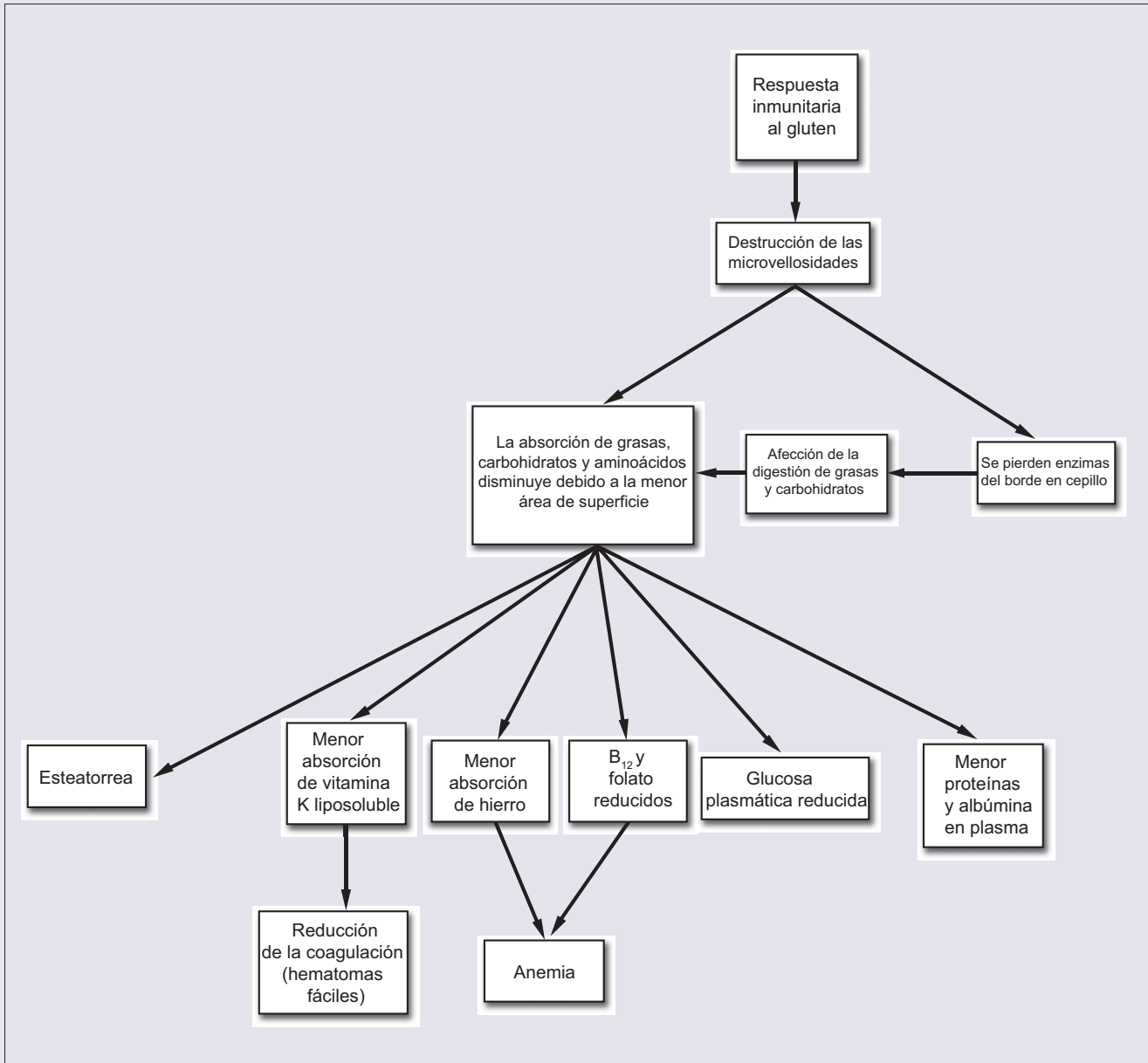


Figura VIII-1. Los muchos problemas de la Sra. Schilling comienzan con su incapacidad para absorber micro y macronutrientes debido al daño a su mucosa intestinal.

Sección IX | Sistema endocrino

Generalidades

Presentación de caso

Capítulos

74. Vías metabólicas

75. Mecanismo de acción hormonal

76. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias

77. Hormonas tiroideas

78. Hormonas que regulan el equilibrio de calcio

79. Hormonas de la corteza suprarrenal

80. Hormonas de la médula suprarrenal

81. Hormonas pancreáticas y regulación de la glucosa sanguínea

Respuestas para aplicar su conocimiento

Análisis del caso

Generalidades

El sistema endocrino es uno de los principales sistemas de procesamiento de información del cuerpo. Ya se ha hablado de los principios básicos de los sistemas de procesamiento de información neural: generación y conducción de los potenciales de acción y transmisión sináptica entre las neuronas y las neuronas y efectores. El sistema endocrino también emplea señales químicas para transmitir información a lo largo del cuerpo, aunque los mecanismos son un tanto diferentes. Las moléculas de señalización son hormonas que se producen en células especializadas de los órganos endocrinos. Las hormonas se liberan en el espacio extracelular, donde se difunden a los capilares para llegar a todos los tejidos, o las moléculas hormonales se difunden a una corta distancia para afectar a las células vecinas.

Las hormonas deben unirse a un receptor específico para afectar la función celular. Estos receptores pueden encontrarse en la membrana celular o dentro de la célula en el citoplasma o núcleo. Cada célula que tiene un receptor para una hormona en particular responderá a la unión de esa hormona con un receptor.

Las hormonas afectan la función celular al alterar la actividad de las enzimas que producen el metabolismo de la célula. Existen varios mecanismos diferentes mediante los cuales la unión de una molécula hormonal a un receptor desencadena cambios en la actividad enzimática.

Las hormonas participan en el mantenimiento del equilibrio de agua y electrolitos, lo que regula el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas, regulando el crecimiento y desarrollo y, como veremos al final de la sección, generando fenómenos reproductores.

Sección IX Presentación del caso:

La Sra. Omayá muestra cansancio desde que dio a luz

Queja principal

Roberta Omayá, una mujer de 27 años, se queja de fatiga desde que nació su hijo hace nueve meses.

Antecedentes de la enfermedad actual

La paciente ha tenido buena salud antes y durante el embarazo (su segundo). Recuerda que le dijeron que tenía anemia ligera, pero tomó vitaminas y complementos de hierro según le prescribieron.

La Sra. Omayá amamantó a su bebé sólo un mes porque su producción de leche era escasa. Su menstruación no se ha reanudado desde el parto. No ha podido perder el peso que aumentó durante el embarazo. También ha notado que su piel es áspera y su voz más profunda desde el nacimiento de su hijo.

Antecedentes médicos previos

La Sra. Omayá tiene un hijo de dos años de edad que nació por parto vaginal espontáneo normal. No ha tenido problemas médicos de importancia y su segundo embarazo fue más fácil que el primero.

Exploración física

- Apariencia general | Mujer bien desarrollada y bien nutrida sin sufrimiento aparente.
- Signos vitales
 - Temperatura: 37 °C (oral).
 - Presión arterial: 100/70 mm Hg (sentada), 90/65 mm Hg (de pie).
 - Pulso: 60/min, 80/min (de pie).
- Piel | Textura áspera presente.
- Ganglios linfáticos | No hay linfadenopatía.
- COONG (cabeza, ojos, oídos, nariz y garganta) | Normal.
- Cuello | No hay masas o adenopatía.
- Pulmones | Claros a la auscultación y percusión bilaterales.
- Cardiovascular | Ruidos cardiacos normales sin soplos; pulsos fuertes y simétricos.
- Abdomen | Ruidos intestinales normales; suave, obeso, no distendido, no sensible, sin organomegalia o masas.
- Extremidades | No hay cianosis, dedos en palillo de tambor o edema.
- Examen neurológico | Normal excepto por reflejos tendinosos profundos que son simétricos con recuperación lenta durante todo el examen.

Pruebas de laboratorio

Concentración plasmática	Valor	Rango normal (mujeres)
Sodio	128 mmol/L	137 a 147
Potasio	5.5 mmol/L	3.5 a 5.3
Cloro	102 mmol/L	99 a 108
CO ₂	25 mmol/L	22 a 28
Glucosa (ayuno)	62 mg/dL	60 a 109

Antecedentes médicos previos (continúa)

Después de analizar el informe de laboratorio, sigue preguntándose sobre su embarazo. La Sra. Omayá informa que el trabajo de parto se presentó sin complicaciones y que el parto fue vaginal espontáneo normal. Sin embargo, presentó cierta hemorragia posparto y hubo retención de la placenta. Finalmente se extrajo 30 minutos después del parto y enseguida salió un enorme coágulo sanguíneo. Le informaron que su presión arterial había caído de forma repentina y que había requerido una transfusión de seis unidades de sangre entera. En adelante, su recuperación fue normal y se le dio de alta cinco días después.

Se solicitan pruebas adicionales.

Pruebas de laboratorio endocrinas

	Valor	Rango normal
Cortisol (8 a.m.)	3.0 µg/dL	5 a 25
Cortisol (4 p.m.)	2.9 µg/dL	3 a 15
T ₄ libre	0.4 µg/dL	0.6 a 1.7
Factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1)	64 ng/mL	90 a 360
Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	< 1.0 µU/mL	1 a 10
Prolactina (PRL)	3 a 6 ng/mL	5 a 25
Hormona luteinizante (LH)	2.8 mU/mL	5 a 30
Hormona foliculostimulante (FSH)	2 a 3 mU/mL	5 a 16
Hormona del crecimiento (GH)	< 0.25 ng/mL	0 a 10

Diagnóstico

La Sra. Omayá ha experimentado daño isquémico a la hipófisis como resultado de la hemorragia que ocurrió durante el parto. Este daño resultó en hiposecreción de hormonas de la hipófisis anterior.

Algunos aspectos a considerar

1. La Sra. Omayá tiene problemas que se derivan de daño a la hipófisis anterior. ¿Qué diferencias entre las dos partes de la hipófisis explican el hecho que la hipófisis posterior esté normal?
2. La Sra. Omayá tiene concentraciones reducidas de muchas hormonas. ¿Cuáles necesitan restituirse o complementarse y por qué?
3. Las concentraciones de glucosa en ayuno de la Sra. Omayá están en el extremo inferior de lo normal, aunque no hay motivos para creer que su páncreas esté dañado. ¿Qué hormonas contribuyen a la regulación de la glucosa sanguínea?
4. Los muchos síntomas de la Sra. Omayá son el resultado de deficiencias de ciertas hormonas: algunas hormonas esteroideas y otras proteínas u hormonas peptídicas. ¿Mediante qué mecanismos actúan estas diferentes hormonas?

74 Vías metabólicas

Las hormonas alteran la función celular al alterar la actividad de las enzimas y también el metabolismo celular. Algunas de las vías metabólicas importantes que incluyen carbohidratos, lípidos y proteínas que son blancos para la acción hormonal se describen aquí.

Modelos generales: energía y homeostasis

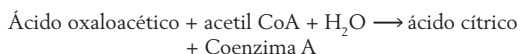
La transformación y transferencia de materia y energía que se deriva de ello, en las células y entre las células, son funciones esenciales que deben llevarse a cabo en el organismo viviente. El sistema endocrino desempeña una importante función en el control de estas vías metabólicas. Las concentraciones plasmáticas de glucosa, un componente importante en estas vías, están reguladas por vías homeostáticas.

Catabolismo de acetil CoA

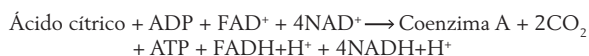
El acetil coenzima A (acetil CoA) está formado por el catabolismo (degradación) de los tres macronutrientes –proteínas, carbohidratos y grasas– y representa el sustrato de la vía catabólica común final. Cada molécula de acetil CoA arroja 12 moléculas de trifosfato de adenosina (ATP) cuando se oxida por completo al pasar a través del ciclo de Krebs y la cadena de transporte de electrones.

Ciclo de Krebs

El ciclo de Krebs es una vía metabólica cíclica que comienza con la formación de ácido cítrico del ácido oxaloacético (un constituyente del ciclo de acetil CoA) derivado de la degradación de glucosa y ácidos grasos. El ciclo obtiene ácido cítrico a través de una serie de intermediarios, para finalmente regenerar el ácido oxaloacético. A medida que se oxida el ácido cítrico, nicotinamida adenina dinucleótido (NAD^+) se reduce a $\text{NADH}+\text{H}^+$, se produce dióxido de carbono (CO_2) y se libera energía. La energía liberada se detiene en las moléculas de ATP (figura 74.1).



El resultado neto es



Aunque el oxaloacetato se regenera en el ciclo de Krebs, cierta cantidad de oxaloacetato se pierde y debe restituirse de forma regular. La restitución de oxaloacetato tiene lugar mediante glucólisis (figura 74-2) y en ausencia de restitución, el ciclo de Krebs se hace marcadamente más lento. El

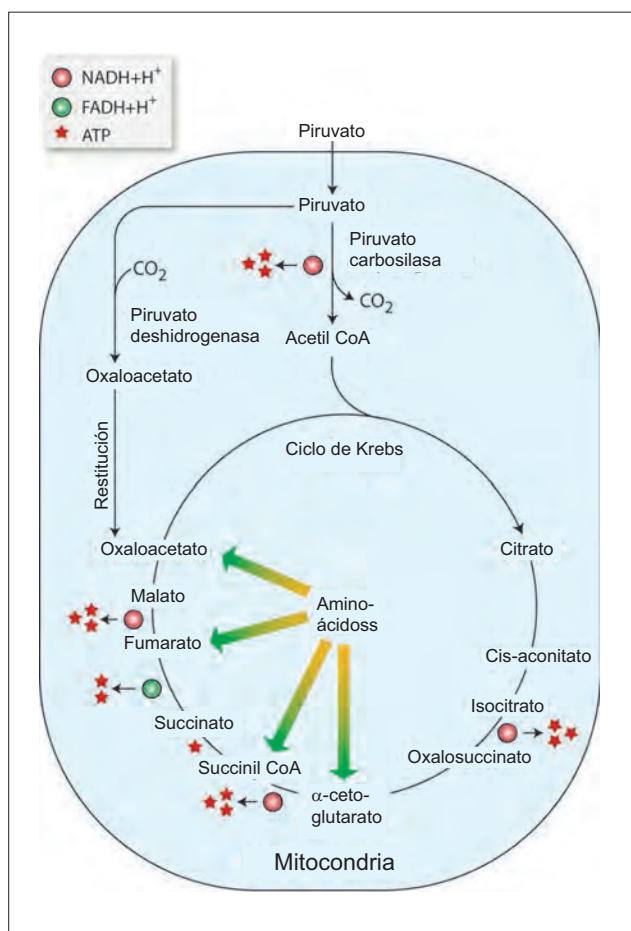


Figura 74.1. El ciclo de Krebs es un productor importante de trifosfato de adenosina (ATP) usado por las células como combustible de toda su actividad. Comienza con acetil CoA que se combina con oxaloacetato, que se regenera a medida que el ciclo avanza. Cierta oxaloacetato se pierde y después es restituido por glucólisis.

que se requiera glucólisis para mantener funcionando el ciclo de Krebs es importante para entender la cetogénesis.

El $\text{NADH}+\text{H}^+$ producido (figura 74-2) se oxida a través de la cadena de transporte de electrones (figura 74-3) con la formación de más moléculas de ATP e igualmente importante, la regeneración de NAD^+ para que vuelva a utilizarse. La oxidación de $\text{NADH}+\text{H}^+$ es posible sólo cuando hay disponibilidad suficiente de oxígeno, lo cual tiene lugar durante el metabolismo aerobio. En ausencia de oxígeno, NAD^+ no se regenera y permanece en su forma reducida $\text{NADH}+\text{H}^+$. La ausencia de NAD^+ tiene dos consecuencias importantes. Primero, el ciclo de Krebs se detiene, lo que resulta en una pérdida sustancial de la generación de ATP. Segundo, el piruvato que se forma mediante glucólisis no se convierte a Acetil CoA. En lugar de ello, se reduce a lactato mediante $\text{NADH}+\text{H}^+$.

Cada molécula de piruvato que alimenta al ciclo de Krebs produce 1 ATP, 1 $\text{FADH}+\text{H}^+$ y 4 $\text{NADH}+\text{H}^+$. Cuando la producción de ATP de $\text{FADH}+\text{H}^+$ y $\text{NADH}+\text{H}^+$ también se consideran, el ciclo de Krebs produce 15 molé-

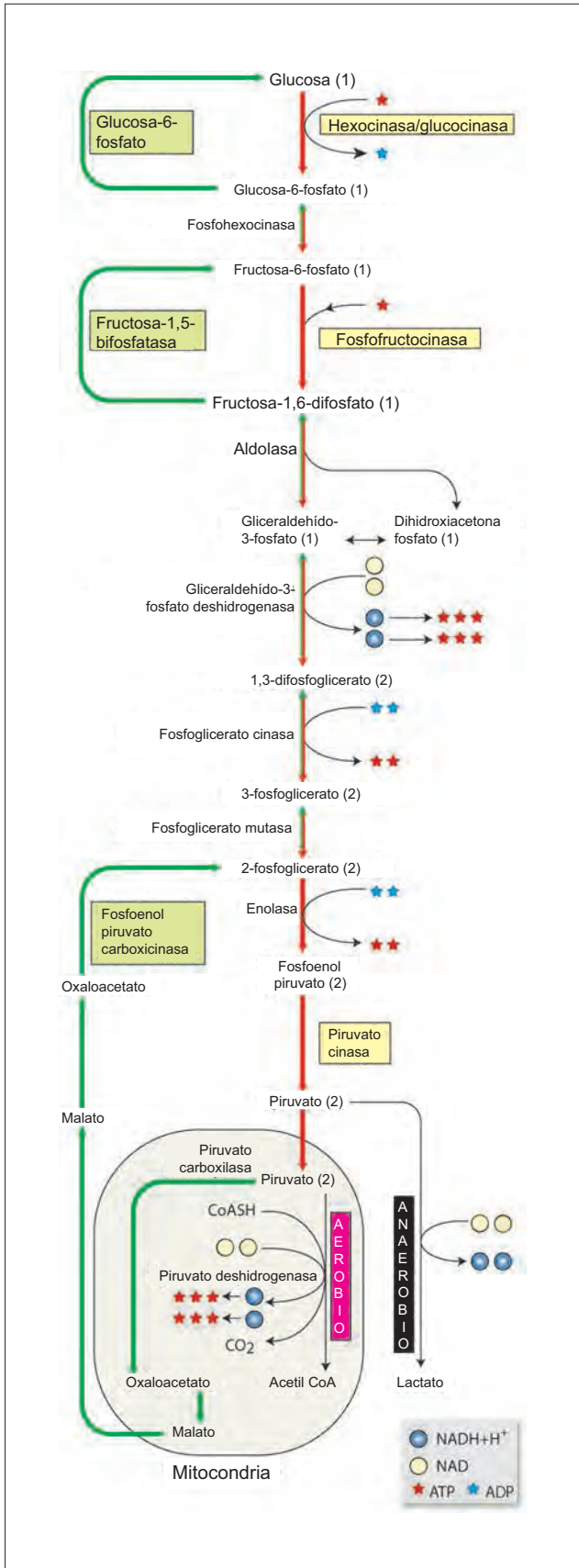


Figura 74.2. Vías glucolíticas y gluconeogénicas. Nótese que los pasos metabólicos en la mitad pueden ir en cualquier sentido. Cuando las reacciones van de la parte superior a la inferior, ocurre glucólisis; cuando van de la parte inferior a la superior, ocurre gluconeogénesis.

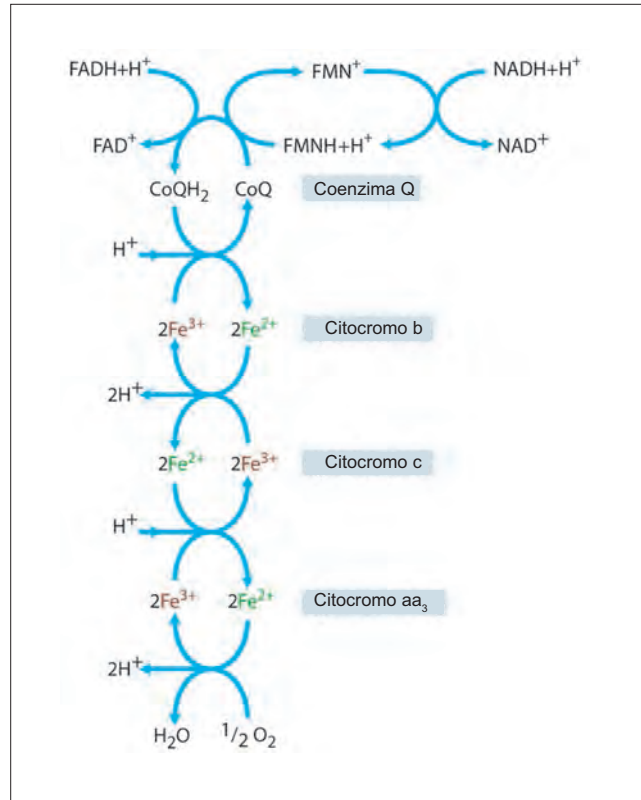


Figura 74.3. Cadena de transporte de electrones. Los iones hidrógeno (H^+) que se producen impulsan la actividad de las moléculas de trifosfato de adenosina (ATP) sintasa que elaboran ATP.

culas de ATP por molécula de piruvato. Debido a que una molécula de glucosa produce 2 moléculas de piruvato, la producción neta del ciclo de Krebs por molécula de glucosa es de 30 moléculas de ATP.

Cadena de transporte de electrones

El catabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas no sólo libera la energía que está detenida en las moléculas de ATP, sino también produce coenzimas reducidas como $NADH+H^+$ y $FADH+H^+$ que son excelentes combustibles para la oxidación y liberación de energía. Éstos deben reaccionar con el oxígeno para una máxima liberación de energía. Sin embargo, la transferencia de los átomos de hidrógeno directamente al oxígeno debe resultar en una reacción con desperdicio extremo. Para evitar lo anterior, las coenzimas reducidas son sometidas a oxidación (es decir, pérdida de un electrón) en pasos pequeños, cada uno de los cuales libera una pequeña cantidad de energía que se captura en ATP. Cada paso transfiere el electrón a un sustrato con un potencial redox ligeramente más bajo. Estos sustratos constituyen la cadena de transporte de electrones (figura 74-3) o la cadena respiratoria. Cada molécula de $NADH+H^+$ y $FADH+H^+$, cuando se oxida completamente a través de la cadena de transporte de electrones, resulta en la formación de 3 y 2 moléculas de ATP, de manera respectiva.

Metabolismo de carbohidratos

Glucólisis

Vía de Embden-Meyerhof | La glucólisis es la principal vía para la utilización de glucosa en todas las células. Puede

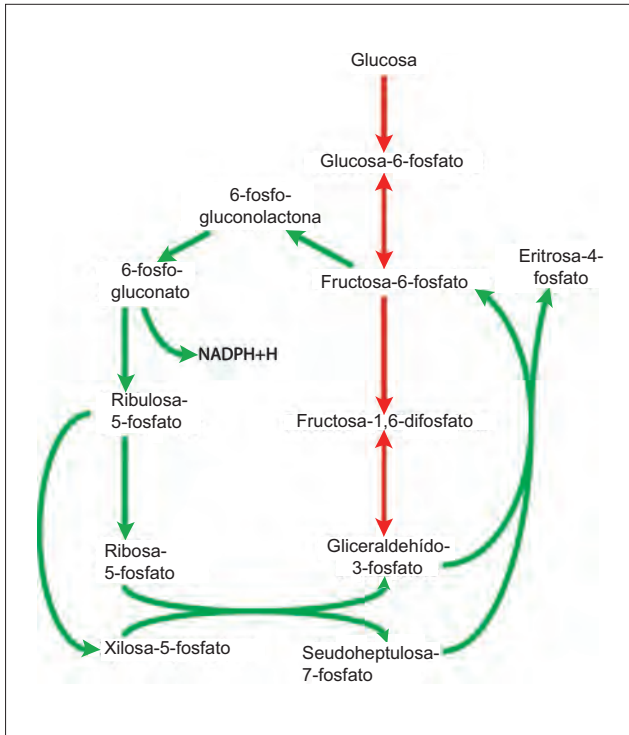
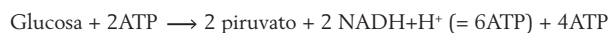


Figura 74.4. Vía de derivación de hexosa monofosfato (HMF).

funcionar bajo condiciones aerobias y anaerobias. En la glucólisis, una molécula de glucosa se oxida en dos moléculas de piruvato. En el proceso hay una ganancia neta de dos moléculas de ATP (se consumen dos mientras se producen cuatro). Además, se generan dos moléculas de $\text{NADH}+\text{H}^+$. Éstas se oxidan a través de la cadena de transporte de electrones, lo que genera seis moléculas de ATP. **La producción total de glucólisis** bajo condiciones anaerobias es por tanto ocho moléculas de ATP.



La molécula de piruvato puede pasar por dos reacciones diferentes. Bajo **condiciones aerobias**, se difunde en su mayor parte hacia la mitocondria, se descarboxila en acetyl CoA y entra al ciclo de Krebs.



Bajo **condiciones aerobias**, la $\text{NADH}+\text{H}^+$ producida por glucólisis reduce el piruvato en ácido láctico. La reducción de piruvato regenera el NAD^+ del $\text{NADH}+\text{H}^+$, permitiendo que la glucólisis continúe. Sin embargo, debido a que las dos moléculas de $\text{NADH}+\text{H}^+$ se gastan en la reducción de dos moléculas de piruvato y no en la producción de ATP, la producción neta de glucólisis por molécula de glucosa cae a sólo dos moléculas de ATP.



Vía de derivación HMP I Entre la glucosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato hay una vía alternativa para la glucólisis llamada **vía de la pentosa fosfato** o **vía de la derivación de hexosa monofosfato (HMF)** (figura 74-4). No se consumen o generan ATP en esta vía. Su importancia radica en el hecho que 1) produce ribosa azúcar que es esencial para la síntesis de ácido nucleico y 2) genera $\text{NADPH}+\text{H}^+$ (en lugar de $\text{NADH}+\text{H}^+$), que es esencial para la biosíntesis de ácidos grasos y esteroides. $\text{NADPH}+\text{H}^+$ también es necesaria para el sistema de enzimas microsómicas hepáticas que hidroxilan esteroides, alcoholes y varios fármacos. $\text{NADPH}+\text{H}^+$ es necesaria para las reacciones antioxidantes y para el impulso respiratorio en los fagocitos.

Vía de glucosa-sorbitol-fructosa I La glucosa también se convierte en fructosa por vía de sorbitol (figura 74-5). La vía está presente en el esperma, donde la fructosa es la fuente preferida de energía. La vía también está presente en las células hepáticas, proporcionándole a las células un mecanismo mediante el cual el sorbitol de los alimentos puede alimentarse hacia la vía glucolítica o gluconeogénica.

Las células de la retina, cristalino, riñones y nervios contienen aldosa reductasa, pero no sorbitol deshidrogenasa. Así, estas células convierten glucosa en sorbitol, pero no siguen convirtiéndola en fructosa. Cuando hay hiperglucemia, gran cantidad de glucosa entra a estas células y se convierte en sorbitol. El sorbitol acumulado guarda agua y la **célula se inflama** debido a ósmosis. La retinopatía, catarata, nefropatía y neuropatía de la diabetes mellitus se han atribuido en forma parcial a esta **inflamación** osmótica de las células.

Gluconeogénesis

La gluconeogénesis (figura 74-2) es la síntesis de glucosa a partir de fuentes distintas a carbohidratos. Esto asegura un suministro continuo de glucosa (necesaria para órganos como el encéfalo, músculos que se ejercitan, eritrocitos, córnea y testículos) incluso durante la inanición cuando no hay un consumo de carbohidratos y las reservas de glucógeno

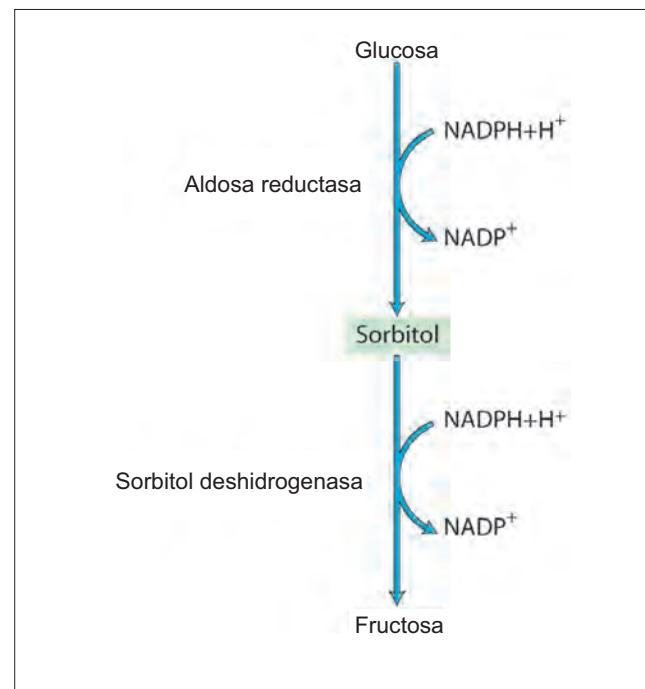


Figura 74.5. Vía de glucosa-sorbitol-fructosa.

del cuerpo se agotan. Noventa por ciento de la gluconeogénesis ocurre en el hígado y 10% en los riñones. La gluconeogénesis es posible debido a tres enzimas gluconeogénicas clave que impulsan la vía glucolítica en reversa, lo que resulta en la formación de glucosa a partir de **acetil CoA**. Estas tres enzimas son **fosfoenol piruvato carboxiquinasa**, **fructosa-1,5-bifosfatasa** y **glucosa-6-fosfato**.

La gluconeogénesis hace posible la conversión de ácido pirúvico a glucosa. Sin embargo, no puede convertir acetil CoA a glucosa debido a la irreversibilidad de la reacción en que el piruvato se convierte a acetil CoA. Puede argumentarse que debido a que acetil CoA se convierte a oxaloacetato a través del ciclo de Krebs, también debe poder convertirse a glucosa. Eso, sin embargo, no es así, pues cuando una molécula de acetil CoA entra al ciclo de Krebs, en realidad consume una molécula de oxaloacetato más que producir una. Así, la molécula de oxaloacetato que se forma más adelante en el ciclo es sólo una regeneración de la molécula consumida anteriormente y por tanto no puede resultar en una ganancia neta de glucosa.

La irreversibilidad de la conversión de piruvato en acetil CoA explica por qué la grasa, que produce acetil CoA por medio de hidrólisis, resulta en cetogénesis y no en gluconeogénesis. Por el mismo motivo, leucina y lisina, que producen acetil CoA en la desaminación, se nombran **aminoácidos cetogénicos** y **glucogénicos**. Los aminoácidos que producen piruvato se llaman **aminoácidos glucogénicos**. Los aminoácidos que producen oxaloacetato o cualquiera de sus precursores en el ciclo de Krebs también son glucogénicos (figura 74-6).

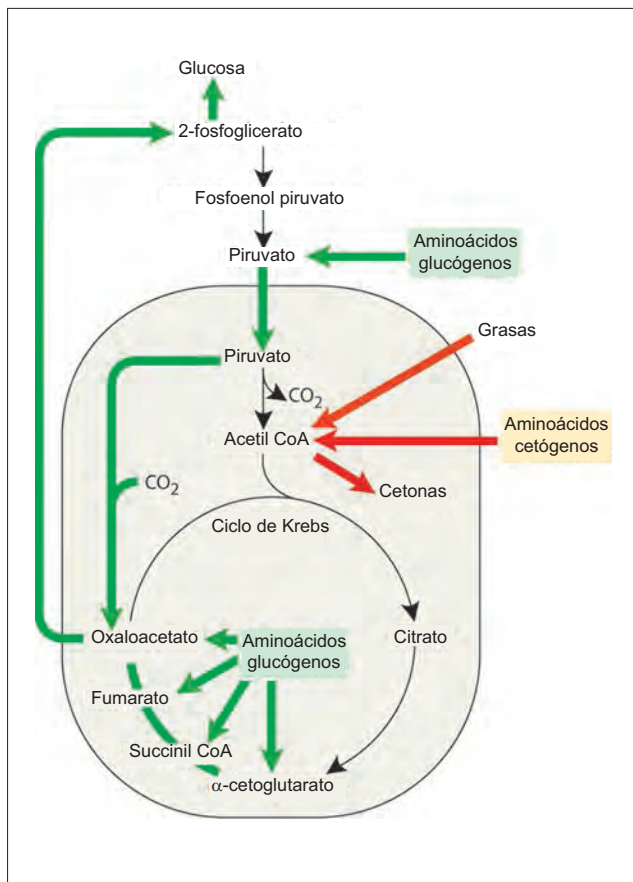


Figura 74.6. Aminoácidos glucogénicos y cetogénicos.

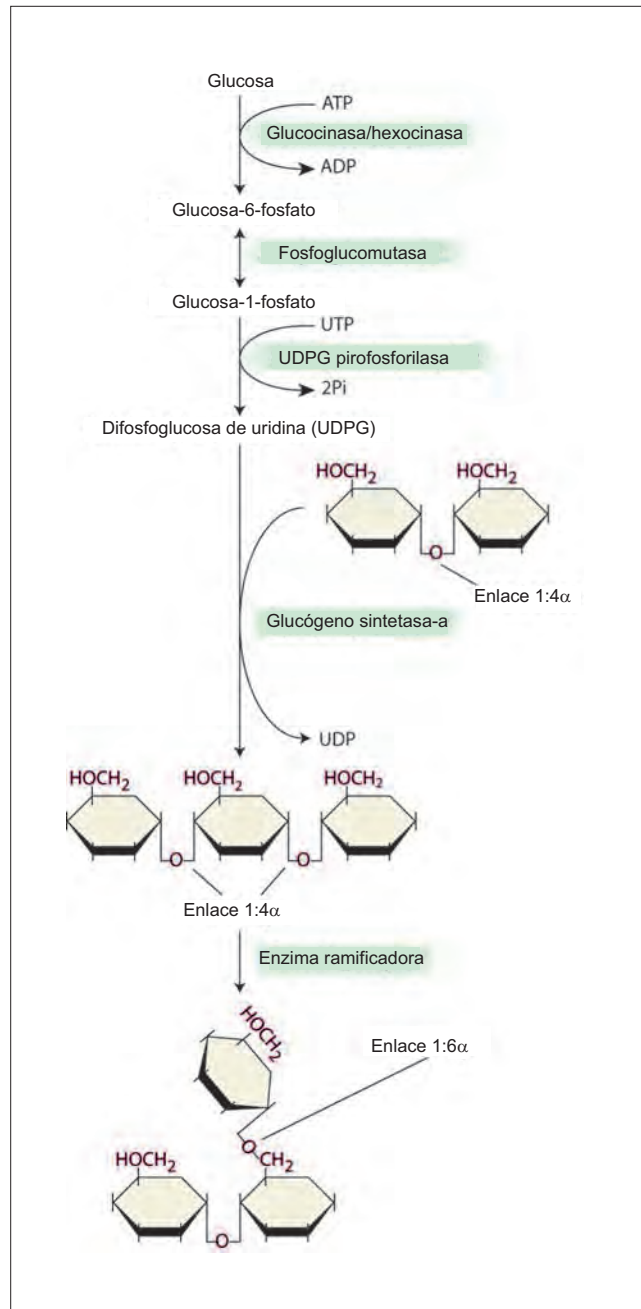


Figura 74.7. Glucogénesis.

Glucogénesis

La glucogénesis (figura 74-7) o la síntesis de glucógeno a partir de glucosa ocurre sobre todo en los órganos que almacenan glucógeno: músculos e hígado. La glucogénesis comienza con la fosforilación de glucosa a glucosa-6-fosfato. La reacción es catalizada por **hexocinasa** en el músculo y **glucocinasa** en el hígado. La glucosa-6-fosfato se isomeriza a glucosa-1-fosfato y reacciona con trifosfato de uridina (UTP) para formar difosfoglucosa de uridina (UDPG). Las moléculas de UDPG son los bloques de construcción del glucógeno. Se unen entre sí mediante enlaces 1:4α en presencia de la enzima **glucógeno sintetasa-a** para formar cadenas largas rectas de glucógeno. Una **enzima ramificadora** lleva enlaces ~1:6α entre moléculas de UDPG, lo que resulta en la formación de moléculas de glucógeno ramificadas.

Glucogenólisis

La glucogenólisis (figura 74-8) es la degradación de glucógeno en moléculas de glucosa. Consiste en la rotura de enlaces de moléculas de glucosa únicas del glucógeno mediante la enzima **fosforilasa**, la cual rompe los enlaces 1:4 α y la **enzima desramificadora**, que rompe los enlaces 1:6 α . Debido a que los enlaces se fosforilan antes de romperse, el producto de la glucogenólisis es glucosa-6-fosfato (y no glucosa). En el hígado, la glucosa-6-fosfato se desfosforila a glucosa y se libera en la sangre. En el músculo, la glucosa-6-fosfato producida es consumida por el propio músculo mediante glucólisis.

La glucogenogénesis y glucogenólisis están bajo control hormonal. El control, que se ejerce a través de las enzimas glucógeno sintetasa y fosforilasa, es recíproco; cuando una se estimula, la otra se inhibe (figura 74-9).

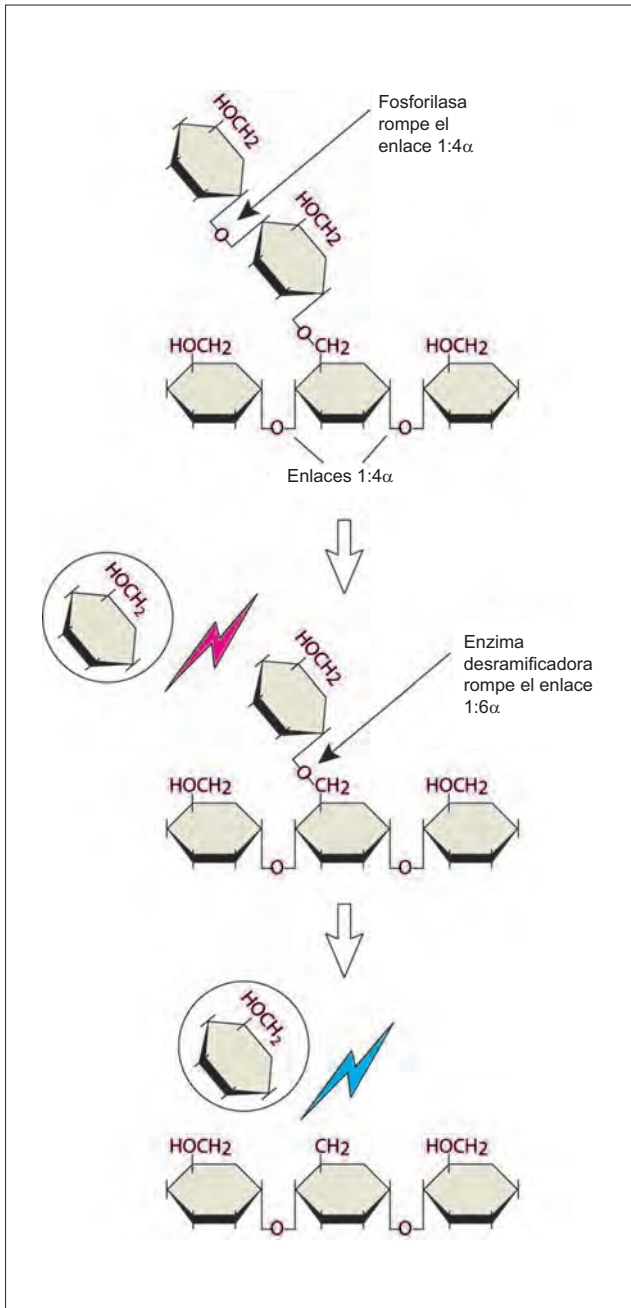


Figura 74.8. Glucogenólisis.

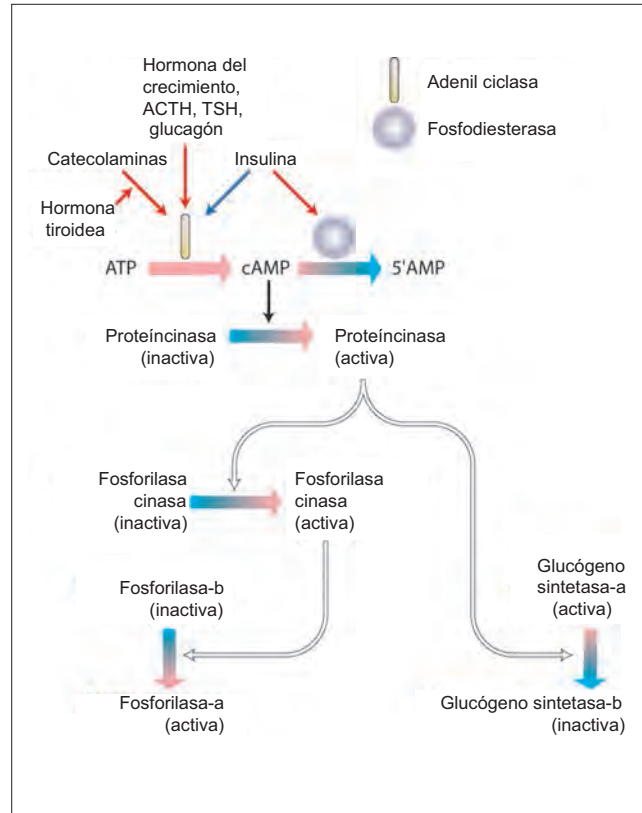


Figura 74.9. Control hormonal de glucogenogénesis y glucogenólisis. Nótese los cambios indicados de estados inactivos (color rosa) a estados activos (azul). ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AMP, monofosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; cAMP, monofosfato cíclico de adenosina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

Metabolismo de las grasas

Síntesis de ácidos grasos

La síntesis de ácidos grasos (figura 74-10) ocurre sobre todo en el hígado y glándulas mamarias en lactancia y en menor grado en el tejido adiposo y riñones. Los ácidos grasos que ocurren en las grasas naturales son derivados de cadena recta y contienen un número par de átomos de carbono debido a que las unidades de construcción a partir de las cuales se sintetizan son moléculas de acetil CoA, que tienen dos átomos de carbono cada uno. El acetil CoA se produce dentro de la mitocondria a partir de varias vías metabólicas. De ahí, debe entrar al retículo endoplásmico, donde tiene lugar la biosíntesis de ácidos grasos. El acetil CoA no puede difundirse a través de la membrana de la mitocondria. Así, se convierte en ácido cítrico y se reconvierte en acetil CoA después de cruzar la membrana mitocondrial y entrar al citosol. Una vez dentro del retículo endoplásmico, la enzima **elongasa de ácido graso** condensa varias moléculas de acetil CoA juntas en una cadena creciente de ácidos grasos. Una por una, las moléculas de acetil CoA se transfieren de malonil CoA a la cadena creciente. Malonil CoA en sí mismo se forma mediante la carboxilación de acetil CoA. La biosíntesis de ácido graso requiere $\text{NADPH} + \text{H}^+$ (en lugar de $\text{NADH} + \text{H}^+$), que proviene de la vía de derivación HMP.

Oxidación β de los ácidos grasos

La oxidación β de los ácidos grasos (figura 74-11) ocurre en todas las células excepto en las neuronas, eritrocitos y médula suprarrenal. En la oxidación β de los ácidos grasos,

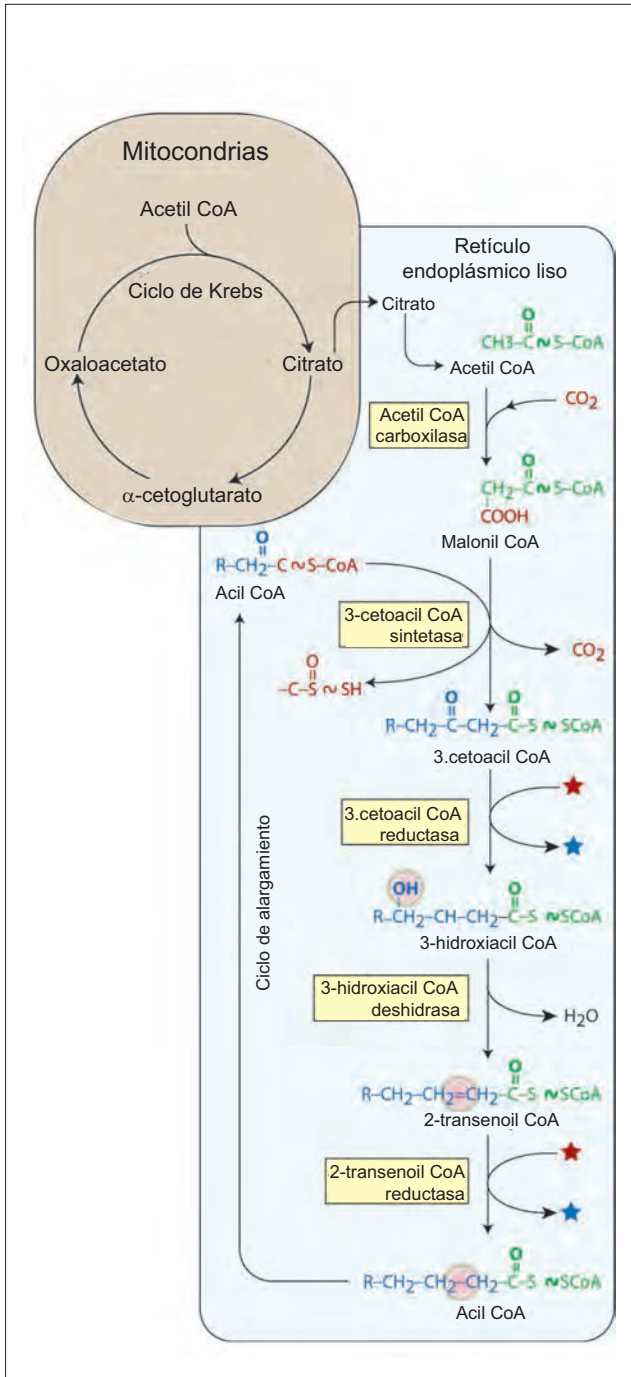


Figura 74.10. Síntesis de ácidos grasos.

dos átomos de carbono se fraccionan a la vez de la molécula de acil CoA, empezando en el extremo carboxilo. La cadena se rompe entre C-2 (antes llamado carbono α) y C-3 (antes llamado carbono β); de ahí su nombre. Cantidades mucho menores de oxidación α, es decir, la eliminación de un átomo de carbono a la vez, tienen lugar en el encéfalo.

En la oxidación β, el ácido graso se activa primero con una molécula de ATP. Ocurre mayor oxidación en la mitocondria. Las moléculas de acil CoA más pequeñas (p. ej., acetil CoA) entran con facilidad a las mitocondrias, pero las

más grandes (p. ej., palmitoil CoA) deben ser transportadas a través de la membrana mitocondrial interna a través de difusión facilitada empleando el transportador unido a membrana palmitil transferasa. Una vez dentro, acil CoA se convierte en cetoacil CoA a través de tres pasos intermedios que generan una molécula de FADH+H⁺ y una de NADH+H⁺. En el paso final, una molécula de acetil CoA se separa de la molécula de acil CoA por la acción de la enzima tioasa. El proceso se repite a sí mismo hasta que la cadena es degradada en moléculas de acetil CoA.

Gran cantidad de moléculas de ATP se forman en el proceso. Por ejemplo, en el caso de una molécula de palmitato, se producen cinco moléculas de ATP por cada 1 de las 7 moléculas de acetil CoA que se separan, lo que arroja un total de 35 moléculas de ATP. Cada 1 de las 8 moléculas de acetil CoA que se forman produce 12 moléculas de ATP cuando se alimenta al ciclo de Krebs, lo que arroja un total de 96 moléculas de ATP. Si se restan las dos moléculas de ATP que se consumen para la regeneración a partir de AMP, la molécula única de ATP que se consume durante la activación inicial de ácidos grasos, la ganancia neta de la oxidación β de una molécula de palmitato es de 129 moléculas de ATP.

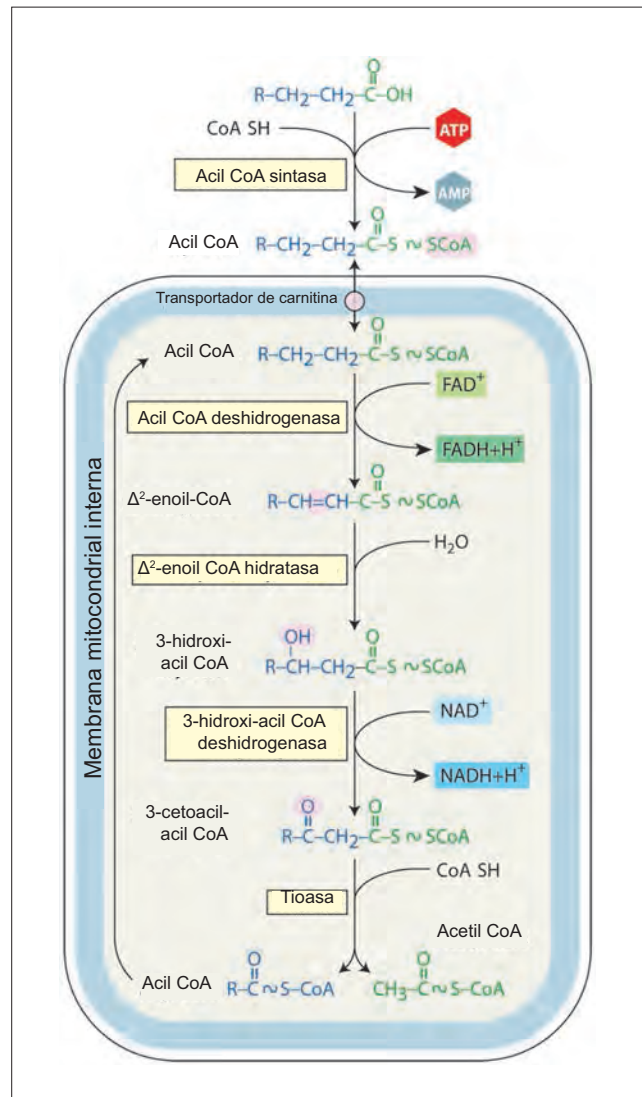


Figura 74.11. Oxidación β de ácidos grasos.

Cetogénesis

Los cuerpos cetónicos, acetona y ácido β -hidroxi butírico (figura 74-12) se forman en la mitocondria de los hepatocitos mediante condensación de dos moléculas de acetil CoA. El hígado produce de forma constante cuerpos cetónicos a una baja velocidad. Sin embargo, durante la inanición, el hígado forma grandes cantidades de cuerpos cetónicos. Éstos se liberan al torrente sanguíneo y se transportan a los tejidos periféricos para liberación de energía. El corazón prefiere los cuerpos cetónicos a la glucosa como combustible. El encéfalo sólo puede usar cuerpos cetónicos cuando su concentración en la sangre es elevada. Los eritrocitos no pueden usar los cuerpos cetónicos en absoluto.

Los dos prerrequisitos para la formación de cuerpos cetónicos son 1) **reducción de la cantidad de glucólisis** y 2) producción de grandes cantidades de acetil CoA de otras fuentes, como la oxidación de ácidos grasos y desaminación de aminoácidos cetógenos. Ambos ocurren durante la inanición y en la diabetes mellitus. El motivo es el siguiente. Durante la glucólisis, parte del piruvato se convierte en oxaloacetato. Éste producido mediante glucólisis es importante para restituir el oxaloacetato perdido en el ciclo de Krebs. Así, si la glucólisis se ve afectada o se elimina por completo a los carbohidratos de la dieta, el ciclo de Krebs se detiene. Las moléculas de acetil CoA que se forman a partir de proteínas y grasas son por tanto incapaces de entrar al ciclo de Krebs y, en su lugar, se convierten en cuerpos cetónicos.

Lipogénesis

La lipogénesis (figura 74-13) es la producción de lípidos (triacilglicerol) a partir de ácidos grasos y glicerol. Ocurre en el hígado y tejidos adiposos. Los tejidos adiposos almacenan los lípidos sintetizados dentro de sí mismos, en tanto que el hígado los libera al torrente sanguíneo en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés). Como se mencionó, sólo pequeñas cantidades de la síntesis de ácidos grasos *de novo* ocurre en el tejido adiposo.

La mayor parte de los ácidos grasos para lipogénesis en los adipocitos proviene de las grasas en los alimentos (en forma de quilomicrones) y una menor cantidad del hígado en forma de VLDL. Para que ocurra la reacción, los ácidos grasos deben activarse primero en acil CoA por la enzima acil CoA sintetas, y el glicerol debe ser

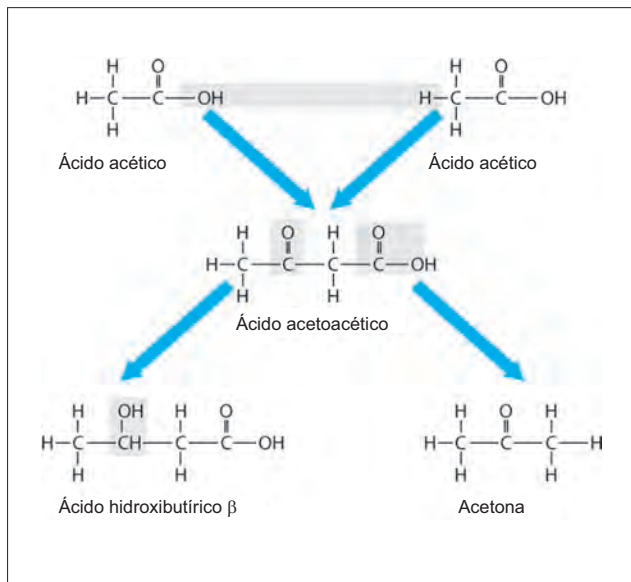


Figura 74.12. Estructura y formación de cuerpos cetónicos.

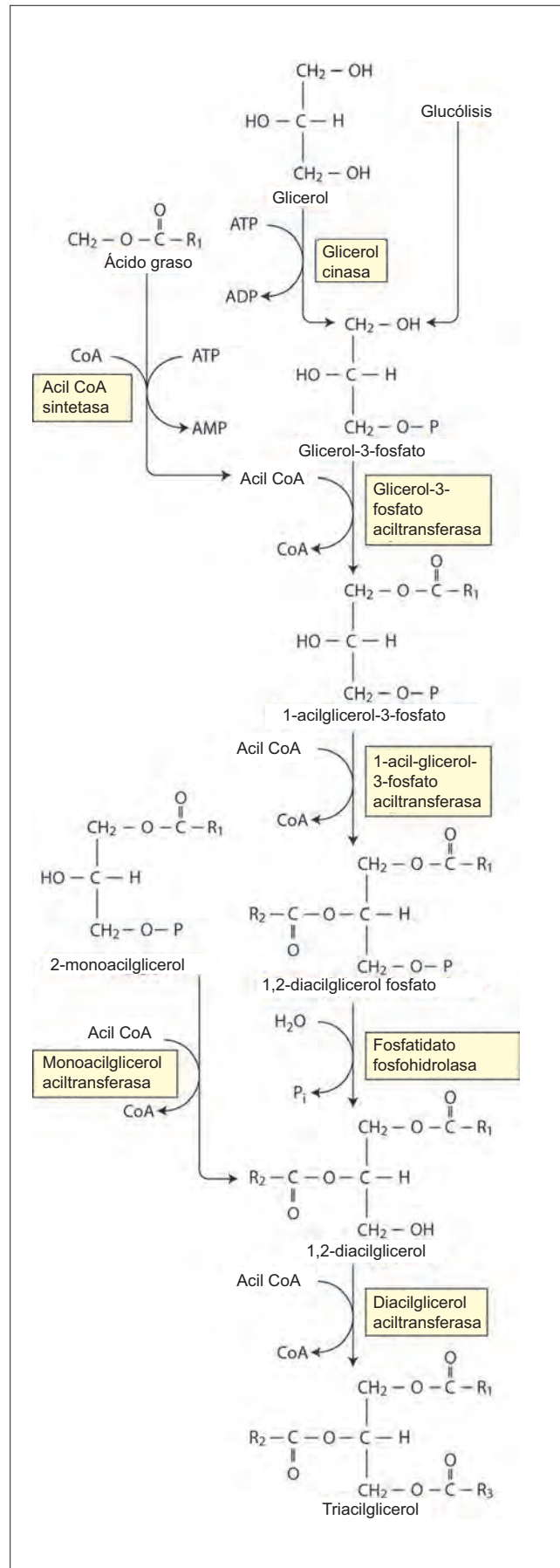


Figura 74.13. Lipogénesis.

fosforilado por la enzima glicerol cinasa. Esta última está ausente en el tejido adiposo. Sin embargo, la presencia de glicerol cinasa no es esencial para la lipogénesis porque también se produce glicerol fosfato (fosfoglicerato, figura 74-2), en el hígado y tejido adiposo, durante la glucólisis. La formación de triacilglicerol de acil CoA y glicerol fosfato ocurre a lo largo de cuatro pasos, como se muestra en la figura 74-13.

Lipólisis

Los lípidos sólo se almacenan en el tejido adiposo; por tanto, la lipólisis sólo ocurre en el tejido adiposo (figura 74-14). El triacilglicerol se hidroliza mediante la acción de la lipasa sensible a hormonas en ácidos grasos y glicerol. La enzima es activada por las catecolaminas circulantes.

Metabolismo de las proteínas

Alrededor de 1 a 2% de las proteínas totales del cuerpo, sobre todo proteína muscular, se degradan a diario en aminoácidos. Cerca de 25% de estos aminoácidos son desaminados; el resto se reutilizan para la síntesis de proteínas. La degradación de aminoácidos ocurre en dos pasos.

En el primer paso, el aminoácido que se va a degradar pasa por transaminación. Transfiere su grupo NH₂ a un cetoácido denominado cetoglutarato, lo que resulta en la formación de glutamato, un aminoácido (figura 74-15A). El aminoácido degradado en sí mismo cambia al cetoácido correspondiente y entra al ciclo de Krebs. El glutamato por tanto representa el producto secundario de la desaminación de varios aminoácidos.

En el segundo paso, el grupo NH₂ del glutamato reacciona con CO₂ para formar urea, que es excretada como un producto de desecho no tóxico. La formación de urea involucra intermediarios como ornitina, citrulina, arginosuccinato y arginina, todos se regeneran y forman el ciclo de la urea (figura 74-15B).

El glutamato también absorbe con rapidez el NH₃ que forman las bacterias entéricas y entra al hígado a través de la sangre portal. El producto del glutamato y NH₃ es gluta-

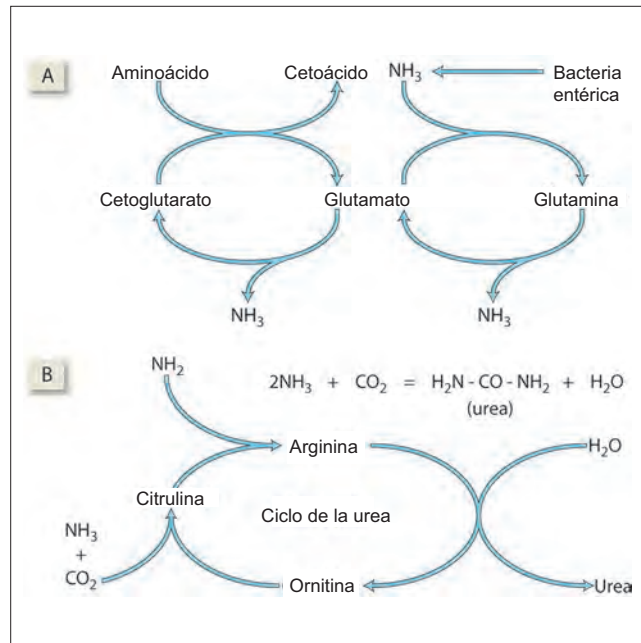


Figura 74.15. A) Catabolismo de aminoácidos y destoxicación de amoníaco. B) Ciclo de la urea.

mina. El glutamato se regenera más adelante cuando NH₃ se elimina de la glutamina para formar urea.

Resumen

- El Acetil CoA, el precursor para la vía común que produce energía, puede derivarse de la degradación de carbohidratos, grasas y, en menor grado, proteínas.
- El ciclo de Krebs es una fuente particularmente eficiente de ATP.
- La glucólisis, el catabolismo de la glucosa, es la fuente primaria de ATP para las células.
- La oxidación β de los ácidos grasos es una fuente importante de ATP.
- Las proteínas se degradan en aminoácidos, una fracción de éstos entra en vías productoras de energías (ATP), reutilizándose el resto en la síntesis de proteínas.

Aplicación del conocimiento

74.1 La Sra. Omayá se queja de fatiga desde que nació su bebé. ¿Cómo puede contribuir su glucosa sanguínea baja a dicho síntoma?

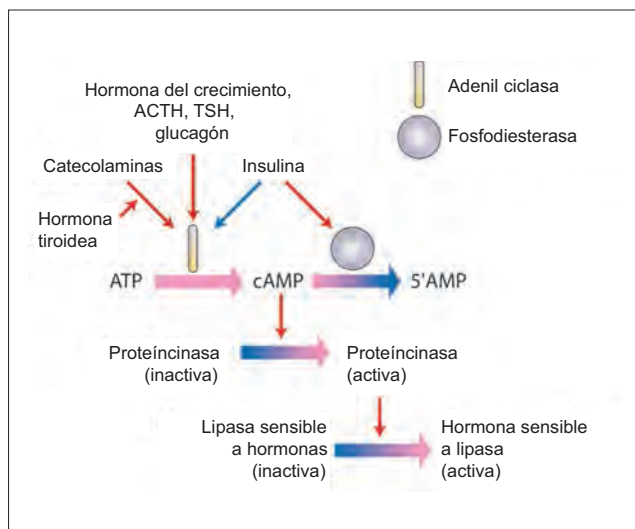


Figura 74.14. Activación de lipasa sensible a hormonas. Nótese los cambios indicados de estados inactivos (color rosa) a estados activos (azul). ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AMP, monofosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; AMPc, monofosfato cíclico de adenosina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

75 Mecanismo de acción hormonal

Las hormonas son mensajeros químicos que controlan las funciones celulares. Son secretadas en la circulación por glándulas endocrinas sin ductos y por tanto ejercen acciones diseminadas. Los sistemas endocrinos y sus hormonas participan en el control de muchas funciones y en la regulación de muchos aspectos del ambiente interno.

Modelos generales: comunicaciones y homeostasia

Los sistemas endocrinos son sistemas de procesamiento químico o de células humorales y, como se analizará más adelante, interactúan con el sistema nervioso. Este procesamiento de información es la característica esencial de todos los sistemas que mantienen la homeostasia.

Varias hormonas actúan de **forma paracrina** —ejercen sus efectos sobre las células diana colindantes, por ejemplo, el efecto de la gastrina en las células D que secretan somatostatina (véase figura 81-7) o el efecto de la testosterona sobre la espermatogénesis.

En ocasiones, una hormona actúa de **forma autocrina** —actúa sobre la célula de la que se secreta. El término **citocina** es un nombre general para proteínas pequeñas que actúan de forma paracrina o autocrina. Algunas citocinas también tienen efectos sistémicos. Por ejemplo, interleucina 1 (IL-1) e IL-3 producen fiebre. Las citocinas son secretadas sobre todo por linfocitos y macrófagos, pero también por células endoteliales, neuronas y células gliales.

Las funciones celulares también son controladas por neurotransmisores liberados por las neuronas. Los efectos neurales son más localizados y rápidos que los efectos hormonales. La distinción entre hormonas y neurotransmisores es, sin embargo, cada vez menos clara, como se hace evidente por los términos **neurohormona** y **neurosecreción** que son aplicables, por ejemplo, a las hormonas de la hipófisis posterior. Otro ejemplo es la colecistocinina, que es secretada por las células S en las glándulas mucosas y también por neuronas en el encéfalo.

Las hormonas controlan la actividad celular al modificar la actividad de las enzimas y por tanto el flujo de substratos dentro de la célula. Todas las hormonas actúan a través de receptores específicos presentes en las células diana sensibles a hormonas. Las hormonas se unen a sus receptores con alta especificidad y afinidad. Los receptores tienen dos dominios funcionales: un **dominio de reconocimiento** que une a la hormona y un **dominio de acoplamiento** que genera una señal que acopla el reconocimiento de la hormona a ciertas funciones intracelulares. Con base en su mecanismo de acción, las hormonas se han clasificado como se muestra en el cuadro 75-1. Las hormonas del grupo I son liposolubles y entran en la célula y núcleo, donde se unen a los receptores. Las hormonas del grupo II son hidrosolubles y se unen a receptores localizados en la membrana celular.

Hormonas del grupo I

Las hormonas del grupo I (esteroides/retinoides/hormonas tiroideas), se mencionan en el cuadro 75-1, son liposolubles y se difunden a través de la membrana celular. Dentro de la

célula, se unen a receptores intracelulares (en el citoplasma y núcleo) y afectan la expresión génica. Típicamente, los productos de la expresión génica estimulada son enzimas. Este mecanismo se ilustra en la figura 75-1.

Hay evidencia cada vez mayor de que por lo menos algunas hormonas del grupo I, después de unirse a receptores citoplásmicos, activan vías de señalización de segundo mensajero, produciendo lo que se denomina efectos no nucleares. Éstos ocurren más rápido que los efectos que resultan de la alteración de la expresión génica.

Hormonas del grupo II

Las hormonas del grupo II son hormonas peptídicas hidrosolubles que no pueden entrar a la célula. Actúan al unirse a los receptores en las membranas de la célula blanco e iniciar una cadena de reacciones dentro de la membrana celular y en el interior de la célula. Al hacerlo, activan una serie de mensajeros y enzimas. Dependiendo del tipo de segundo mensajero (la hormona en sí misma es el primer mensajero), las hormonas del grupo II se clasifican en cuatro subgrupos denominados IIA, IIB, IIC y IID (cuadros 75-1 y 75-2). Todas las hormonas del grupo II se unen a un receptor específico, una proteína G (proteína **dependiendo** de trifosfato de guanosa [GTP]). El complejo hormona-receptor activa entonces una enzima ubicada en la membrana, o en algunos casos, un canal iónico. Los sistemas de señalización de segundo mensajero se activan y algunas de las vías metabólicas de la célula se alteran (produciendo un efecto biológico) mediante cambios en la actividad de las enzimas involucradas. En la figura 75-2 se ilustran los componentes que constituyen este “equipo” de acción.

Los receptores hormonales son proteínas integrales presentes en la membrana celular (figura 75-3). Los receptores acoplados a las proteínas G tienen siete dominios que abarcan la membrana. La proteína G es un complejo de tres subunidades (α , β y γ) que están ancladas a la membrana plasmática. En ausencia de la hormona, una molécula inactiva de difosfato de guanosa (GDP) está unida a la subunidad α , que tiene actividad de GTPasa intrínseca. Cuando la hormona se une al receptor, el receptor pasa por un cambio conformacional y activa la proteína G. La activación de la proteína G se asocia con la restitución de la molécula GDP en su subunidad α por GTP. El intercambio GDP-GTP en la proteína G conduce a la separación de su subunidad α unida a GTP de sus subunidades β y γ . El complejo α -GTP se une a una enzima localizada en la membrana y la activa. La activación sólo se termina cuando GTP es dividido por la actividad GTPasa intrínseca de la subunidad α .

La enzima ubicada en la membrana puede ser adenilciclase, guanilciclase o fosfolipasa C. En lugar de una enzima activadora, puede haber un canal iónico ubicado en la membrana que se activa mediante fosforilación (figura 75-4). Esto permite el movimiento de iones a través de la membrana. El segundo mensajero puede ser monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), monofosfato cíclico de guanosa (cGMP) o diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP₃). Las hormonas del grupo IID no tienen una enzima separada ubicada en la membrana o un segundo mensajero. En lugar de ello, el receptor en sí mismo tiene la actividad enzimática para activar las enzimas blanco (cuadro 75-2).

Cuadro 75-1. Ejemplos de hormonas del grupo I y II

Localización (o función)	Grupo I	Grupo IIA	Grupo IIB	Grupo IIC	Grupo IID
Hipotalámica		Hormona liberadora de corticotropina (CRH)			
		Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)		Hormona liberadora de tiotropina (TRH)	
Hipófisis anterior		Hormona estimulante de la tiroides (TSH)			Hormona del crecimiento (GH)
		Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)			Prolactina
		Hormona estimulante de melanocitos (MSH)			
		Hormona foliculostimulante (FSH)			
		Hormona luteinizante (LH)			
Hipófisis posterior		Hormona antidiurética (ADH)		Oxitocina	
Tiroides	Hormona tiroidea (TH)				
Regulación del calcio	Dihidrocolecalciferol (DHCC)	Hormona paratiroidea (PTH)			
		Calcitonina			
Corteza suprarrenal	Cortisol				
	Aldosterona				
Médula suprarrenal		Adrenalina (mediante receptores α_2)		Adrenalina (mediante receptores α_1)	
Páncreas		Glucagón			Insulina
	Somatostatina				
Reproductiva (gónadas)	Estrógeno				
	Progesterona				
	Testosterona				
Placenta		Gonadotropina coriónica humana (hCG)			Somatotropina coriónica humana (hCS)
Vías gastrointestinales		Secretina		Gastrina	
				Colecistocinina (CCK)	Insulina
Otros	Ácido retinoico		Proteína natriurética auricular (PNA)	Acetilcolina	Eritropoyetina
	Angiotensina II		Óxido nítrico (NO)		Factor de crecimiento tipo insulina (IGF)

Abreviaturas: CRH, hormona liberadora de corticotropina humana; TRH, hormona liberadora de tiotropina; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; TSH, hormona estimulante de la tiroides; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; MSH, hormona estimulante de los melanocitos; FSH, hormona foliculostimulante; LH, hormona luteinizante; hCG, gonadotropina coriónica humana; hCS, somatotropina coriónica humana; GH, hormona del crecimiento; IGF, factor del crecimiento tipo insulina; TH, hormona tiroidea; ADH, hormona antidiurética; PTH, hormona paratiroidea; DHCC, dehidrocolecalciferol; CCK, colecistocinina; PNA, péptido natriurético auricular; NO, óxido nítrico.

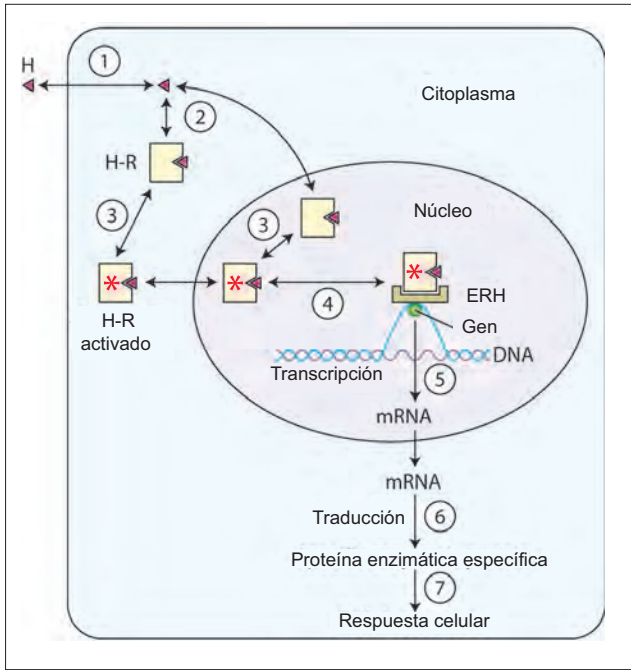


Figura 75-1. Mecanismo de acción hormonal del grupo I. La hormona (H) se difunde a través de la membrana plasmática (1) y se une a su proteína receptora específica (R) (2), ya sea en el citoplasma o núcleo, para formar el complejo receptor de hormonas (H-R). La unión provoca un cambio conformacional en el receptor, que ahora se activa (3). El complejo H-R activado se une a regiones reguladoras específicas del ácido desoxirribonucleico (DNA, por sus siglas en inglés) llamadas elemento de respuesta hormonal (ERH) (4). Esta unión facilita la transcripción del gen o genes adyacentes mediante polimerasa de ácido ribonucleico (NRA), con lo que aumenta la velocidad con la que se forma el RNA mensajero (mRNA) (5). La proteína recién sintetizada (6), por lo general una enzima, induce la respuesta celular (7).

Las enzimas efectoras son sobre todo los diferentes tipos de cinasas (p. ej., proteínacina dependiente de cAMP, proteínacina dependiente de cGMP y proteínacina C, etc.) que activa varias enzimas proteínicas al fosforilarlas. Así, la glucogenólisis y **glucogénesis** se regulan al controlar la actividad del glucógeno sintetasa (véase figura 74-9) y la lipólisis se regula al controlar la actividad de la lipasa sensible a hormonas (véase figura 74-14).

Hormonas del grupo IIA

El segundo mensajero para las hormonas del grupo IIA (figura 75-5a) es el AMP cíclico y la enzima que cataliza su formación es la adeniliclasa. La proteínacina participante se llama proteínacina dependiente de cAMP. La proteína G puede estimular o inhibir la adeniliclasa y su proteína G estimuladora (G_s) o proteína G inhibitoria (G_i), denominada de forma correspondiente según su acción. Las acciones de G_s y G_i se pueden atribuir a sus fracciones α_s y α_i , de manera respectiva. α_s y α_i tienen otras acciones además de su efecto sobre la adeniliclasa. Por ejemplo, α_i estimula los canales e inhibe los canales de Ca^{2+} , en tanto que α_s hace lo opuesto. La activación de la proteínacina cAMP por las hormonas del grupo IIA se muestran en la figura 75-5A.

El cAMP es hidrolizado a 5'AMP por la enzima fosfodiesterasa. Los inhibidores de la fosfodiesterasa como los derivados de xantina metilada (cafeína) aumentan el

cAMP intracelular y por tanto prolongan la acción de algunas hormonas. En las células epiteliales intestinales, la toxina del cólera inactiva de forma irreversible la actividad de α_s GTPasa de G_s . La adeniliclasa por tanto permanece en un estado de activación perpetuo. Esto resulta en la formación continua de cAMP. El cAMP activa la proteínacina y fosforila varias proteínas de transporte de membranas, lo que resulta en el transporte activo de electrolitos a la luz intestinal. El agua sigue de forma pasiva, provocando diarrea que pone en riesgo la vida.

Hormona del grupo IIB

En las hormonas del grupo IIB (figura 75-5B), el GMP cíclico actúa como un segundo mensajero y la enzima que cataliza su formación es la guaniliclasa. Esta última tiene dos isómeros, uno está presente en la membrana como una proteína integral. El otro está presente en el citosol. La membrana isoenzima de guaniliclasa es activada por la hormona péptido natriurético auricular (PNA). La guaniliclasa citosólica es activada por el óxido nítrico (NO).

El cGMP activa la proteínacina dependiente de cGMP (también llamada proteínacina G). La cinasa fosforila la cadena ligera de miosina del músculo liso, con lo que provoca su relajación. Así, el PNA actúa al relajar las arteriolas aferentes y células mesangiales. El NO media la acción **hipotensa** del nitroprusiato. Los inhibidores del cGMP fosfodiesterasa como el sildenafil aumenta y prolonga estas respuestas.

Hormonas del grupo IIC

Los segundos mensajeros en las hormonas del grupo IIC (figura 75-6A) son diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3), que se producen a partir de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP_2) mediante la acción de fosfolipasa C (PLC). El PIP_2 es un fosfolípido de membrana. El DAG activa la enzima proteínacina C. El IP_3 actúa sobre el retículo endoplásmico, liberando calcio (Ca^{2+}) de él. El aumento en el Ca^{2+} citosólico activa la proteínacina dependiente de calmodulina. Las proteínacinas fosforilan proteínas enzimáticas en sus formas fisiológicamente activas y de este modo median las acciones hormonales.

Cuadro 75-2 Clasificación de las hormonas

Clase	Enzima ubicada en lamembrana	Segundo mensajero	Cinasa
IIA	Adeniliclasa	cAMP	Proteína cinasa dependiente de cAMP
IIB	Guaniliclasa	cGMP	Proteína cinasa dependiente de cGMP
IIC	Fosfolipasa C	DAG e IP_3	Proteína cinasa C, proteína cinasa dependiente de calmodulina
IID	-	-	Serina o treonina cinasa (presente como parte del receptor)

Abreviaciones: cAMP, monofosfato cíclico de adenosina; cGMP, monofosfato cíclico de guanosina; DAG, diacilglicerol; IP_3 , inositol-1,4,5-trifosfato.

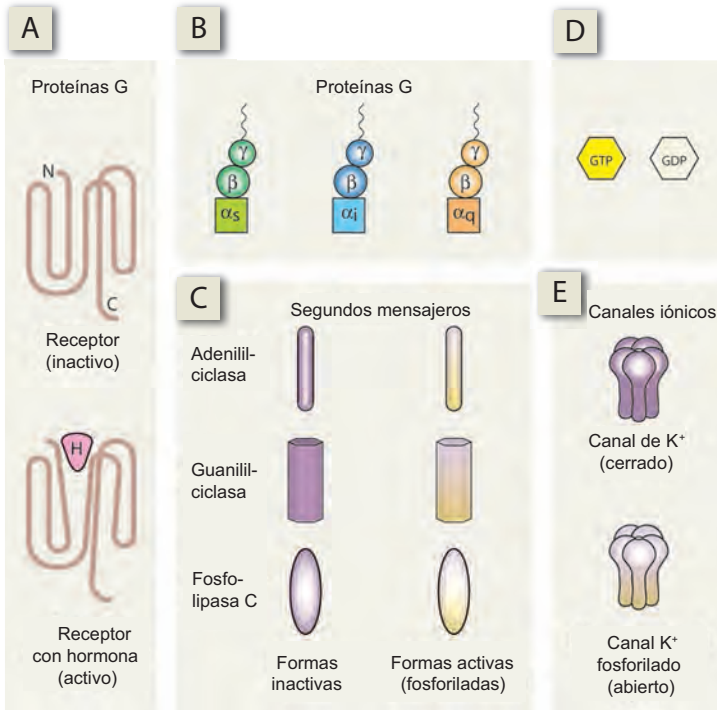


Figura 75-2. El "equipo" de acción hormonal. Las formas y colores que aquí se utilizan son iguales en todas las figuras de este capítulo. A) Cuando un receptor (una proteína que abarca la membrana con una terminal N fuera de la célula y una terminal C dentro de ella) une una molécula de la hormona, pasa por un cambio conformacional que lo "activa". B) Las proteínas G son trímeros con subunidades γ y β idénticas y tres posibles unidades α diferentes. C) Tres moléculas de segundo mensajero que pueden ser activadas o inactivadas. D) Trifosfato de guanosina (GTP) y difosfato de guanosina (GDP). E) Fosforilar un canal K lo activa o abre.

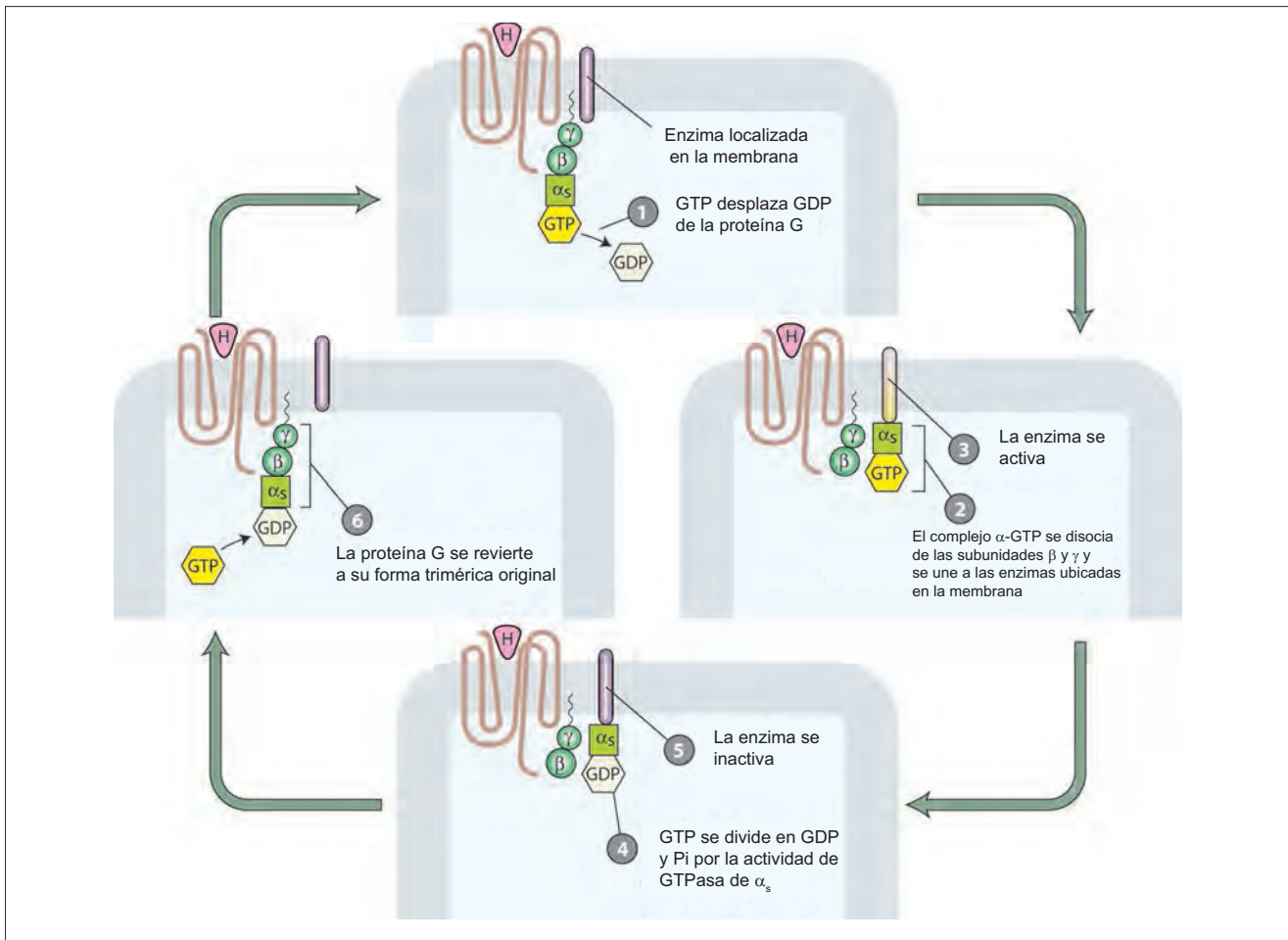


Figura 75-3. Activación de enzimas de señalización localizadas en la membrana por hormonas del grupo II.

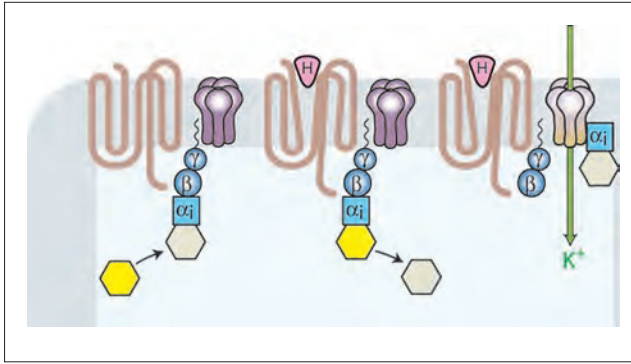


Figura 75-4. Abertura (activación) de los canales de potasio por G_i .

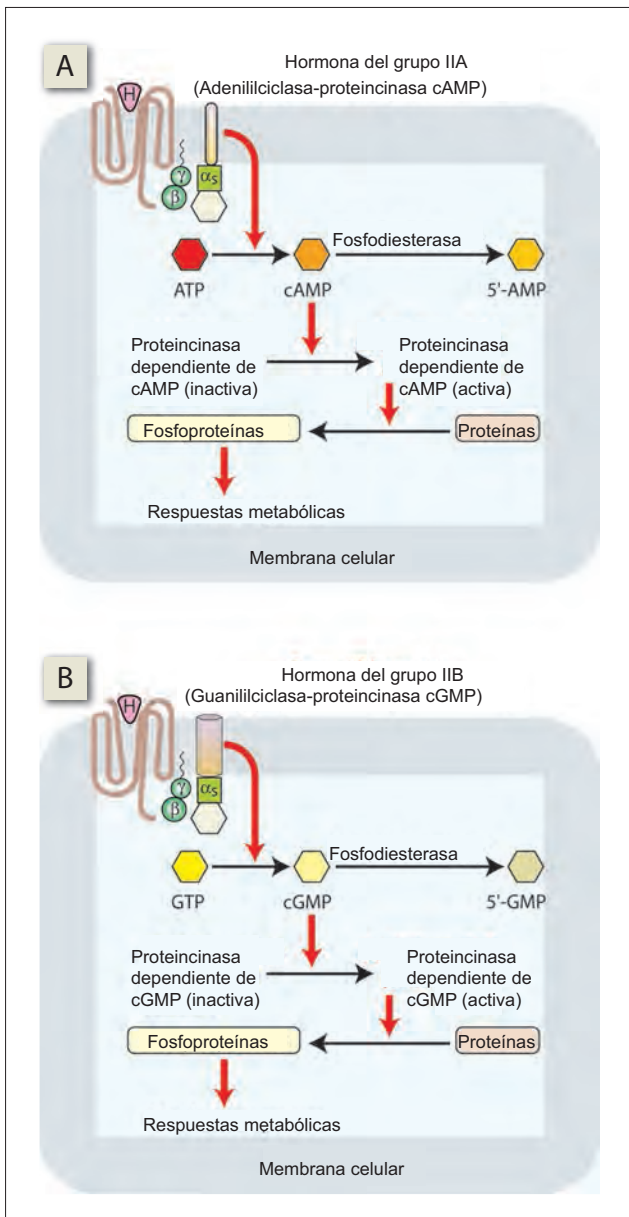


Figura 75-5. **A)** Mecanismo de una hormona del grupo IIA que activa G_s . La activación de G_s resulta en la formación de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) como el segundo mensajero. El cAMP, a su vez, activa un tipo específico de proteína quinasa. **B)** Mecanismo de acción de las hormonas del grupo IIB. El segundo mensajero es monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). ATP, trifosfato de adenosina; GTP, trifosfato de guanosina.

Hormonas del grupo IID

Estas hormonas (insulina, hormona del crecimiento, prolactina y factor de crecimiento tipo insulina) actúan a través de una cascada de proteínas (figura 75-6B). Los receptores para estas hormonas tienen actividad intrínseca de tirosina quinasa. El receptor de insulina consiste de dos cadenas α ubicadas en la superficie externa de la membrana plasmática y dos cadenas β que abarcan la totalidad del espesor de la membrana y sobresalen hacia el citosol. Las cadenas α contienen el dominio de

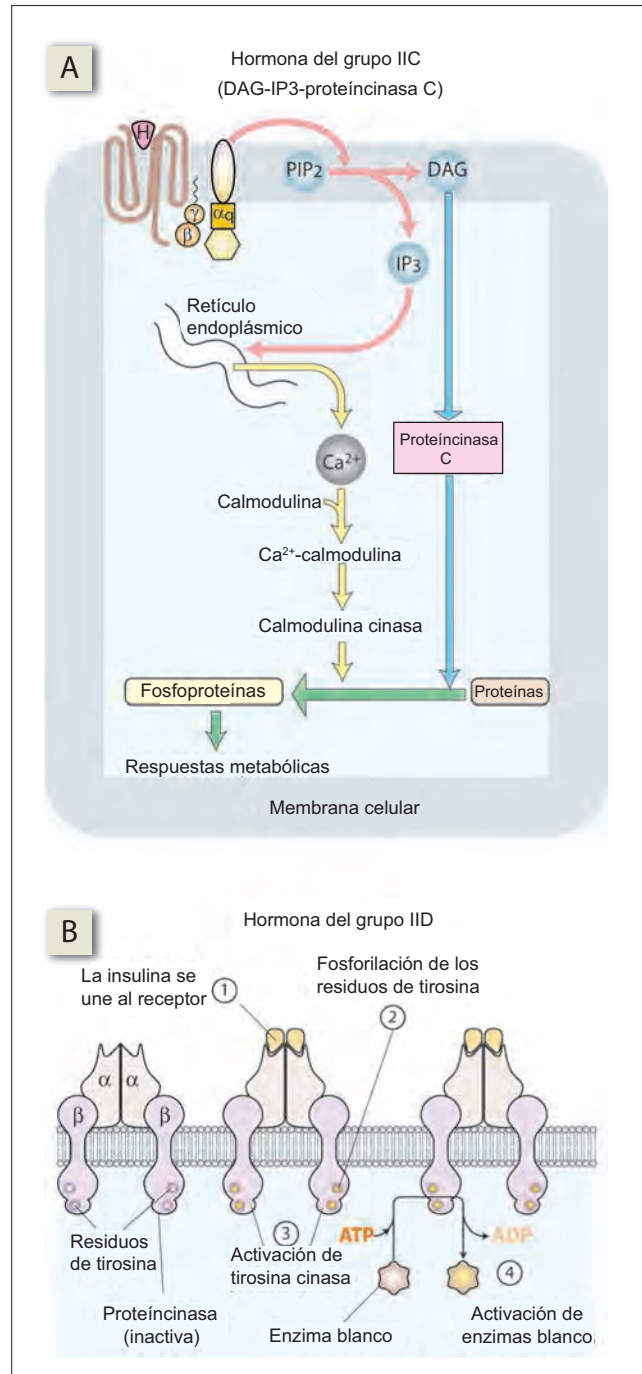


Figura 75-6. **A)** Mecanismo de las hormonas IIC. Nótese que la hormona produce dos segundos mensajeros, diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃), que activa la proteína quinasa C y a la calmodulina quinasa, respectivamente. **B)** Mecanismo de las hormonas del grupo ID. Nótese que la enzima proteína quinasa forma una parte de la molécula del receptor. ATP, trifosfato de adenosina; ADP, difosfato de adenosina.

unión a insulina y las cadenas β tienen el dominio tirosina cinasa. La unión de insulina a la cadena α activa la tirosina cinasa de las cadenas β . La tirosina cinasa se autofosforila a sí misma en sus residuos de tirosina en la cadena. La cadena β fosforilada adquiere una propiedad enzimática y activa una segunda proteín-cinasa. A la larga, la fosforilación de los residuos de serina o treonina altera la actividad de las enzimas que es crucial a ciertas funciones celulares.

Receptores hormonales en las células

Cada célula tiene muchos receptores que permiten que responda a una gran cantidad de hormonas diferentes. Así, las hormonas pueden provocar gran cantidad de respuestas biológicas distintas en cualquier célula. Aún más, las hormonas interactúan entre sí en una variedad de formas. Dos hormonas pueden inhibir sus acciones respectivas; es decir, pueden actuar de forma antagonista. Dos hormonas diferentes pueden actuar de forma sinérgica, con la magnitud de la respuesta obtenida por las dos hormonas presentes de forma simultánea siendo mayor de lo que sería la suma de sus respuestas separadas.

En el caso de las hormonas cuyas respuestas biológicas se oponen entre sí, ambas hormonas actúan a través de la misma serie de vías metabólicas. Por ejemplo, tanto la insulina como el glucagón afectan la concentración de glucosa sanguínea por su acción sobre las células musculares. La insulina promueve la conversión de glucosa en glucógeno al tiempo que inhibe la degradación de glucógeno en glucosa. El glucagón tiene exactamente los efectos opuestos: promueve la glucogenólisis e inhibe la glucogénesis. Cuando más de una hormona actúa en una vía metabólica, es esencial entender en qué lugar ocurre el equilibrio de los efectos.

Resumen

- Todas las hormonas deben unirse a un receptor específico en o encima de una célula para que la célula responda.
- Todas las hormonas alteran la función de la célula blanco al cambiar la actividad de las enzimas, alterar el estado de los canales de membrana o ambos.
- Las hormonas del grupo I son liposolubles y se unen a receptores intracelulares (en algunos casos, intranucleares) y alteran la expresión génica (la producción de enzimas).
- Las hormonas del grupo II (todos los subtipos) unen los receptores en la membrana celular y activan una cascada de efectos que resultan en una actividad enzimática alterada. Se emplean varios sistemas de señalización intracelular.

Aplicación del conocimiento

75.1. La Sra. Omayra tiene una concentración muy baja de hormona tiroidea (T_4). ¿Cómo ejerce sus efectos la hormona tiroidea disponible sobre las células blanco?

75.2. La hipófisis anterior de la Sra. Omayra parece ser normal, lo cual quiere decir que tiene concentraciones adecuadas de hormona antidiurética (ADH). ¿Cuáles son las células blanco para la ADH y cómo afecta la función de ésta?

76 Hormonas hipotalámicas e hipofisarias

Hormonas hipotalámicas

Una importante función del sistema endocrino es mantener la homeostasia del ambiente interno, lo que explica por qué gran parte del sistema endocrino está bajo el control del hipotálamo, la parte del encéfalo que controla las funciones viscerales del cuerpo.

El control hipotalámico de la liberación de hormonas (figura 76-1) incluye la vía más larga en el caso de la secreción de insulina por los islotes pancreáticos (nótese que este control neural de la liberación de insulina **no** es el controlador primario de la secreción de insulina; véase capítulo 81). Los islotes están inervados por las fibras autónomas posganglionares que están bajo control hipotalámico. La vía de control hipotalámico es más corta para la médula suprarrenal, que está inervada por las neuronas simpáticas preganglionares. La vía de control hipotalámico es más corta aún para la hipófisis anterior en que los axones de las neuronas hipotalámicas llegan directamente a la hipófisis posterior y secretan las hormonas (oxitocina y hormona antidiurética [ADH]). La vía de control más corta está representada por

el control hipotalámico de la hipófisis anterior en que las neuronas hipotalámicas no envían a los axones muy lejos, sino que simplemente liberan sus secreciones (hormonas liberadoras) hacia el torrente sanguíneo.

Modelos generales: comunicaciones

El sistema hipotalámico-hipofisario es el sitio de integración entre los sistemas de procesamiento de información neural y hormonal. Los mecanismos implicados, que se analizarán más adelante, son ejemplos de comunicaciones célula a célula.

Hay dos hechos que son obvios de los ejemplos anteriores. Primero, entre más largo sea el brazo de control, más localizado es el dominio del control; y segundo, la diferencia entre un neurotransmisor y una neurosecreción radica en la extensión de su efecto. Aunque ambos son secretados por una neurona, el efecto de un neurotransmisor está localizado en la membrana postsináptica, en tanto que el de una neurosecreción es más diseminado. Las neurosecreciones son sobre todo péptidos, excepto por la dopamina, que controla la secreción de prolactina (véase capítulo 88).

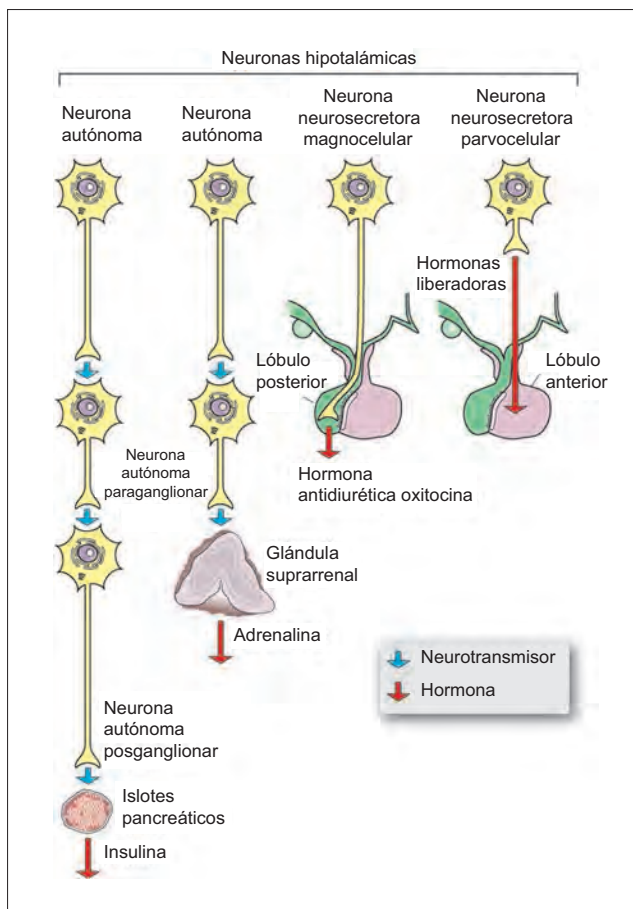


Figura 76-1. “Longitud” de las vías de control hipotalámico. La vía es más larga para el control de la secreción de insulina (nótese que la secreción de insulina está estimulada de forma más significativa por los incrementos en la glucosa sanguínea) y más corta para las hormonas hipofisarias anteriores.

Sistemas magnocelulares y parvocelulares

El sistema neurosecretor magnocelular se refiere a las neuronas neurosecretoras de los núcleos supraóptico y paraventricular, que elaboran las neurohormonas ADH y oxitocina y las liberan de sus terminales axónicas.

El sistema neurosecretor parvocelular se refiere a las neuronas neurosecretoras que se originan en el núcleo arqueado y terminan directamente en los capilares en la eminencia mediana. Estas neuronas secretan las hormonas hipofisiotrópicas (hormonas liberadoras o inhibidoras), que alcanzan la hipófisis anterior a través del sistema portal hipotalámico-hipofisario y estimulan o inhiben su secreción hormonal. Algunos ejemplos de hormonas hipofisiotrópicas son la hormona liberadora de somatotropina (SRH), hormona inhibidora de prolactina (PIH, que es la dopamina), hormona liberadora de tirotropina (TRH), hormona liberadora de corticotropina (CRH) y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Estas hormonas hipofisiotrópicas se analizan por separado con las hormonas que controlan.

Eje hipotalámico-hipofisario | La actividad secretora del lóbulo anterior de la hipófisis está controlada por hormonas hipotalámicas que llegan a la hipófisis a través del sistema portal hipotalámico-hipofisario. Bajo la influencia de las hormonas liberadoras del hipotálamo, el lóbulo anterior de la hipófisis libera una serie de hormonas denominadas **hormonas hipofisiotrópicas**, que aumentan la actividad secretora de las glándulas blanco, como la glándula tiroides, corteza suprarrenal y gónadas. Las hormonas producidas por los órganos endocrinos blanco inhiben el hipotálamo e hipófisis, lo que causa una disminución en la secreción de sus hormonas trópicas. Esto se llama **control de retroalimentación negativa** y es un importante mecanismo que

regula la síntesis y secreción hormonal (Figura 76-2). Muchas hormonas (hormona paratiroidea, calcitonina, insulina y glucagón) no están bajo control hipotalámico-hipofisario, pero tienen su propio mecanismo regulatorio.

El control de retroalimentación negativa ocurre de tres formas. En el **asa larga de retroalimentación**, las hormonas del órgano blanco (o los sustratos producidos a través de su acción) inhiben tanto el hipotálamo y lóbulo anterior de la hipófisis. El **asa corta de retroalimentación** es una retroalimentación negativa ejercida por las hormonas tróficas de la hipófisis anterior sobre el hipotálamo, disminuyendo su secreción de hormonas hipofisiotrópicas. En el **asa ultracorta de retroalimentación**, las hormonas hipofisiotrópicas inhiben sus propias secreciones.

Glándula hipófisis

La glándula hipófisis (figura 76-3) yace en una cavidad rodeada por hueso, la silla turca del hueso esfenoides en la base del cráneo, y está asociada de cerca con el hipotálamo del encéfalo. El tallo infundibular (tallo neural) del lóbulo posterior surge en la eminencia mediana del hipotálamo.

La hipófisis se origina en la vida embrionaria temprana de dos fuentes. La **adenohipófisis** (lóbulo anterior de la hipófisis o hipófisis anterior) está formada por una evaginación orientada hacia arriba de la bolsa de Rathke (ectodermo) y crece en sentido dorsal hacia el infundíbulo, donde encuentra a la **neurohipófisis** (lóbulo posterior de la hipófisis o hipófisis posterior), que se deriva de una evaginación orientada hacia abajo del proceso infundibular del diencéfalo. Por tanto, la hipófisis posterior, representa una extensión del encéfalo.

Sistema portal hipotalámico-hipofisario | La adenohipófisis recibe 90% de su suministro de sangre de las venas portales largas y el resto (10%) de las venas portales cortas

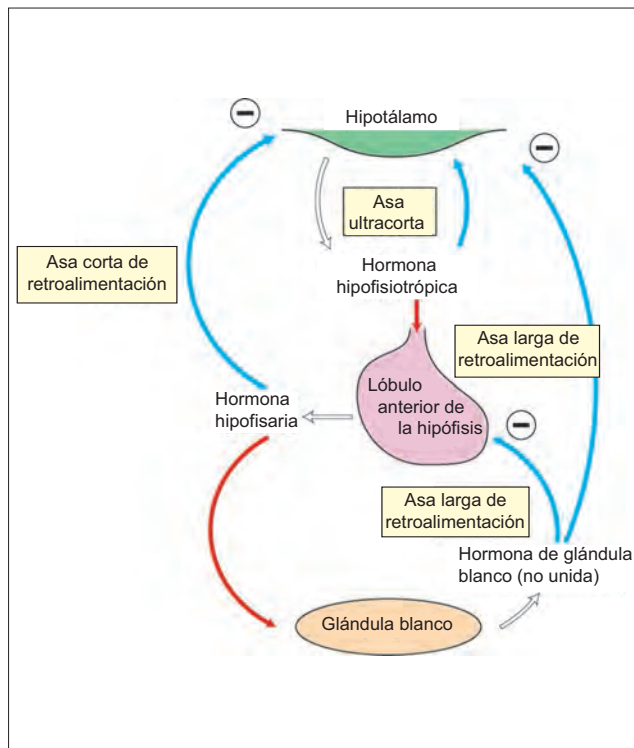


Figura 76-2. Control hipotalámico-hipofisario de una glándula blanco. Se incluyen varias vías de retroalimentación negativa (en azul) en el sistema de control.

(figura 76-3B). Las **venas portales largas** drenan el lecho capilar de la arteria hipofisaria superior, que está ubicada en la eminencia mediana y tallo infundibular. Este sistema portal hipotalámico-hipofisario es importante para el transporte de las hormonas hipofisiotrópicas del hipotálamo a la hipófisis. La **vena portal corta** drena el lecho capilar de la arteria hipofisaria inferior, que se ubica en la neurohipófisis.

Hipófisis anterior (adenohipófisis)

La hipófisis anterior tiene tres partes (figuras 76-3 y 76-4). El **lóbulo distal** representa la masa del lóbulo anterior en los humanos y es la fuente de hormonas hipofisarias tróficas. El **lóbulo tuberal** rodea al tallo infundibular. No secreta ninguna hormona. Entre estas dos está el lóbulo intermedio, que es prácticamente inexistente en los humanos.

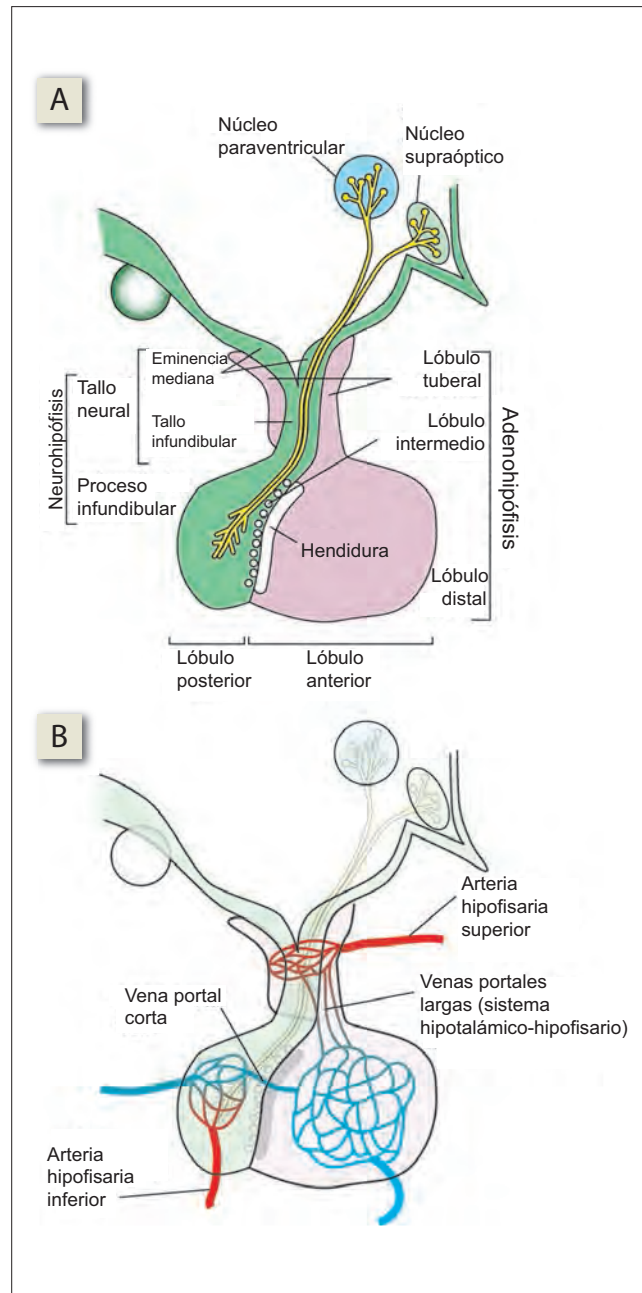


Figura 76-3. A) Partes de la glándula hipofisaria. También se muestran las conexiones de la hipófisis posterior con el núcleo hipotalámico. B) Sistema portal hipotalámico-hipofisario.

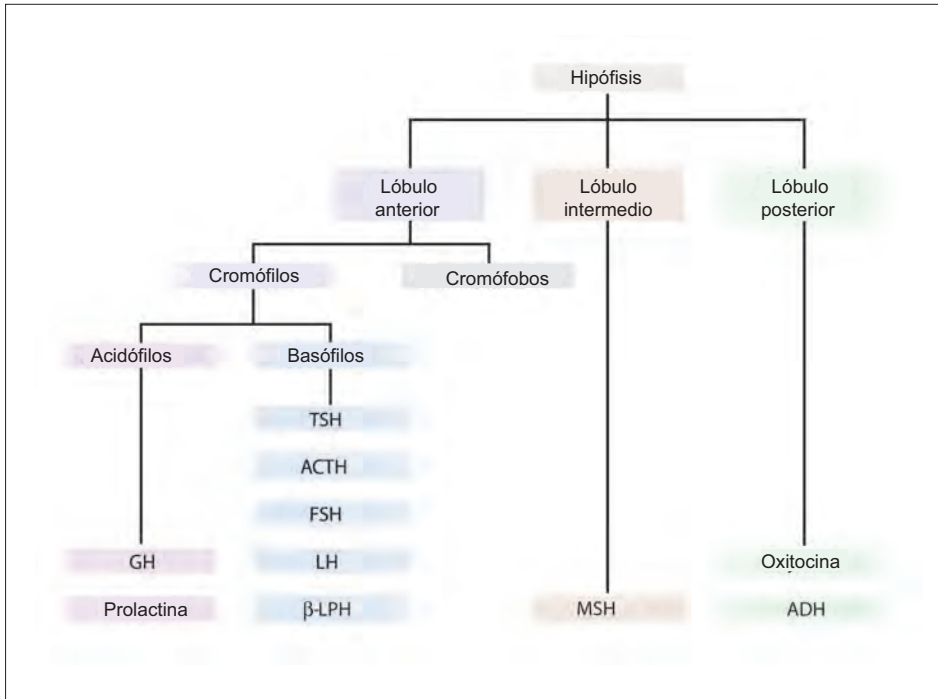


Figura 76-4. Hormonas secretadas por los lóbulos anterior, intermedio y posterior de la hipófisis. GH, hormona del crecimiento; TSH, hormona estimulante de la tiroides; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; FSH, hormona foliculostimulante; LH, hormona luteinizante; LPH-β, hormona lipotrófica beta; MSH, hormona estimulante de los melanocitos; ADH, hormona antidiurética.

El lóbulo distal del lóbulo anterior contiene dos tipos de células: los cromófobos y cromófilos. Los **cromófobos** no tienen ninguna importancia fisiológica. Los **cromófilos** existen en dos formas: los acidófilos (80%) y basófilos (20%). Los **acidófilos** secretan prolactina y hormona del crecimiento (GH). Los acidófilos secretores de GH se denominan somatotropos y los acidófilos secretores de prolactina se llaman mamotropos. Ciertos acidófilos secretan tanto GH como prolactina. Estas células se nombran somatomamotropos.

Los **basófilos** secretan hormonas tróficas que estimulan a otras glándulas endocrinas, es decir, hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona luteinizante (LH), hormona foliculostimulante (FSH) y hormona lipotrófica β (β-LPH).

La GH se analiza más adelante. Las otras hormonas tróficas (TSH, ACTH, LH y FSH) se analizan en capítulos posteriores de esta sección.

Lóbulo intermedio de la hipófisis

El lóbulo intermedio de la hipófisis secreta hormona estimulante de los melanocitos (MSH), una hormona peptídica que es estructuralmente similar a ACTH. Tanto MSH como ACTH se derivan de una molécula mayor llamada proopiomelanocortina (POMC). La MSH, ACTH y otros derivados de POMC (figura 76-5) tienen acciones similares: aumentan la pigmentación cutánea (debido a una mayor síntesis de melanina), estimulan la producción de glucocorticoides suprarrenales y reducen el consumo de alimentos.

La melanina es el pigmento que da color a la piel y pelo. Los organelos que contienen melanina se conocen como melanosomas, que están presentes en las células melanocitos. Estos últimos son diferentes de los melanóforos presentes en peces, reptiles y anfibios. Los melanóforos pueden cambiar rápidamente de color a través de una redistribución de sus gránulos coloreados y refráctiles que está controlada por MSH. Los melanocitos no pueden cambiar de color con rapidez; por tanto, la función de MSH en humanos permanece como un enigma.

El **albinismo** es un trastorno congénito en el que hay una incapacidad genética para sintetizar melanina. En el **piebaldismo** hay una despigmentación en parches de la piel debido a una migración deficiente de los precursores de células pigmentadas de la cresta neural durante el desarrollo embrionario. Este trastorno es congénito e incluso el patrón de despigmentación es hereditario. En el **vitiligo**, la despigmentación en parche se desarrolla después del nacimiento y es progresiva.

Hipófisis posterior (neurohipófisis)

La hipófisis posterior (figuras 76.1 y 76-3) está formada de neuronas neurosecretoras que se originan del sistema neurosecretor magnocelular del hipotálamo. Estas fibras nerviosas sin mielina surgen de los núcleos supraóptico y paraven-

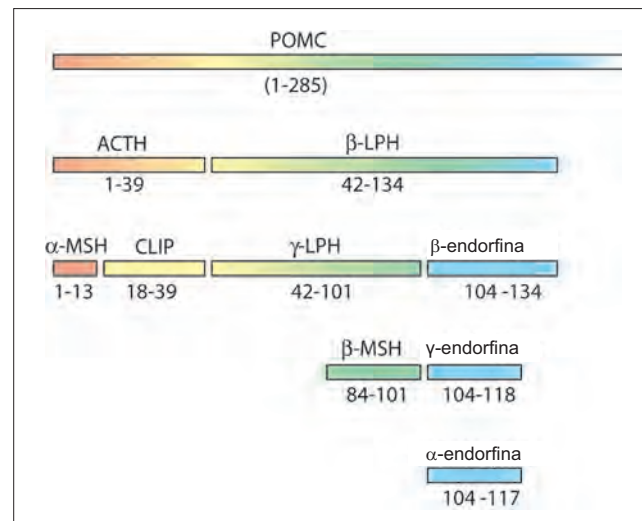


Figura 76-5. Formación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y hormona estimulante de los melanocitos β (β-MSH) de proopiomelanocortina (POMC). LPH, hormona lipotrófica.

tricular y descienden a través del infundíbulo para terminar en el lóbulo posterior. La oxitocina y ADH que se liberan del lóbulo posterior hacia la circulación son neurosecreciones de estas fibras nerviosas. La hipófisis posterior no tiene células secretoras propias.

Hormona del crecimiento

La GH también se conoce como somatotropina. Es un polipéptido sintetizado y secretado por somatotropos, que son una subpoblación de los acidófilos presentes en la adenohipófisis. La GH se almacena en grandes cantidades en la hipófisis y se secreta de forma episódica a intervalos de 2 horas. Alrededor de la mitad de la GH plasmática está unida a una proteína de unión a GH.

Control de la secreción de hormona del crecimiento

La secreción de GH está controlada por dos hormonas hipotalámicas: hormona liberadora de somatotropina (SRH) que incrementa la secreción de GH; y somatostatina, que disminuye la secreción de GH. La GH ejerce una retroalimentación negativa (asa corta) sobre la secreción de SRH. Asimismo, SRH inhibe su propia liberación mediante un asa de retroalimentación ultracorta (figura 76-6).

La GH aumenta la síntesis de somatomedina en el hígado. La somatomedina reduce la secreción de GH al inhibir la secreción de SRH (retroalimentación negativa de asa larga) y estimula la secreción de somatostatina.

La secreción de GH aumenta en la hipoglucemia o cuando la hipoglucemia es inminente, como en el ayuno, y disminuye en la obesidad. También aumenta en situa-

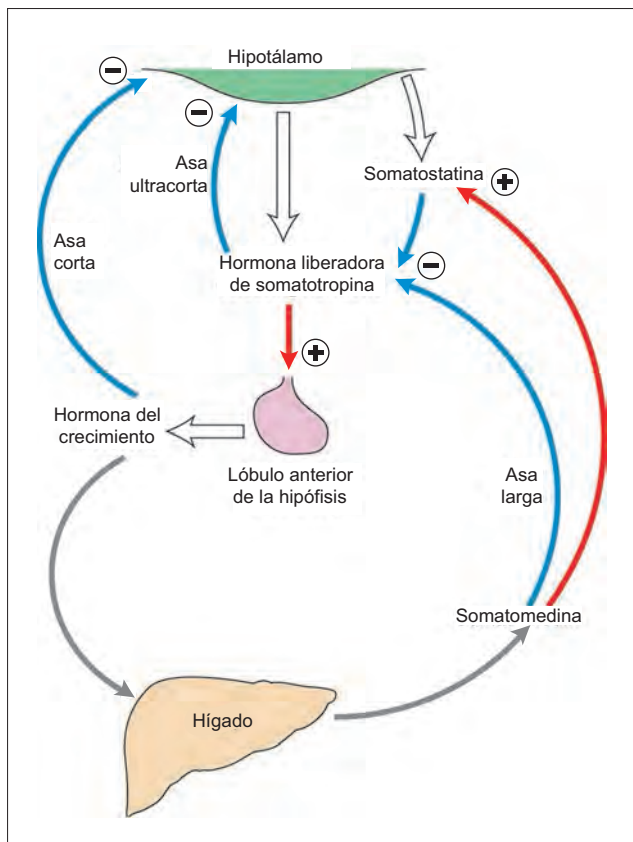


Figura 76-6. Control de retroalimentación negativa (en azul) de la secreción de GH. La GH tiene muchos efectos sobre el metabolismo celular. El efecto de la GH sobre el proceso de crecimiento en realidad es mediado por somatomedina.

ciones de estrés, como fiebre o traumas emocionales. La relevancia fisiológica de esto se explica más adelante. Sin embargo, hay otros estímulos para la secreción de GH, cuya relevancia fisiológica se desconoce. Por ejemplo, la secreción de GH aumenta durante el sueño profundo y disminuye durante el sueño de movimiento ocular rápido (MOR). Los agonistas de dopamina como bromocriptina estimulan la secreción de GH y se han utilizado en el tratamiento de deficiencia de GH. Ciertos aminoácidos, como arginina y lisina, también incrementan la secreción de GH. Los estrógenos aumentan, pero la progesterona disminuye la secreción de GH, lo que explica por qué se observa una declinación en la secreción de GH al final del embarazo. Los glucocorticoides disminuyen la secreción de GH, pero sus efectos predominantes se refieren a la interferencia con las acciones metabólicas de la GH.

Efectos fisiológicos de la hormona del crecimiento

Crecimiento esquelético | El efecto de la GH sobre el crecimiento esquelético está mediado por somatomedinas, una familia de polipéptidos también conocidos como factores de crecimiento tipo insulina (IGF). Se sintetizan en el hígado y hueso. La acción promotora del crecimiento de las somatomedinas se ve apoyado por sus acciones similares a la insulina (véase más adelante).

La somatomedina (cuya liberación es estimulada por la GH), estimula la proliferación de condrocitos y osteocitos que resulta en un mayor depósito de cartílago y mayor osificación del cartílago recién formado. Antes del cierre de las placas epifisarias, el aumento en la condrogénesis excede su osificación, lo que resulta en el ensanchamiento de la placa epifisaria cartilaginosa. Los huesos crecen más largos, lo que resulta en un aumento rápido de la estatura. Después del cierre epifisario, no ocurre condrogénesis; sólo ocurre depósito de hueso subperióstico debido a la mayor actividad de los osteocitos. Así, no hay un aumento en la longitud del hueso, pero el engrosamiento del hueso continúa mediante depósito de hueso subperióstico. La actividad osteocítica, como se explica en el capítulo 78, se asocia tanto con depósito como con resorción de hueso y, por tanto se asocia con una mayor excreción urinaria de hidroxiprolina. Es este crecimiento el que explica los cambios que se aprecian en la acromegalia (véase más adelante). La GH promueve la reabsorción renal de calcio (Ca^{2+}) y de fosfato (PO_4^{3-}), que son importantes para el crecimiento óseo.

Metabolismo de proteínas | La GH tiene sobre todo efectos anabólicos sobre el músculo esquelético y cardíaco donde promueve el transporte de aminoácidos hacia las células y aumenta la síntesis de proteínas. La GH causa un equilibrio de nitrógeno positivo que promueve el anabolismo y reduce la concentración plasmática y la excreción urinaria de productos nitrogenados del catabolismo de proteínas, como aminoácidos y urea. La GH también promueve la reabsorción renal de Na^+ , K^+ y Cl^- .

Metabolismo de los carbohidratos y grasas | Los efectos de la GH sobre el metabolismo de los carbohidratos y grasas se ven complicados por el hecho de aunque la GH en sí misma tiene efectos antiinsulínicos, las somatomedinas que produce tiene efectos similares a la insulina.

El efecto antiinsulínico de la GH es sobre todo su efecto lipolítico sobre los tejidos adiposos, lo que resulta en la movilización de grandes cantidades de ácidos grasos libres (AGL) y glicerol. Los AGL se oxidan en acetil CoA. Hay supresión de la glucólisis y estimulación de la gluconeogé-

nesis, lo que convierte a grandes cantidades de acetil CoA en glucosa, la cual se acumula a nivel intracelular. Los excesos de acetil CoA se convierten en cuerpos cetónicos. La totalidad de la secuencia tarda cerca de 2 horas en manifestarse. Las grandes cantidades de glucosa que se forman mediante gluconeogénesis y la inhibición de glucólisis conducen a hiperglucemia, la cual se ha llamado **hiperglucemia hipofisaria** para diferenciarla de la hiperglucemia diabética. Sin embargo, a la larga, la hiperglucemia hipofisaria estimula la secreción excesiva de insulina del páncreas, lo que conduce a agotamiento de células B y diabetes mellitus franca.

Los efectos insulinoideos de la GH son atribuibles a la formación de somatomedinas y se producen de manera relativamente más rápida, en unos 30 min. Las somatomedinas se unen a receptores de insulina e inducen la mayoría de los efectos metabólicos de la insulina, aunque en menor grado.

Una complicación adicional de los efectos metabólicos de la GH es el que la inducción de somatomedinas por la GH requiere de una concentración elevada de insulina junto con los nutrientes adecuados. Cuando la concentración de insulina es elevada, la concentración de GH es baja, pero la cantidad de **somatomedina** que se forma a partir de ella aumenta. Así, en un **estado bien alimentado**, cuando la concentración de insulina es elevada, la concentración de somatomedina también es elevada y provoca un mayor crecimiento. A la inversa, en un **estado de ayuno**, la concentración baja de insulina reduce la formación de somatomedina; por tanto, el crecimiento se suprime, en tanto que las concentraciones elevadas de GH previenen la hipoglucemia. En la diabetes mellitus, la menor formación de somatomedina retrasa el crecimiento y la concentración elevada de GH agrava la diabetes a través de sus efectos metabólicos antiinsulínicos.

Modelos generales: energía

La GH es un buen ejemplo de los mecanismos que utilizan las hormonas para regular y controlar las funciones fisiológicas; la GH puede desencadenar muchos cambios distintos en la maquinaria celular para transformar la materia y energía (movilizando sustratos almacenados para la producción de energía).

Trastornos de la hormona del crecimiento

La hiposecreción de GH provoca enanismo. La hipersecreción de GH causa gigantismo y acromegalia. En algunos casos de hipersecreción de GH puede ocurrir retraso del crecimiento si las concentraciones de somatomedina están deprimidas, por ejemplo, en el kwashiorkor. Tanto las concentraciones de GH como de somatomedina son normales en los pigmeos africanos.

Gigantismo y acromegalia

El gigantismo y acromegalia ocurren debido a la hipersecreción de GH. Los tumores de los somatotropos secretan grandes cantidades de GH. Los tumores de los somatomatotropos secretan tanto GH como prolactina.

La sobreproducción de GH durante la adolescencia resulta en gigantismo, que se caracteriza por un crecimiento excesivo de los huesos largos. Los pacientes pueden alcanzar estaturas hasta de 240 cm. La secreción de GH durante la edad adulta, es decir, después de que las placas epifisarias (de crecimiento) de los huesos largos se han fusionado causan crecimiento en las áreas donde persiste el cartilago. Esto conduce a acromegalia.

En la acromegalia, el aumento de la secreción de GH resulta en manos y pies de gran tamaño (*acro*: extremidades) e hipertrofia de tejidos blandos (p. ej., cardiomegalia, hepatosplenomegalia y renomegalia). La protrusión de la mandíbula inferior (prognatismo mandibular) junto con unos arcos ciliares, pómulos y otros huesos faciales prominentes producen rasgos faciales burdos que se denominan facies acromegálica. El vello corporal aumenta. Alrededor de la cuarta parte de los pacientes tienen pruebas de tolerancia a la glucosa anormales y algunas desarrollan lactancia en ausencia de embarazo.

Los signos de acromegalia que se relacionan con los efectos locales del tumor incluyen aumento de tamaño de la silla turca, cefalea y alteraciones visuales, como hemianopía bitemporal.

La acromegalia se trata mediante la remoción quirúrgica selectiva del adenoma hipofisario. La bromocriptina, un estimulante de la secreción de GH en individuos normales, es eficaz para suprimir las concentraciones de GH en muchos pacientes acromegálicos.

Enanismo hipofisario

La menor secreción de GH en niños conduce a detención del crecimiento o enanismo. Se caracteriza por prognatismo maxilar en contraste con el prognatismo mandibular que caracteriza a la acromegalia. El crecimiento de vello se altera y puede haber hipoglucemia. A diferencia de los individuos con hipotiroidismo congénito, las proporciones corporales del enano hipofisario no son infantiles, sino que son similares a las de un adulto.

La deficiencia de GH puede ser parte de una falta general de hormonas hipofisarias anteriores (panhipopituitarismo) o de una deficiencia genética aislada, que es rara en adultos. El enanismo debido a deficiencia de GH puede tratarse con GH humana. Los defectos genéticos suelen afectar a los receptores de GH más que a la secreción de GH. En los **enanos de tipo Laron**, la síntesis hepática de somatomedina se ve afectada debido a que los receptores GH en el hígado son resistentes a la acción de GH. En **pigmeos**, incluso los receptores de GH son normales, lo que sugiere que el defecto yace en los mecanismos subsecuentes a la unión de la hormona a los receptores.

Resumen

- El hipotálamo es el sitio principal en que el sistema nervioso y el sistema endocrino interactúan entre sí.
- El eje hipotalámico-hipofisario-órgano blanco controla la liberación de muchas hormonas.
- La hipófisis anterior es la fuente de las hormonas liberadoras que controlan la secreción de hormonas periféricas.
- La hipófisis posterior libera oxitocina y hormona anti-diurética. Ambas son sintetizadas por el hipotálamo, transportadas a la hipófisis y liberadas a la circulación en ese sitio.
- La GH, que se libera de la hipófisis anterior, tiene acciones diseminadas sobre el metabolismo del cuerpo.
- La GH estimula la secreción de somatomedina (factor del crecimiento tipo insulina [IGF]) del hígado; es el IGF el que estimula directamente el crecimiento óseo.

Aplicación del conocimiento

76.1. La Sra. Omayá tiene concentraciones bajas de varias hormonas de la hipófisis anterior (TSH, PRL, LH, FSH). ¿En qué sitio daría origen a estos datos una lesión única discreta? Explique.

76.2. La Sra. Omayá experimentó alguna lesión (probablemente isquémica) a la hipófisis anterior, sin embargo no hay nada que sugiera que la hipófisis anterior se vio afectada. Considerando que ambas partes de la hipófisis están muy próximas entre sí en un espacio confinado, ¿cómo puede explicar esta situación?

76.3. ¿Qué se necesita hacer para ayudar a la Sra. Omayá? ¿Cómo podría lograrse esto?

77 Hormonas tiroideas

La unidad funcional de la glándula tiroides (figura 77-1) es el folículo (acino) recubierto por una sola capa de células cuboides (epitelio folicular). El folículo está rodeado de un plexo capilar. La luz del folículo está llena de un líquido coloidal que contiene una proteína llamada tiroglobulina. Las microvellosidades se extienden hacia el coloide desde el borde apical de las células foliculares (figura 77-2).

Un folículo inactivo que secreta hormona tiroidea (TH) de forma activa se ve un tanto diferente de uno que está inactivo. Un folículo inactivo es grande, recubierto de células planas y contiene abundante coloide. En contraste, un folículo activo es más pequeño, está recubierto de células columnares y contiene menos coloide. El coloide es retirado en la punta de la célula folicular formando las lagunas de reabsorción (figura 77-2). Las células parafoliculares (C), que secretan calcitonina, no se comunican con la luz folicular.

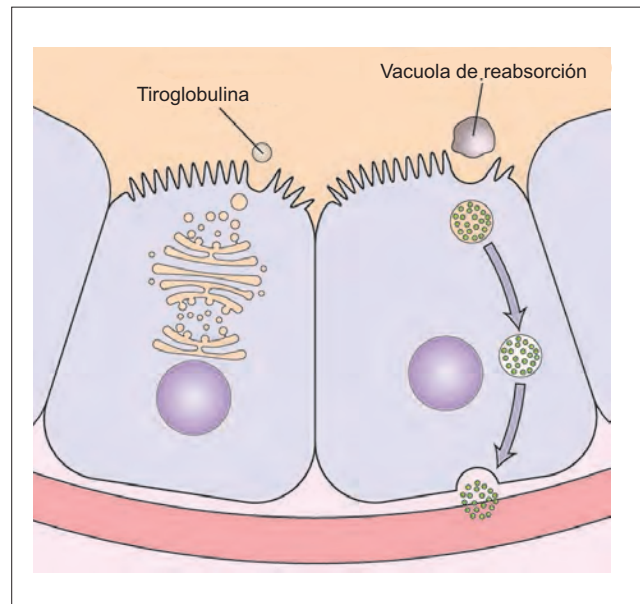
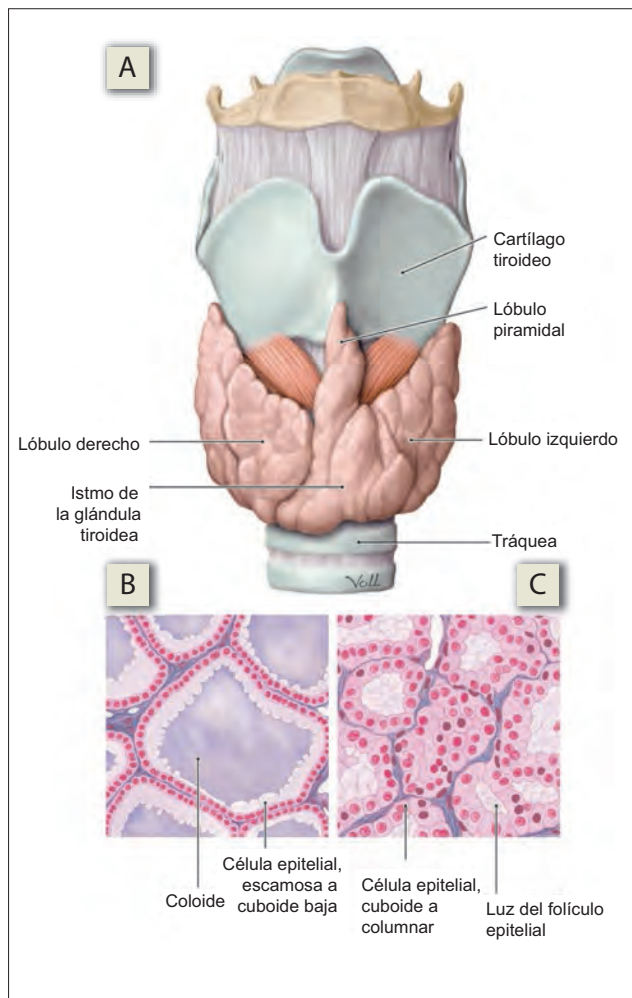


Figura 77-2. Secreción y reabsorción de tiroglobulina por las células foliculares de la glándula tiroides.

Hormona tiroidea

La glándula tiroides secreta yodotironinas, derivados de yodo del aminoácido tirosina. Las principales TH son 3,5,3',5'-tetrayodotironina (tiroxina), que se abrevia como T_4 para denotar los cuatro átomos de yodo, y 3,5,3'-triyodotironina, o T_3 . Una tercera yodotironina denominada 3,3',5'-triyodotironina inversa (rT_3) es biológicamente inactiva y está formada por la conversión periférica de T_4 catalizada por la enzima 5-desyodinasa. El término **hormona tiroidea** denota tanto tiroxina (T_4) como triyodotironina (T_3). Tanto T_4 como T_3 tiene acciones fisiológicas similares, aunque hay importantes diferencias cuantitativas (concentración, nivel de actividad biológica) entre ellas. T_4 a menudo se considera la prohormona de T_3 (cuadro 77-1).

La célula tiroidea también sintetiza un sustrato proteínico soluble llamado tiroglobulina. Esta glucoproteína proporciona los residuos de tirosina para la síntesis de T_4 y T_3 . También representa la forma de almacenamiento de las TH. Tanto T_4 como T_3 están unidas a tiroglobulina hasta que finalmente se secretan hacia el torrente sanguíneo.

La función de las células foliculares en la síntesis de la hormona es triple. 1) capta yodo (I^-) de la sangre y lo oxida a (I^+). 2) Sintetiza tiroglobulina y tiroxina peroxidasa y las secreta a la luz folicular. 3) La célula folicular reabsorbe el coloide unido a las TH, digiere la tiroglobulina y libera las TH hacia la circulación.

Biosíntesis y secreción

La biosíntesis de TH requiere de yodo y la dieta debe proporcionar cantidades adecuadas de éste. Los pasos de la biosíntesis de TH pueden apreciarse en la figura 77-3.

Cuadro 77-1. Comparación de triyodotironina (T₃) y tetrayodotironina (T₄)

- T₄ se secreta en cantidades mucho mayores (80 µg/día) en la TH en comparación con T₃ (6 µg/día)
- La mayor parte de T₄ secretada por la tiroides se convierte en el hígado, riñones e hipófisis a T₃ por la acción de 5'desiodinasa
- T₄ es más estable, al estar unida a las proteínas plasmáticas en mayor proporción y con mayor avidéz. La proporción de T₄ libre es 0.02% y la de T₃ libre es 0.2%. Así, aunque T₄ se secreta en cantidades mucho mayores, la concentración plasmática de T₄ es sólo el doble de la de T₃ libre
- T₄ sigue siendo sobre todo extracelular, en tanto que T₃ penetra las células con facilidad. T₃ se une con más avidéz a los receptores hormonales en el núcleo. Así, casi todos los receptores nucleares se encuentran unidos a T₃ y no a T₄
- T₃ es 10 veces más potente que T₄ en todas las acciones hormonales, lo que incluye la inhibición de retroalimentación de la liberación de hormona estimulante de la tiroides

Captación de yodo | La célula tiroidea capta yodo a través de transporte activo secundario. Emplea un simportador Na⁺-I⁻ en su membrana basal, la cual deriva su energía de la bomba de Na⁺-K⁺ ATPasa. Debido a que el yodo tiene una carga negativa y la célula tiroidea tiene un potencial intracelular de -50 mV, el yodo se bombea en contra del gradiente eléctrico. A medida que el yodo se acumula dentro de la célula, el bombeo también tiene que ocurrir en contra del gradiente de concentración.

Modelos generales: energía y flujo

La captación (flujo) de yodo a las células tiroideas para la incorporación a las TH requiere el uso de energía para impulsar la bomba que se requiere; el yodo sólo puede fluir contra su potencial eléctrico y su gradiente de concentración si la bomba está funcionando.

Oxidación del yodo | Una vez que está dentro de la célula tiroidea, el I⁻ se oxida rápidamente a I⁺ mediante la acción de la enzima tiroperoxidasa ubicada en la superficie luminal de la célula folicular. La conversión de I⁻ en I⁺ previene la difusión retrógrada de yodo a la circulación (atrapamiento de yodo). A pesar de su oxidación rápida, la concentración de I⁻ dentro de la célula tiroidea permanece más elevada que su concentración plasmática.

Yodación de tiroglobulina | I⁺ se difunde hacia la luz del foliculo tiroideo y se une a los residuos tirosil de tiroglobulina en presencia de tiroperoxidasa. La yodación de tiroglobulina resulta en la formación de monoyodotirosina (MIT) en diyodotirosina (DIT) (figura 77-4).

Acoplamiento (condensación) de yodotirosinas | Dos moléculas de las yodotirosinas reaccionan en presencia de tiroperoxidasa para formar T₃ y T₄ (yodotironinas). T₄ se produce mediante el acoplamiento de dos moléculas DIT; T₃ se produce mediante el acoplamiento de MIT con DIT.

Secreción | Las moléculas de tiroglobulina, junto con las moléculas de T₃ y T₄ a las que están unidas son endocitadas por la célula tiroidea. Las vesículas endocitóticas que contienen gotas de coloides se fusionan con los lisosomas y migran a la base de la célula (figura 77-2).

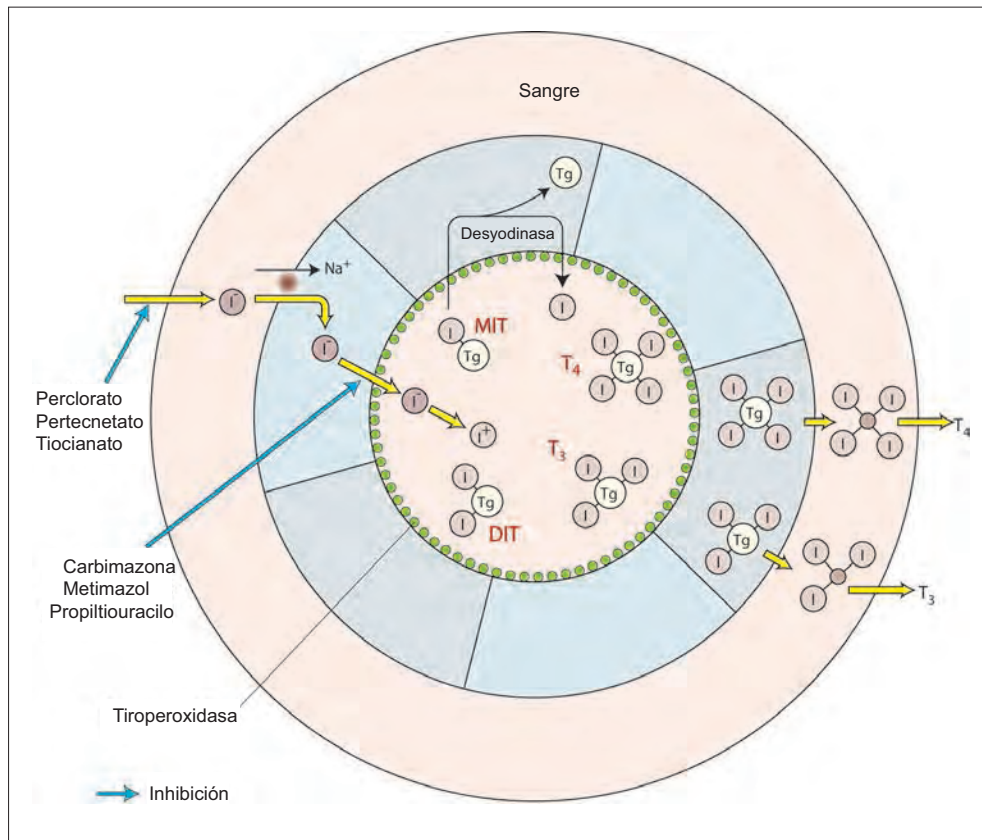


Figura 77-3. Captación, oxidación y organificación del yodo y la liberación de hormonas tiroideas. DIT, diyodotirosina; MIT, monoyodotirosina.

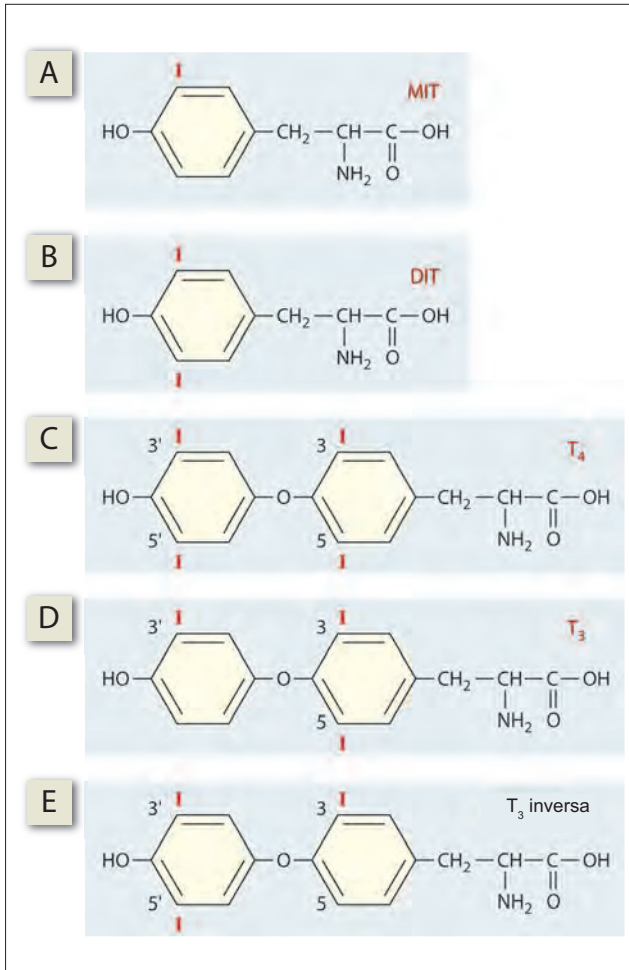


Figura 77-4. La estructura de A, B) los precursores de TH y C-E) las tres TH. La T3 inversa no tiene actividad biológica.

Liberación | Las proteasas lisosómicas digieren la tiroglobulina y liberan las yodotirosinas (MIT, DIT) y yodotironinas (T_3 , T_4). Sólo T_3 y T_4 se difunden hacia la circulación. MIT y DIT son liberados de sus residuos de yodo por la acción de una enzima intracelular llamada yodotirosina desyodinasa. El yodo liberado excede al yodo captado de la circulación y se utiliza para la síntesis de nuevas hormonas.

Transporte, metabolismo y excreción

La mayor parte de la TH circulante está unida a proteína, dejando sólo 0.02% de T_4 y ~0.2% de T_3 sin unir o libre. Existen tres proteínas plasmáticas de unión a TH: globulina de unión a tiroxina (TBG), prealbúmina de unión a tiroxina (TBPA) y albúmina de unión a tiroxina (TBA). Siempre que la concentración de TH sin unir cae, es restaurada de forma parcial por la disociación de la TH unida a proteína. Lo inverso ocurre cuando las concentraciones de hormona libre aumentan. Así, las proteínas de unión a hormona amortiguan las fluctuaciones en las concentraciones de hormonas plasmáticas. Los cambios en la concentración de proteínas plasmáticas no producen normalmente cambios sostenidos en la concentración de hormonas libres. Cuando la concentración de proteínas plasmáticas aumenta, como en el embarazo, hay una caída en temporal en la concentración de TH libre (a medida que más de ella se une a las proteínas plasmáticas); esto resulta en secreción de hormona esti-

mulante de la tiroides (TSH) de la hipófisis. La TSH estimula una mayor secreción de TH de la tiroides y por lo tanto restaura la concentración plasmática de TH hacia valores normales.

La TH se metaboliza en el hígado por desyodación, desaminación y, por último, conjugación con ácido glucurónico. El conjugado glucurónico es secretado a través del conducto biliar hacia el intestino y excretado a las heces.

Control de la función tiroidea

Eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo | La actividad de la glándula tiroidea es controlada por la TSH secretada por los basófilos (tirotrópos) en la hipófisis anterior (figura 77-5). La TSH estimula todos los pasos de la biosíntesis de TH. La secreción de TSH está inhibida por T_3 plasmática. Aunque T_4 no inhibe la secreción de TSH de forma directa, lo hace de manera indirecta a través de su conversión a T_3 dentro de la hipófisis. Cuando la concentración plasmática de TH cae, la secreción de TSH se estimula (desinhibe) y la secreción de la glándula tiroidea aumenta para restaurar la concentración plasmática de TH. La secreción de TSH es estimulada por la hormona liberadora de tirotrófica (TRH), un tripéptido sintetizado por el hipotálamo. Al igual que TSH, la secreción de TRH es inhibida por T_3 . La secreción de TH también disminuye en situaciones de estrés como quemaduras, traumatismo, fiebre e inanición.

El **efecto del yodo** sobre las funciones tiroideas es bastante complejo. El efecto más obvio de administrar una dosis elevada de yodo es un aumento en la liberación de las TH. Este efecto es muy rápido y es más veloz que la acción de los fármacos antitiroideos. Así, el yodo se utilizó en el tratamiento de tirotoxicosis y aún se utiliza en la preparación de pacientes para cirugía tiroidea. Sin embargo, el efecto no se observa con la administración repetida de yodo, un fenómeno denominado **escape de yodo**, el mecanismo del cual no se entiende.

La administración de una dosis elevada de yodo (2 mg o más) tiene una respuesta trifásica sobre la organifica-

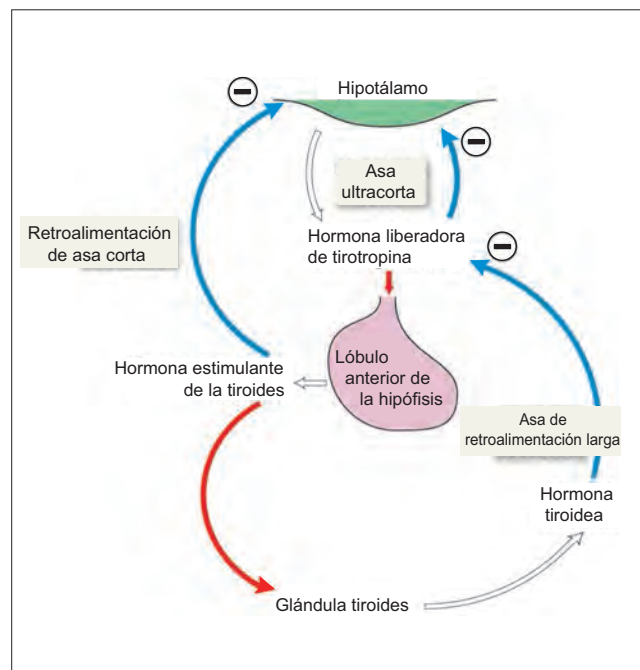


Figura 77-5. Control hipotalámico-hipofisario-tiroideo de la liberación de TH. Las vías de retroalimentación negativa se muestran como flechas azules.

ción de yodo. Al inicio hay un breve incremento en la captación de yodo en la glándula tiroidea (más yodo está disponible para la bomba) y un aumento en la producción de TH. Poco después, la concentración elevada de yodo intratiroideo inhibe la producción de hormona, un efecto que se conoce como **efecto de Wolff-Chaikoff**. Sin embargo, la administración prolongada de una dosis elevada de yodo produce un “escape” del efecto de Wolff-Chaikoff. El simportador $\text{Na}^+\text{-I}^-$ es regulado a la baja y la concentración de yodo intratiroidea está por tanto reducida y con ello, el efecto de Wolff-Chaikoff desaparece. Sin embargo, la autorregulación está ausente debido a disfunción tiroidea, el efecto de Wolff-Chaikoff persiste y mantiene suprimida la organificación de yodo. El efecto se conoce como el **efecto de Jod-Basedow** y explica la causa del bocio hipotiroideo inducido por yodo (figura 77-6).

Los **bociógenos** son sustancias antitiroideas que inhiben la síntesis de TH, lo que causa aumento de tamaño de la tiroides (bocio). Ciertos vegetales, como las plantas de la familia *Brassica* (coles) contienen progoitrina y también activador de goitrina que convierte a la progoitrina en goitrina. Los activadores de goitrina también son sintetizados por las bacterias intestinales. Así, el consumo excesivo de vegetales como las coles producen bocio (bocio por coles).

Efecto fisiológico de la hormona tiroidea

Las acciones fisiológicas de la TH pueden reducirse de dos formas: morfogénesis (crecimiento y diferenciación) y calorigénesis (producción de energía). Estas acciones están mediadas por receptores de TH en el núcleo de las células blanco (mecanismo de grupo hormonal I) para aumentar la transcripción de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) y la síntesis de proteínas. Las proteínas sintetizadas no sólo son proteínas estructurales que contribuyen a la morfogénesis, sino que también incluyen una enorme cantidad de enzimas (que son proteínas), proteínas de transportador de membrana (p. ej., transportadores de glucosa) y bombas de membrana (p. ej., $\text{Na}^+\text{-K}^+$

adenosintrifosfatasa (ATPasa) y Ca^{2+} ATPasa). Estas enzimas de metabolismo intermediario promueven las reacciones anabólicas y catabólicas, lo que explica el complejo cuadro metabólico producido por la TH. El aumento de las reacciones metabólicas y el aumento en la actividad de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ resulta en un aumento de la demanda de trifosfato de adenosina (ATP). Esta mayor demanda de ATP se satisface mediante un aumento en la respiración celular dentro de la mitocondria, lo que aumenta su consumo de oxígeno. En condiciones normales, 68% de la energía liberada en la mitocondria mediante fosforilación oxidativa es capturada en ATP y 32% se consume como calor. Así, un aumento en la fosforilación oxidativa no sólo aumenta la producción de ATP, sino que también aumenta el calor producido (termogénesis). Antes se pensaba que la TH causaba el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa: reducía la producción de ATP de modo que más energía se liberaba como calor. Ahora se sabe que esto es sólo verdadero para las dosis farmacológicas (mayores que las concentraciones fisiológicas) de TH. A dosis fisiológicas de TH, la relación de ATP para la producción de calor permanece sin alteraciones.

Crecimiento y maduración | La TH es esencial para la osificación normal de cartilago y crecimiento óseo, eritropoyesis normal, e inicio normal de la pubertad y lactancia. TH también es esencial para la mielinización normal y el desarrollo sináptico en el sistema nervioso central (SNC); su ausencia durante el periodo de desarrollo crítico resulta en retraso mental pronunciado.

Tasa metabólica | La TH parece encajar a un punto de ajuste para la tasa metabólica del cuerpo. La TH aumenta la tasa metabólica basal (TMB) y también aumenta la temperatura corporal. Sin embargo, cabe notar que la tiroides no tiene una función directa sobre la regulación de la temperatura (véase capítulo 43). La calorigénesis es el efecto más notorio de las TH.

Modelos generales: efecto

El control de la tasa metabólica basal juega un importante papel en la determinación del uso que hace el cuerpo de la energía, y las concentraciones aumentadas o disminuidas de TH tienen efectos profundos y diseminados sobre muchas funciones fisiológicas.

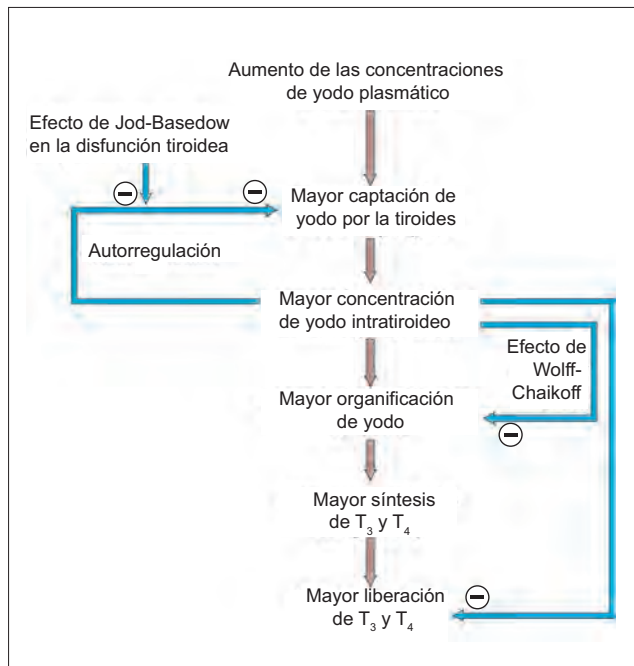


Figura 77-6. Efecto del yodo sobre las funciones tiroideas.

Metabolismo de carbohidratos | La TH tiene tanto efectos hipoglucémicos e hiperglucémicos. El efecto hipoglucémico es la mayor glucólisis. Los efectos hiperglucémicos son la estimulación de la glucogenólisis y gluconeogénesis y una mayor absorción de la glucosa intestinal debido a la mayor actividad de los transportadores de glucosa y a un incremento en la motilidad gastrointestinal. El efecto neto es hiperglucemia y agotamiento del glucógeno hepático. Hay un aumento en el consumo de alimentos en respuesta a la mayor utilización de glucosa.

Metabolismo de las proteínas | La TH tiene un potente efecto anabólico; sin embargo, en dosis altas tiene un efecto catabólico de las proteínas. La TH inhibe la síntesis de glucosaminoglucanos y fibronectina en los fibroblastos.

Metabolismo de las grasas | La TH estimula tanto la lipogénesis como la lipólisis. La lipólisis excede a la lipogénesis. La lipasa sensible a hormonas moviliza la grasa de los tejidos adiposos, aumentando las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres (AGL) y glicerol. Las

concentraciones elevadas de AGL y glicerol promueven la síntesis de triglicéridos hepáticos. Sin embargo, cuando los triglicéridos sintetizados en el hígado se liberan hacia la circulación, vuelven a ser degradados en AGL y glicerol por la lipoproteína lipasa. La TH también aumenta la síntesis de colesterol *de novo* así como la síntesis de ácidos biliares. Sin embargo, el colesterol plasmático disminuye debido a la formación de receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el hígado y al incremento consiguiente en la eliminación del colesterol de la circulación. En general, hay un aumento en los AGL y glicerol en plasma y una disminución en los triglicéridos, fosfolípidos y colesterol en plasma.

Metabolismo de las vitaminas | Se necesita TH para la conversión hepática de caroteno en vitamina A. En los estados hipotiroideos, el caroteno sérico está elevado y la piel se pone amarilla. El color de la esclerótica de los ojos no se ve afectado en la carotenemia, lo que la distingue de la ictericia en que la esclerótica también está teñida de amarillo.

Efectos cardiovasculares | El aumento en la tasa metabólica y la temperatura corporal impone mayores demandas sobre el sistema cardiorrespiratorio. La elevación en la temperatura corporal está asociada con un aumento en la vasodilatación cutánea y sudación. Asimismo, el aumento en la tasa metabólica impone una mayor demanda de oxígeno, lo que produce vasodilatación autorregulatoria en el lecho muscular. La vasodilatación disminuye la presión arterial diastólica. La caída en la presión arterial resulta en un aumento compensatorio en el volumen de sangre a través de mecanismos renales. La vasodilatación e hipervolemia resultan en una elevación en la presión venosa central (PVC) y con ella, una elevación en el gasto cardíaco. El aumento en el gasto cardíaco tiende a disminuir la PVC. Sin embargo, cuando la PVC es muy alta, permanece elevada a pesar del aumento en el gasto cardíaco, lo que resulta en insuficiencia cardíaca de gasto elevado.

El aumento en el gasto cardíaco también se atribuye a un efecto diferente de la TH sobre la contractilidad cardíaca. En parte, esto se debe a que aumenta la síntesis de receptores adrenérgicos β , lo que potencia el efecto cardíaco de las catecolaminas y aumenta la síntesis de una isoforma de la cadena pesada de miosina, la cual tiene una mayor actividad de ATPasa que la isoforma β .

Trastornos tiroideos

Bocio

El aumento de tamaño prominente de la glándula tiroidea se denomina bocio. El aumento de tamaño de la tiroidea no necesariamente significa que la tiroidea es funcionalmente hiperactiva. El bocio puede asociarse con un estado hipotiroideo, hipertiroideo o eutiroideo. El bocio eutiroideo, por ejemplo, puede ocurrir si la síntesis de TH se ve afectada por bociógenos y se restaura a la normalidad de forma subsecuente por un aumento en la secreción de TSH a través de retroalimentación hipotalámico-hipofisaria.

El consumo mínimo recomendado de yodo es de 150 $\mu\text{g}/\text{día}$, lo cual es igual a la cantidad de yodo que capta a diario la glándula tiroidea normal. Durante el embarazo, el consumo recomendado es de 200 $\mu\text{g}/\text{día}$. El bocio ocurre cuando el consumo disminuye a menos de la mitad de la cantidad recomendada. El yodo se añade a las preparaciones comerciales de sal y pan para prevenir la ocurrencia de bocio.

Hipotiroidismo

Aunque la deficiencia leve de yodo causa bocio eutiroideo, como se explicó, la deficiencia intensa de yodo es la causa más frecuente de bocio hipotiroideo. Las causas menos frecuentes de hipotiroidismo son toroides enferma o mal desarrollada, deficiencia enzimática genética, tratamiento antitiroideo y bociógenos en la dieta.

Los signos y síntomas de hipotiroidismo incluyen fatiga, letargo, somnolencia, debilidad muscular, bradicardia, disminución del gasto cardíaco, hipovolemia, aumento de peso, estreñimiento, lentitud mental, pelo escaso y grueso, facies característica, piel descamada, voz ronca y en casos graves, una apariencia edematosa por todo el cuerpo que se llama **mixedema**. El mixedema no se debe a retención de líquidos, sino al depósito en el líquido intersticial de grandes cantidades de una sustancia similar a gel (proteínas mezcladas con ácido hialurónico y sulfato de condroitina). Así, en lugar del edema compresible usual que ocurre debido a un aumento en el volumen intersticial, el mixedema resulta en edema no compresible. La ronquera de la voz es lo bastante frecuente en el hipotiroidismo para justificar la afirmación de que el mixedema puede diagnosticarse sólo hablando con el paciente. Por último, la lentitud mental puede avanzar a "locura" por mixedema en casos graves de hipotiroidismo. Este último se asocia con una elevación en el colesterol sanguíneo, lo que predispone a aterosclerosis con todas sus complicaciones: vasculopatía periférica, arteriopatía coronaria y sordera.

El diagnóstico de laboratorio de hipotiroidismo incluye la determinación de la concentración plasmática de TH (disminuidas), la TMB (reducida) y el tiempo de expulsión sistólica (prolongado).

Hipotiroidismo congénito | Cuando la deficiencia tiroidea ocurre durante la vida fetal, la lactancia o infancia, el resultado es un cambio característico en muchos procesos del desarrollo. El crecimiento esquelético se inhibe más que el crecimiento del tejido blando. Por tanto, los tejidos blandos aumentan de tamaño en exceso, lo que produce la apariencia característica de estos individuos, lo que incluye un abdomen protuberante y una lengua grande que protruye. La razón de la parte superior (cresta ilíaca a la corona de la cabeza) a la parte inferior (cresta ilíaca a los talones) del cuerpo es $\sim 1.7:1$ al nacer y se reduce a $1:1$ para los 7 a 9 años de edad. Sin embargo, en estos individuos, las proporciones infantiles persisten de modo que la parte superior del cuerpo es más alta que la parte inferior.

El desarrollo del feto depende de la T_4 materna que le llega a través de la placenta; por tanto, el hipotiroidismo materno resulta en hipotiroidismo neonatal. Es importante tratar el hipotiroidismo neonatal inmediatamente al nacer. Si se deja sin tratar hasta los dos años de edad, hay una marcada disminución en la mielinación y arborización de las neuronas en el encéfalo, el cual es dependiente de TH para su desarrollo temprano. Estos cambios son irreversibles después de los dos años de edad y resultan en retraso mental grave.

Hipertiroidismo

La causa más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves, una enfermedad autoinmunitaria en que se forman autoanticuerpos contra los receptores TSH. Estos últimos son activados por los autoanticuerpos, lo que resulta en hipersecreción de TH. El hipertiroidismo también puede

ocurrir debido a un tumor secretor de TSH de la hipófisis anterior.

Las características clínicas del hipertiroidismo incluyen intolerancia al calor, sudación excesiva y pérdida de peso (debido a una tasa metabólica elevada), debilidad muscular (miopatía tirotóxica, debida a mayor degradación de las proteínas musculares), diarrea (debida a una mayor motilidad gastrointestinal), nerviosismo y trastornos psíquicos, incapacidad para dormir y temblores de las manos. Ocurren palpitaciones y arritmias debido a una mayor respuesta cardíaca a las catecolaminas circulantes y la presión del pulso es elevada. Puede desarrollarse insuficiencia de gasto cardíaco alto en casos graves. La TMB se eleva y el tiempo de expulsión sistólica disminuye.

Los pacientes con enfermedad de Graves desarrollan **exoftalmos** –proptosis de los globos oculares. En este trastorno, los párpados no se cierran por completo cuando la persona parpadea o está dormida. Es causada por la acumulación de líquido y las células en los tejidos retrobulbares y un grado variable de espasmo del párpado superior.

La exacerbación grave del hipertiroidismo se denomina **crisis tiroidea** o **crisis tirotóxica**. En el pasado, se veía de forma posoperatoria en los pacientes mal preparados para la cirugía. Su incidencia ha disminuido con el uso preoperatorio de los fármacos antitiroideos y el yodo.

El tratamiento del hipertiroidismo incluye la extirpación quirúrgica de la tiroides y el uso de fármacos antitiroideos.

Pruebas de función tiroidea

Debe sospecharse disfunción tiroidea si la TMB, el colesterol sérico y el tiempo de expulsión sistólica están fuera de sus rangos normales respectivos. Las siguientes pruebas son necesarias para confirmar la disfunción tiroidea.

Pruebas de actividad tiroidea | La T_4 sérica total es ~8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y la T_3 sérica normal es de 0.15 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Se miden mediante radioinmunoanálisis. Los valores más altos o más bajos son sugerentes de hipertiroidismo o hipotiroidismo, respectivamente.

La captación de yodo radiactivo por la glándula tiroides indica el estado funcional de la glándula tiroides. La captación de 24 horas normalmente varía entre 5 y 35% de la dosis administrada de I^{131} , un emisor β . La captación aumenta en el hipertiroidismo y disminuye en el hipotiroidismo.

La centelleografía localiza los sitios de acumulación de los radionúclidos y por tanto detecta las áreas localizadas de hiperactividad o hipoactividad tiroidea. El tecnecio 99m, un emisor γ , se utiliza para las radioimágenes de la tiroides debido a que se transporta hacia la tiroides, pero a diferencia del yodo, no es organificada y por tanto se difunde de vuelta a la circulación.

Pruebas para control de la retroalimentación hormonal | La concentración basal de TSH sérica es 7 $\mu\text{U}/\text{mL}$. Aumenta con la administración de TRH y disminuye con la administración de TH.

La **prueba de estimulación de TRH** es útil para diagnosticar anomalías leves de la función tiroidea. La retroalimentación de TH a nivel de la hipófisis reduce los receptores de TRH en la hipófisis y también inhibe la transcripción de TSH. En el hipertiroidismo de origen tiroideo. La concentración elevada de TH circulante vuelve a la hipófisis insensible a la TRH. La estimulación por TRH por tanto provoca poca secreción de TSH por parte de la hipófisis. A la

inversa, hay una secreción exagerada de TSH en respuesta a la administración de TRH en el hipotiroidismo de origen tiroidea.

En la **prueba de supresión tiroidea**, la TH se administra para suprimir la secreción hipofisaria de TSH. La supresión de la secreción de TSH reduce la captación de yodo radiactivo hasta 50% de lo normal. La falta de supresión indica producción autónoma de TH.

Pruebas de daño tiroideo | Estas pruebas detectan el daño real o potencial a la glándula tiroides. En el carcinoma de la tiroides se libera tiroglobulina hacia el torrente sanguíneo. La presencia de autoanticuerpos a la glándula tiroides indica trastornos tiroideos. Por ejemplo, los anticuerpos antimicrosómicos sugieren enfermedad de Hashimoto y los anticuerpos antitiroglobulina sugieren enfermedad de Graves.

Fármacos antitiroideos

Los fármacos que inhiben la síntesis de TH se utilizan en el tratamiento de hipertiroidismo. Los fármacos antitiroideos se agrupan en dos clases: aquéllos que bloquean el transporte de yodo y los que inhiben el acoplamiento de residuos yodotirosil en tiroglobulina.

Los **fármacos que bloquean la captación de yodo** incluyen pertecnetato (TcO_4^-), perclorato (ClO_4^-), tiocianato (SCN^-) y nitrato (NO_3^-). Estos aniones monovalentes son inhibidores competitivos del transporte de yodo. ClO_4^- y SCN^- ya no se utilizan debido a su toxicidad.

Los **fármacos que previenen la formación de yodotirosina** son las tioamidas (propiltiouracilo, metimazol y carbimazol), los cuales son inhibidores competitivos de la tiroxina peroxidasa. Las tioamidas también inhiben las reacciones de acoplamiento mediadas por tiroxina peroxidasa. Propiltiouracilo además inhibe a la 5'-desyodina, lo que conduce a reducción en la síntesis extratiroidea de T_3 .

Algunos fármacos que inhiben la función tiroidea son radioyodo I^{131} , que se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Graves; y litio carbonato, que inhibe la yodación de tiroglobulina. La radiación por I^{131} destruye los tejidos tiroideos.

Resumen

- La TH es una molécula tirosina yodada presente en dos formas biológicamente activas, T_3 que contiene tres iones de yodo y T_4 que contiene cuatro.
- La liberación de TH se controla mediante TSH por la hipófisis.
- La TH actúa al unirse a los receptores intracelulares y alterar la transcripción génica.
- La TH afecta el crecimiento y desarrollo en los neonatos y niños y la tasa metabólica basal en todos los individuos.

Aplicación del conocimiento

77.1. Los informes de laboratorio de la Sra. Omayá muestran que tiene T_4 baja y TSH baja. ¿En qué parte de su sistema endocrino podría una disfunción dar origen a estas dos anomalías? Explique.

77.2. ¿Cuál de los datos de la Sra. Omayá correspondientes a su exploración física sugieren que está en un estado hipotiroideo? ¿Qué dato haría imposible que su problema fuera de origen alimentario?

77.3. Se ha encontrado en la exploración física que la glándula de la Sra. Omayá tiene un tamaño mayor de lo normal. ¿Cómo explicaría el mecanismo que provoca este estado hipertrofiado?

78 Hormonas que regulan el equilibrio de calcio

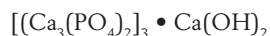
El calcio (Ca^{2+}) es un electrólito que desempeña un papel fundamental en diversos procesos fisiológicos: 1) contracción del músculo, 2) liberación de neurotransmisores de las terminales axónicas y hormonas y de hormonas de las células glandulares, y 3) determinación de la actividad de las enzimas. Así, es esencial que la concentración de Ca^{2+} se regule por medio de homeostasia.

Existen tres hormonas que contribuyen a la regulación del equilibrio de Ca^{2+} : hormona paratiroidea, calcitonina y calcitriol. Estas hormonas controlan el equilibrio de Ca^{2+} del cuerpo al actuar sobre tres tejidos: hueso, intestinos y riñones. Antes de hablar sobre estas hormonas, es necesario entender la fisiología del tejido óseo y su función en el equilibrio de Ca^{2+} ; el hueso es, a fin de cuentas, el sitio en que la mayor parte de Ca^{2+} del cuerpo se almacena.

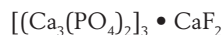
Tejido óseo

Química del hueso

El hueso consiste de células óseas y una matriz extracelular. La tercera parte de la matriz está hecha de un componente orgánico denominado osteoide, y dos tercios están hechos de cristales minerales inorgánicos. El osteoide está hecho de colágeno y glucosaminoglucanos y se deposita en las células óseas alrededor de sí mismo. Los minerales inorgánicos son cristales de hidroxiapatita y fluorapatita. La fórmula química para los cristales de hidroxiapatita es:



y para cristales de fluoroapatita:



La relación $\text{Ca}^{2+}:\text{P}$ en el hueso es $\sim 1.7:1$. El $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ se deposita en la matriz cuando se excede cierto valor crítico denominado **producto de solubilidad**. Se convierte lentamente a cristales de hidroxiapatita y fluorapatita mediante la adición de hidróxidos y fluoruros. Cuando el producto de solubilidad excede de 60, hay **calcificación metastásica** –depósito de $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ en tejidos distintos al hueso.

Histofisiología del hueso

El hueso nuevo siempre se forma en capas delgadas. Estas capas pueden formar láminas concéntricas, como en el hueso cortical (compacto) o una red de espículas óseas, como en el hueso trabecular (esponjosa). Las láminas concéntricas del hueso cortical están dispuestas alrededor de un canal central (canal de Havers) que contiene el suministro de sangre capilar (figura 78-1). La estructura completa se conoce como osteón y constituye la unidad básica de hueso cortical. En el tejido óseo están presentes tres tipos de células: osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Los osteoblastos y osteocitos se desarrollan a partir de células madre osteo-

progenitoras; los osteoclastos pertenecen al sistema monocitos-macrófagos.

Los **osteoblastos** son células formadoras de hueso presentes en las superficies óseas. Secretan constituyentes de la matriz: colágeno, otras proteínas no colagenosas como osteocalcina y osteonectina y sustancia fundamental. También contienen abundante fosfatasa alcalina que hidroliza ésteres de fosfato. El fosfato liberado por los osteoblastos activos aumenta la concentración local de fosfato al punto en que se excede el producto de la solubilidad y se precipitan cristales minerales. Aunque relacionados sobre todo con la acumulación de hueso, los osteoblastos también facilitan la reabsorción de hueso, lo que asegura que hay remodelación ósea continua (véase más adelante).

Los **osteocitos** son osteoblastos que están enterrados en la matriz ósea. Cada célula está rodeada por su propia laguna, pero un extenso sistema canalicular conecta a los osteocitos con los osteoblastos presentes en la superficie ósea. Las extensiones de las células largas de los osteocitos se conectan mediante uniones comunicantes a otros osteocitos y a osteoblastos de la superficie, lo que forma un sincicio. Para sobrevivir, los osteocitos deben asegurar que el sistema canalicular no esté obliterado por completo. Así, los osteocitos degradan sin demora cualquier cristal mineral recién formado (**osteólisis osteocítica**) y transportan el Ca^{2+} liberado al exterior. La osteólisis osteocítica no debe confundirse con la resorción ósea (véase más adelante), que también consiste en la degradación completa de la matriz ósea.

Los **osteoclastos** son células gigantes multinucleadas formadas por la fusión de varias células precursoras. Al igual que los osteoblastos, están presentes en la superficie ósea. Se unen a la superficie ósea a través de integriñas, sellando una pequeña área delimitada (figura 78-2A). La parte de la membrana celular orientada hacia la superficie ósea se denomina borde festoneado. A lo largo del borde festoneado se secretan colagenasa, fosfatasa ácida, enzimas lisosómicas y H^+ hacia el espacio delimitado, lo que resulta en resorción ósea en la superficie ósea subyacente. El H^+ disuelve los minerales óseos; las enzimas difieren la matriz ósea orgánica.

Recambio óseo

A lo largo de la vida, una fracción importante de hueso es reemplazada de forma continua por hueso nuevo. Este proceso se conoce como recambio óseo (o remodelación ósea) y consiste tanto en acumulación como en resorción de hueso. La mayor parte del recambio óseo ocurre tanto en la superficie del endostio junto a la cavidad medular como en la superficie subperióstica. El hueso trabecular se presenta con una gran área de superficie y por tanto tiene mayor recambio óseo.

El recambio óseo es provocado por los osteoblastos (que causan la acumulación de hueso) y los osteoclastos (que causan la resorción ósea) que trabajan por turnos. Los osteoblastos activados secretan un factor estimulante de osteoclastos que activa a los osteoclastos. Los osteoblastos también secretan la enzima procolagenasa y activador de plasminógeno. El activador de plasminógeno cataliza la conversión de plasminógeno sérico en plas-

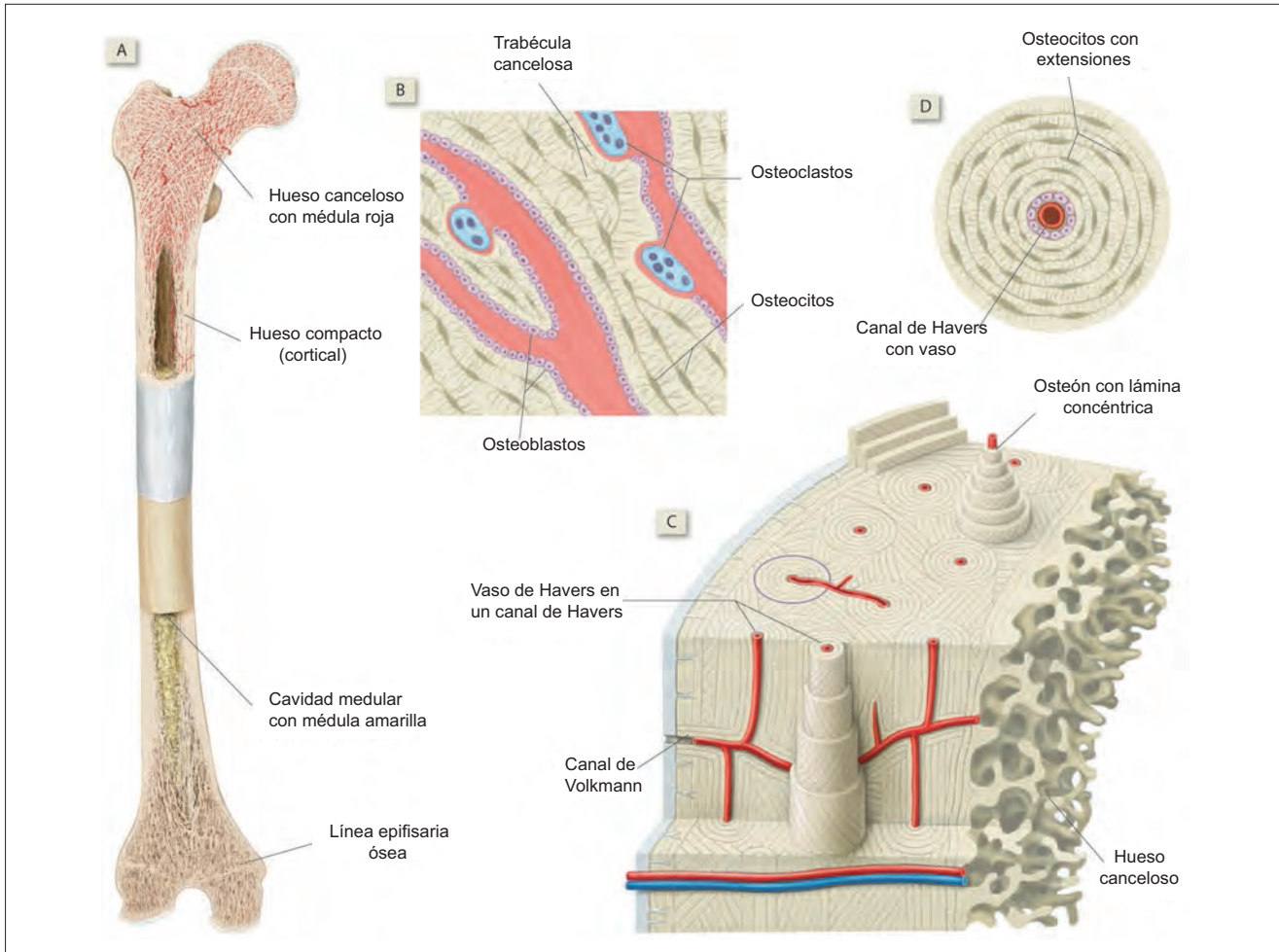


Figura 78-1. A) Sección coronal de partes del fémur que muestra hueso compacto y canceloso. B) Trabécula cancelosa y células óseas. C) Presentación tridimensional de la estructura del hueso compacto que muestra los canales de Havers y los canales de Volkmann. D) Microestructura del osteón.

mina. Esto, a su vez, libera colagenasa de su proenzima procólagenasa. La colagenasa despolimeriza al colágeno, ablandando la matriz y haciéndola accesible para los osteoclastos activados.

La extensión de la acumulación de hueso, resorción de hueso y recambio óseo (tanto acumulación como resorción óseas) se determina mediante la concentración sérica de ciertas enzimas. Los osteoblastos activos secretan **fosfatasa alcalina**; por tanto, su concentración sérica aumenta durante la acumulación ósea. La **hidroxiprolina**, el principal metabolito del colágeno, se produce durante la resorción ósea, por lo que su concentración urinaria proporciona un índice de resorción ósea. La **osteocalcina** (una proteína) se libera de los osteoblastos durante la acumulación de hueso y de la matriz ósea durante su resorción. Así, su concentración sérica es un índice de recambio óseo.

Trastornos óseos

La **osteoporosis** se asocia con una pérdida de matriz ósea y ocurre siempre que la actividad osteocástica excede a la actividad osteoblástica. Se asocia con una reducción en la masa ósea por unidad de volumen con una relación normal de mineral a matriz orgánica. La osteoporosis y las fracturas

son más frecuentes en huesos que contienen una mayor proporción de hueso trabecular, por ejemplo, la porción distal del antebrazo (fractura de Colles), cuerpos vertebrales (cifosis) y hueso de la cadera.

La osteoporosis suele observarse después de los 35 años de edad (osteoporosis por involución) y es más marcada en mujeres posmenopáusicas. El estrógeno tiene una acción protectora contra la osteoporosis porque estimula la secreción de citocinas que inhiben el desarrollo de osteoclastos y también aumentan la velocidad de apoptosis de los osteoclastos. La osteoporosis también ocurre después de una inmovilización prolongada (osteoporosis por desuso). La calcitonina y bifosfonatos (p. ej., etidronato) inhiben la actividad osteocástica y se han usado en el tratamiento de la osteoporosis.

La **osteomalacia** y el **raquitismo** ocurren durante la mineralización inadecuada de los huesos (figura 78-3A). La falla de la matriz orgánica (osteóide) para mineralizarse de forma normal resulta en un exceso de hueso sin mineralizar. La osteomalacia ocurre en adultos; el raquitismo ocurre en niños antes del cierre de las epífisis. Así, afecta la mineralización no sólo del osteóide, sino de los cartílagos epifisarios, que aumentan su grosor. Asimismo, el raquitismo se asocia con deformidades óseas como piernas zambas. En la osteomalacia, las deformidades óseas muy aparentes son raras.

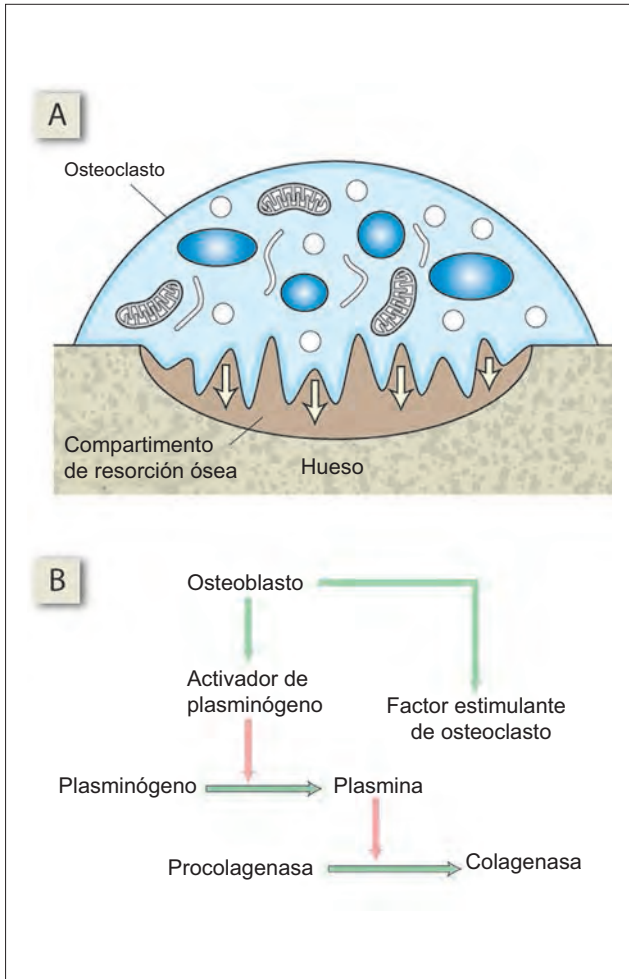


Figura 78-2. A) Resorción ósea por un osteoclasto. B) Mecanismo de resorción ósea de un osteoblasto.

Tanto el raquitismo como la osteomalacia se asocian con hipocalcemia.

La **osteítis fibrosa quística** se caracteriza por resorción ósea osteoclástica, que resulta en erosiones subperiósticas, sobre todo en las falanges, huesos largos y extremos distales

de las clavículas. La superficie del endostio muestra menos trabéculas y la médula ósea se vuelve fibrosa.

En la **osteoesclerosis** hay aumento de la densidad ósea en los márgenes superior e inferior de las vértebras. Se aprecia en la deficiencia de Ca^{2+} y ocurre sobre todo debido a remodelación ósea y redistribución de los minerales del hueso. La **osteopetrosis** (figura 78-3B) es una forma congénita de osteoesclerosis en que los osteoclastos están defectuosos. La acción sin oposición de los osteoblastos resulta en un aumento en la densidad ósea.

Depósitos de calcio en hueso

El contenido total de Ca^{2+} en el hueso (figura 78-4) de ~1 kg está distribuido en dos depósitos principales: el depósito de líquido extracelular (LEC) y en el depósito de hueso. El depósito de Ca^{2+} de LEC contiene ~1.2 g de calcio; el resto está presente en el depósito de hueso. Hay un intercambio continuo de Ca^{2+} entre los dos depósitos. Dentro del depósito de Ca^{2+} de hueso hay un depósito de Ca^{2+} **rápidamente intercambiable** más pequeño de ~4 g. El Ca^{2+} en este depósito se intercambia con rapidez con el Ca^{2+} en el LEC. El depósito de Ca^{2+} en hueso restante se conoce como depósito de Ca^{2+} **lentamente intercambiable** que requiere de hormona paratiroidea para su movilización. El Ca^{2+} en este depósito entra al LEC sólo cuando el tejido óseo se degrada (resorción ósea). A la inversa, el Ca^{2+} de LEC entra a esta reserva sólo cuando se deposita nuevo hueso (acumulación de hueso). El tamaño total del depósito de Ca^{2+} de hueso permanece constante debido a que la cantidad que se pierde a diario en la orina (0.1 g) es restituida por una cantidad igual de Ca^{2+} de la dieta que se absorbe de las vías gastrointestinales.

La concentración plasmática de Ca^{2+} total es ~10 mg/dL. Alrededor de 45% es Ca^{2+} **ionizado** o libre, que se difunde con libertad e impulsa los efectos fisiológicos de Ca^{2+} . Otro 10% está presente como Ca^{2+} **pobremamente difusible** en sales de fosfato, bicarbonato y citrato, que se difunden con libertad y proporciona una reserva inmediata de Ca^{2+} durante la hipocalcemia repentina. El 45% restante corresponde a Ca^{2+} **no difusible**, unido a albúmina. La albúmina libera Ca^{2+} lentamente cuando la concentración plasmática del mismo disminuye.

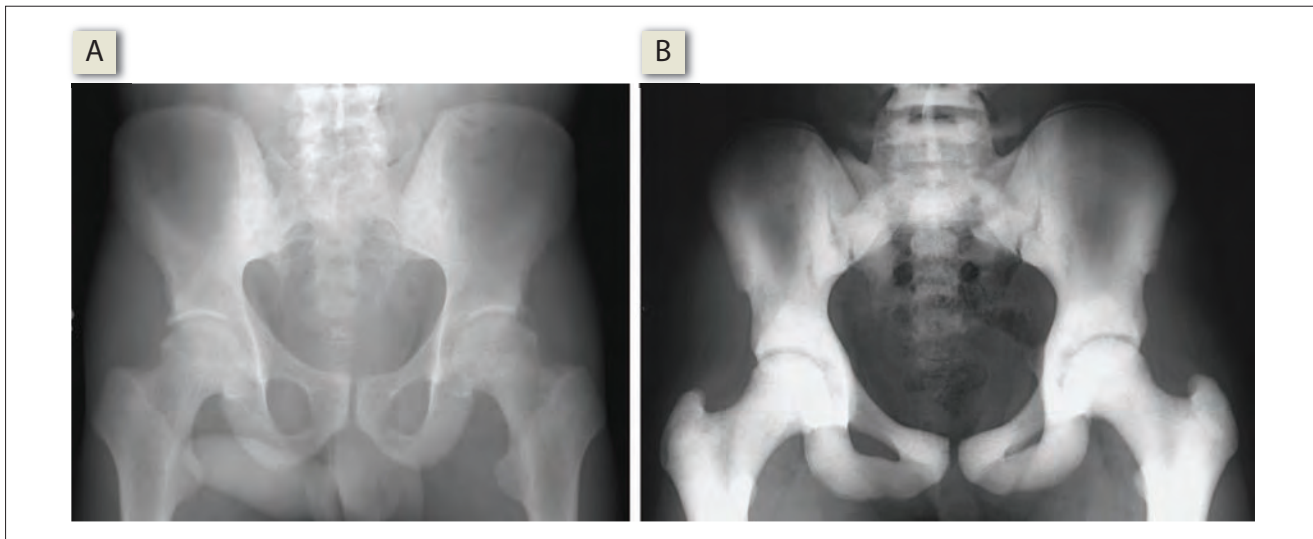


Figura 78-3. A) Densidad ósea reducida en osteomalacia. B) Densidad ósea aumentada en osteopetrosis.

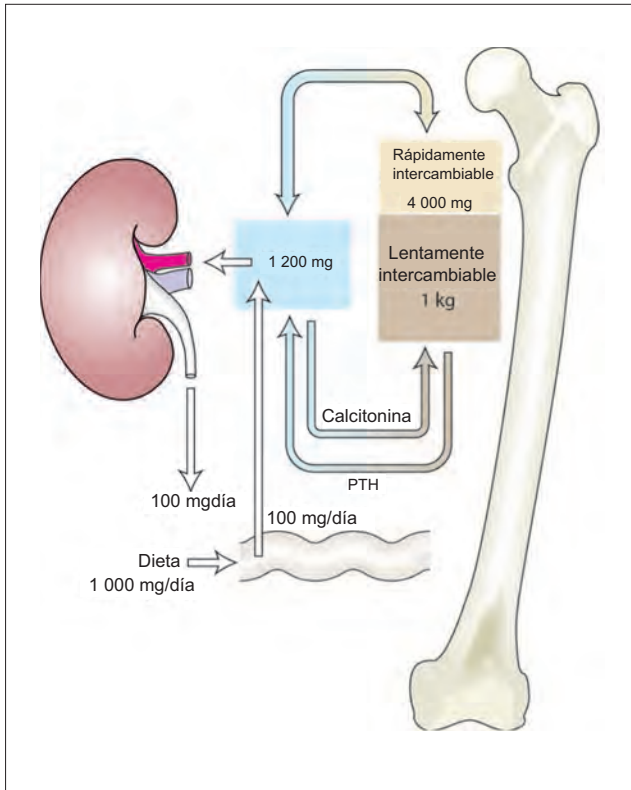


Figura 78-4. Compartimentos de calcio del cuerpo. En un individuo normal, las ganancias y pérdidas de calcio son iguales. PTH, hormona paratiroidea.

Modelos generales: reserva

El compartimento plasmático es una reserva de Ca^{2+} y para entender los efectos de las hormonas reguladoras de Ca^{2+} es necesario llevar la cuenta de los diversos ingresos y salidas de los sitios involucrados.

Hormonas reguladoras de calcio

Hormona tiroidea

La hormona paratiroidea (PTH) es una hormona polipeptídica del grupo A secretada por las células principales de las glándulas paratiroides (figura 78-5). Aumenta la remodelación ósea al estimular directamente los osteoblastos e indirectamente los osteoclastos mediante el factor estimulante de osteoclastos. Sin embargo, la resorción ósea excede la acumulación ósea; por tanto, la PTH causa una resorción ósea neta. También estimula la síntesis de vitamina D_3 activada y estimula la absorción de Ca^{2+} en el intestino delgado.

Homeostasia del calcio. Cuando el Ca^{2+} plasmático cae, la secreción de PTH aumenta. La PTH aumenta el Ca^{2+} plasmático de tres maneras. 1) Moviliza el Ca^{2+} óseo al aumentar la resorción ósea. 2) Aumenta la absorción gastrointestinal de Ca^{2+} al aumentar la síntesis de vitamina D activada: PTH aumenta la formación de vitamina D al estimular la actividad de 1α -hidroxilasa en las células tubulares proximales de los riñones. 3) Aumenta la reabsorción de Ca^{2+} en la nefrona distal. Sin embargo, debido a que produce hipercalcemia, las grandes cantidades de Ca^{2+} filtrado en los túbulos resulta en hipercalcemia, las grandes cantida-

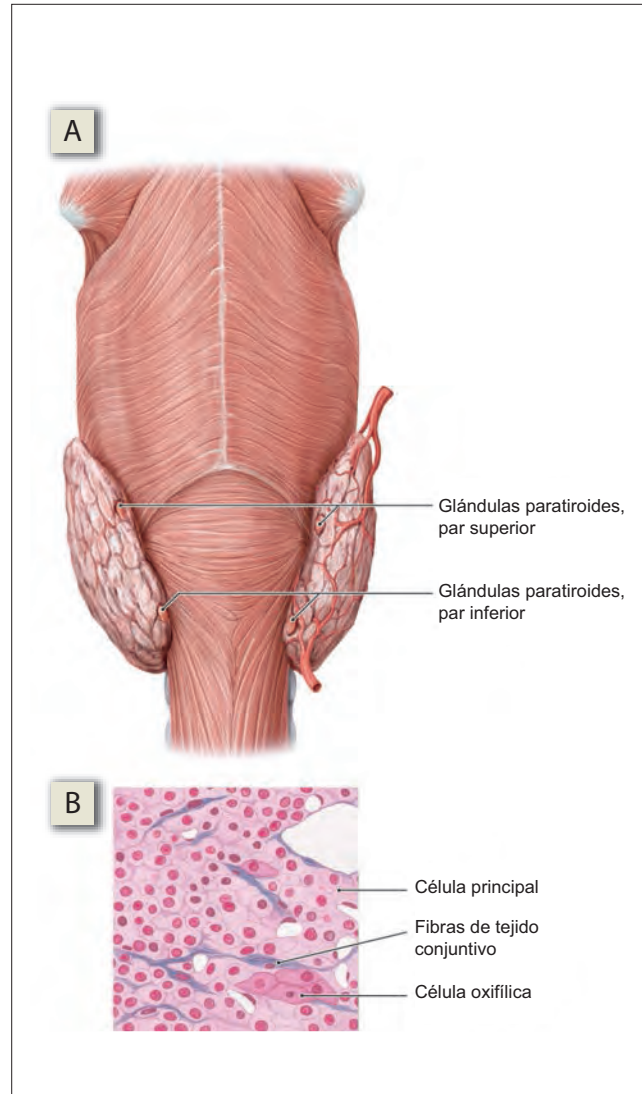


Figura 78-5. A) Glándulas paratiroides, vista posterior. B) Estructura microscópica de la glándula paratiroidea.

des de Ca^{2+} filtradas en los túbulos resultan en hipercalcemia a pesar de la mayor reabsorción tubular. Resulta interesante que la proteína relacionada con hormona paratiroidea (PTHrP) puede unirse al receptor PTH e imita sus acciones. La PTHrP es la principal causa de hipercalcemia en cáncer.

La disolución inducida por PTH de los cristales de hidroxapatita en el hueso también se asocia con la liberación de bicarbonato, que tiende a producir alcalosis metabólica. Sin embargo, la bicarbonaturia producida por la acción tubular de PTH minimiza la alcalosis producida por la disolución de cristales de hidroxapatita.

La resorción de hueso libera tanto Ca^{2+} como fosfatos hacia el plasma. Una elevación simultánea de fosfatos junto con Ca^{2+} causaría la precipitación de $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ en los tejidos y una reducción del Ca^{2+} ionizado en plasma. La PTH previene dicha precipitación de $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ mediante su **efecto fosfatúrico**, que reduce las concentraciones plasmáticas de fosfato. La fosfaturia ocurre porque la PTH disminuye la reabsorción tubular proximal de fosfato.

Homeostasia de fosfato. De forma indirecta, la PTH también mantiene constante la concentración plasmática de fosfato. Un aumento en el fosfato plasmático se asocia con una mayor precipitación de $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ a medida que se excede el producto de la solubilidad. La disminución resul-

tante en el Ca^{2+} plasmático estimula la secreción de PTH que, a su vez, aumenta la excreción urinaria de fosfatos (figura 78-6).

Calcitonina

La calcitonina es una hormona polipeptídica secretada por las células parafoliculares (C) de la glándula tiroides. Su secreción es estimulada por hipercalcemia (figura 78-7). La secreción de calcitonina también está influenciada por hormonas gastrointestinales, como gastrina y glucagón (estimulantes) y somatostatina (inhibidor). La calcitonina produce hipocalcemia e hipofosfatemia al inhibir la resorción de hueso osteoclástico y también al incrementar la excreción urinaria de iones de Ca^{2+} y fosfato (PO_4^{3-}). Los osteoclastos tienen en ellos receptores para calcitonina.

La deficiencia de calcitonina causa pocos problemas en tanto la glándula paratiroidea funcione de forma normal. La calcitonina puede ser importante durante el embarazo y la lactancia cuando la demanda de Ca^{2+} del cuerpo se eleva de forma considerable. El exceso en la demanda de Ca^{2+} puede satisfacerse ya sea mediante su consumo en los alimentos o al movilizar Ca^{2+} a través de resorción ósea. La calcitonina puede ser importante para prevenir una resorción ósea excesiva en estas situaciones.

Vitamina D activada

La vitamina D (también conocida como dihidrocolecalciferol) es una hormona liposoluble. Actúa como una hormona del grupo I (esteroide) que interactúa con los receptores nucleares en las células blanco. Sin embargo, también es hidrófila, ya que contiene tres grupos hidroxilo. Así, también actúa como una hormona del grupo IIB, actuando a

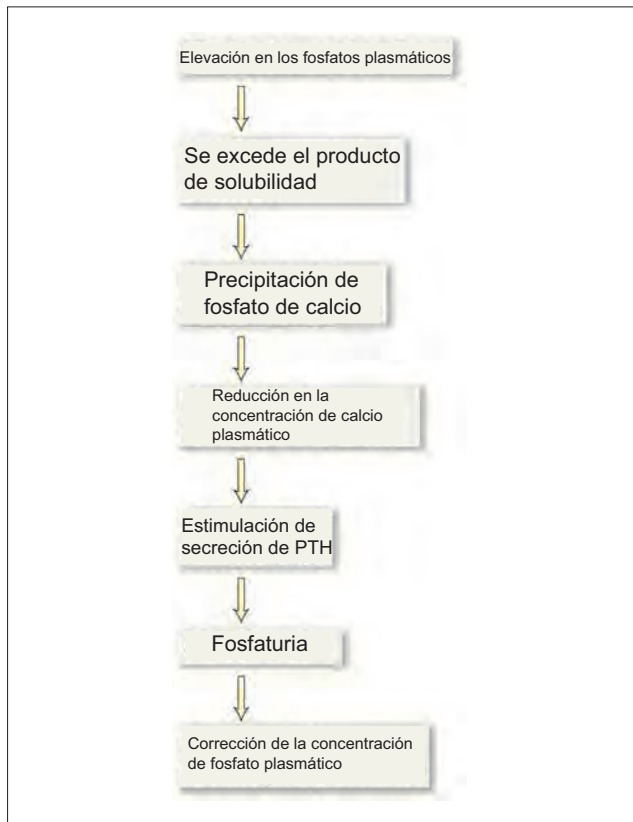


Figura 78-6. Mecanismo por el cual la hormona paratiroidea PTH mantiene la homeostasia de fosfato.

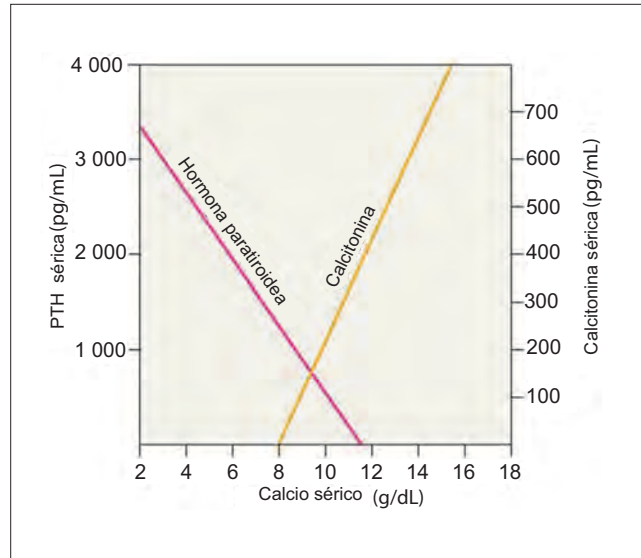


Figura 78-7. Relación recíproca entre la secreción de hormona paratiroidea (PTH) y calcitonina. Cuando el calcio sérico aumenta, la PTH sérica disminuye y la calcitonina sérica aumenta.

través de receptores de membrana con guanosina monofosfato cíclico (GMPc) como segundo mensajero.

El calcitriol se sintetiza a partir de vitamina D (colecalfiferol) en dos pasos (figura 78-8). La vitamina D_3 se convierte primero en calcidiol (25-hidroxicolecalciferol) en el hígado por la acción de la 25-hidroxilasa. A continuación, se metaboliza en el riñón a calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol) por 1α -hidroxilasa. El calcidiol es la principal forma circulante de vitamina D_3 ; calcitriol es la forma activa final de vitamina D_3 . Mol a mol, calcitriol es 100 veces más potente que calcidiol y 300 veces más potente que la vitamina D_3 .

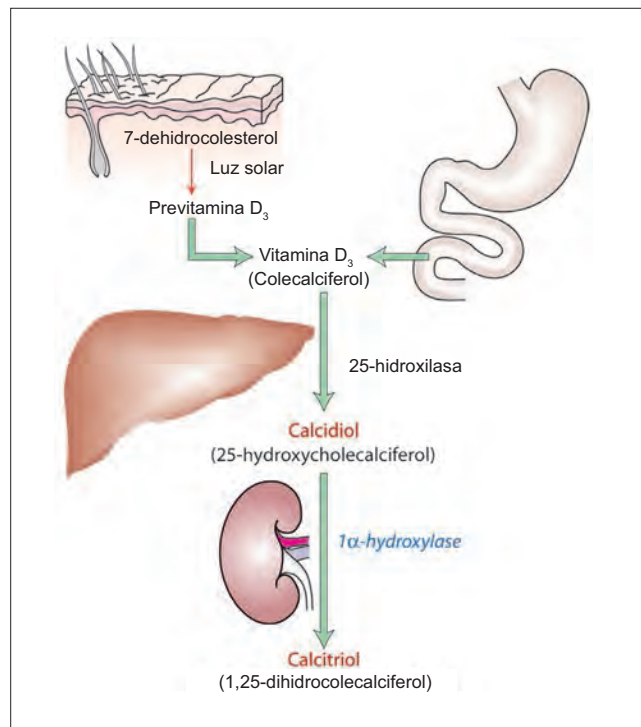


Figura 78-8. Formación de vitamina D.

La vitamina D₃ se sintetiza en la piel y también está presente en la dieta. Los queratinocitos del estrato córneo de la epidermis contienen 7-dehidrocolesterol, que se convierte a previtamina D₃ mediante fotoactivación mediante radiación ultravioleta solar en la longitud de onda de 290 a 315 nm. La previtamina D₃ se convierte lentamente en vitamina D₃ (colecalciferol). Los pescados grasos y el aceite de hígado de bacalao son fuentes alimentarias ricas en vitamina D₃. La absorción de vitamina D₃ de la dieta ocurre sobre todo en el íleon y requiere de sales biliares.

La producción de calcitriol aumenta por la PTH y por la hipofosfatemia (figura 78-9A). La PTH activa la α -hidroxilasa, que cataliza la conversión de 25-hidrocolecalciferol a 1,25-dihidrocolecalciferol. A su vez, calcitriol ejerce retroalimentación negativa sobre la secreción de PTH. La hipofosfatemia aumenta el calcitriol al activar de forma directa la α -hidroxilasa renal. La hipocalcemia aumenta la síntesis de calcitriol de forma indirecta mediante su estimulación de la secreción de PTH.

Efecto en el hueso | El calcitriol, al igual que PTH, tiene los efectos opuestos sobre el hueso, aumentando tanto el depósito de hueso como la resorción del mismo. Sin embargo, su efecto neto es un aumento de la mineralización ósea. El calcitriol estimula a los osteoblastos para que depositen osteoide (los osteoblastos y sus precursores tienen receptores nucleares para calcitriol) y promueven aún más la mineralización del osteoide al mantener concentraciones adecuadas de Ca²⁺ y fosfatos

extracelulares. Los osteoblastos activados secretan factor estimulante de osteoclastos, que inducen el desarrollo de osteoclastos de sus precursores. (Los osteoclastos en sí mismos no tienen ningún receptor de calcitriol.) La activación osteoclástica promueve la resorción ósea.

Efectos en el intestino | El calcitriol promueve la absorción intestinal de Ca²⁺ y PO₄³⁻, que contribuyen a una mayor mineralización ósea. La absorción de Ca²⁺ ocurre sobre todo en el duodeno; los PO₄³⁻ se absorben sobre todo a partir del yeyuno y el íleon. Ambos se absorben mediante transporte activo secundario. El Ca²⁺ se extruye a través de la membrana basolateral de los enterocitos duodenales mediante la bomba de Ca²⁺-trifosfatasas de adenosina (ATPasa) (figura 78-9B). El calcitriol induce la síntesis de esta proteína de la bomba. La mayor actividad de la bomba de Ca²⁺-ATPasa reduce el Ca²⁺ intracelular, lo que promueve la difusión facilitada de Ca²⁺ en la membrana de borde en cepillo de las microvellosidades intestinales. El calcitriol también induce la síntesis de una proteína de unión a Ca²⁺ llamada calbindina. No se conoce la función precisa de la calbindina en la absorción de calcio. El calcitriol estimula la captación de fosfato intestinal mediante el simportador de Na⁺-PO₄³⁻.

Modelos generales: equilibrio de fuerzas y homeostasis

Es esencial reconocer que hay un equilibrio de fuerzas de importancia crítica que determinan la concentración de Ca²⁺ que está presente en la sangre. Las hormonas que regulan la concentración de Ca²⁺ de forma homeostática actúan en conjunto para mantener éste en concentraciones adecuadas.

Trastornos del equilibrio de calcio

Hipoparatiroidismo

Hipoparatiroidismo primario | Cuando las glándulas paratiroides secretan cantidades inadecuadas de PTH, se le llama hipoparatiroidismo primario. La menor secreción puede deberse ya sea a una deficiencia en la secreción de PTH o a la eliminación accidental de tejido paratiroideo durante cirugía tiroidea. Resulta en hipocalcemia e hiperfosfatemia. La calcificación de tejidos blandos también es frecuente, en particular en los ganglios basales, y probablemente se deba a la hiperfosfatemia y la precipitación de sales de fosfato de calcio.

Si la hipocalcemia es lo bastante grave, resulta en tetania, un trastorno asociado con excitabilidad espontánea de los nervios que conducen a espasmos musculares. Los espasmos afectan sobre todo las extremidades y la laringe. Los espasmos laríngeos pueden ser letales. La tetania latente puede diagnosticarse al provocar los signos de Chvostek y Trousseau. El **signo de Chvostek** es la contracción ipsilateral de los músculos faciales provocada por la percusión al nervio facial justo anterior al lóbulo de la oreja. El **signo de Trousseau** es el espasmo carpopedal que se provoca por la aplicación de presión oclusiva (con un manguito de baumanómetro) en el brazo. El espasmo carpopedal aparece como aducción del pulgar, flexión de la articulación metacarpofalángica y extensión de la articulación interfalángica.

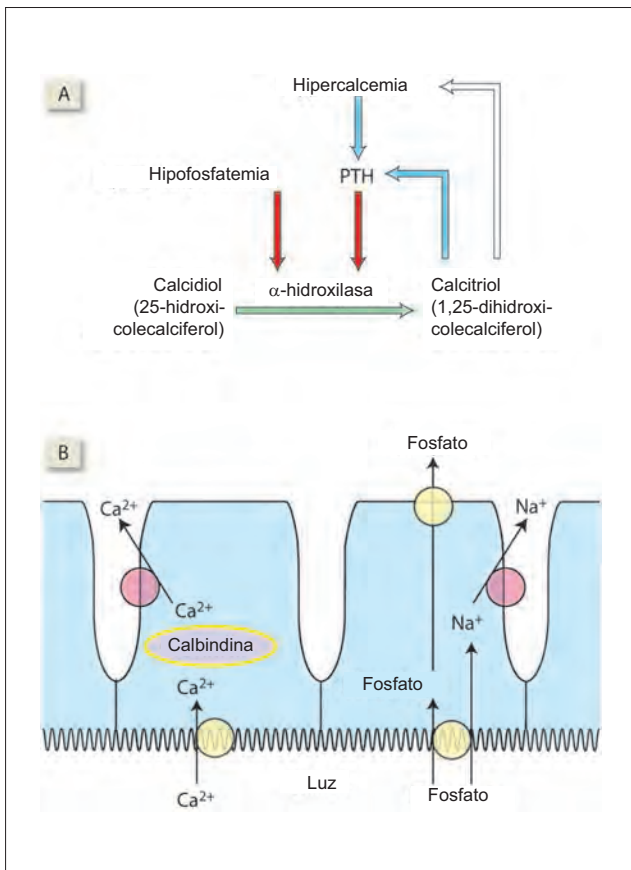


Figura 78-9. A) Control de la producción de vitamina D. B) Efecto de la vitamina D sobre la absorción de calcio en los intestinos. Los efectos inhibitorios se muestran en azul.

El **hipoparatiroidismo secundario** es causado por la supresión de la retroalimentación de la secreción de PTH por una mayor concentración de Ca^{2+} plasmático, por ejemplo, por un consumo excesivo de vitamina D.

En el **seudohipoparatiroidismo**, los receptores de PTH son resistentes a la acción de PTH. Así, hay hipocalcemia e hiperfosfatemia, pero la secreción de PTH está elevada debido a la estimulación de la retroalimentación de la paratiroides por hipocalcemia (cuadro 78-1).

Hiperparatiroidismo

Hiperparatiroidismo primario | Cuando la secreción excesiva de PTH es causada por un tumor de una glándula paratiroides o por tejido paratiroideo ectópico, se le denomina hiperparatiroidismo primario. El exceso de PTH conduce a hipercalcemia e hipofosfatemia con aumento de la excreción urinaria de Ca^{2+} , fosfatos e hidroxiprolina. La nefrolitiasis (cálculos renales) es frecuente. Los cálculos están compuestos de oxalato de Ca^{2+} o fosfato de Ca^{2+} . Los huesos muestran osteopenia (reducción de la masa ósea) y pueden desarrollar osteítis fibrosa quística.

Hiperparatiroidismo secundario | Si la secreción de PTH excesiva es secundaria a hipocalcemia, se le denomina hiperparatiroidismo secundario. Esta hipocalcemia puede ocurrir si hay deficiencias de vitamina D en la dieta, se absorbe de forma inadecuada debido a malabsorción de grasas, o no se convierte a calcitriol debido a enfermedad renal. El hiperparatiroidismo secundario también puede ocurrir cuando hay una mayor demanda de Ca^{2+} , como durante el embarazo y la lactancia.

Hipovitaminosis D

La hipervitaminosis D resulta en raquitismo u osteomalacia, hipocalcemia moderada, hipofosfatemia grave e hiperparatiroidismo secundario. El hiperparatiroidismo secundario minimiza la hipocalcemia, pero agrava la hipofosfatemia y el hueso cambia.

Hipervitaminosis D

La hipervitaminosis D ocurre después de la ingestión de un exceso de vitamina D. La hipervitaminosis D resulta en hipercalcemia e hiper calciuria. En casos graves, hay calcificación ectópica diseminada.

Aunque la luz solar estimula la producción de vitamina D, la exposición excesiva al sol no provoca toxicidad por vitamina D debido a la lenta liberación de vitamina D_3 recién sintetizada de la piel. Además, el calcitriol inhibe la proliferación de queratinocitos, que constituyen otro mecanismo de regulación para prevenir una síntesis excesiva de vitamina D_3 por la piel (figura 78-10).

Cuadro 78-1 Comparación de los diferentes tipos de hipoparatiroidismo

	Secreción de PTH	Calcio plasmático
Hipoparatiroidismo primario	Reducida	Reducido
Hipoparatiroidismo secundario	Reducida	Aumentado
Seudohipoparatiroidismo	Aumentada	Reducido

Abreviatura: PTH, hormona paratiroidea.

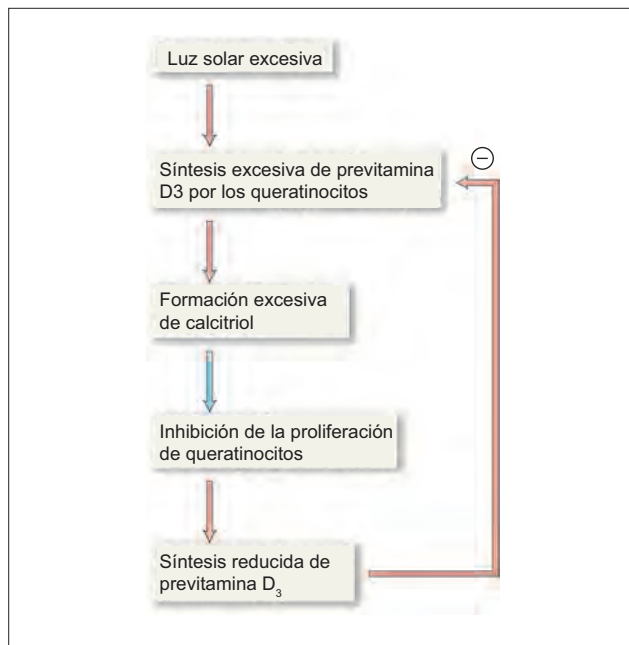


Figura 78-10 Mecanismo regulador que previene la hipervitaminosis con la exposición a la luz solar.

Resumen

- El hueso es el principal sitio de almacenamiento para el Ca^{2+} y los procesos fisiológicos que subyacen al crecimiento y la remodelación de hueso contribuyen a la regulación de Ca^{2+} .
- Las tres hormonas que actúan en conjunto para mantener la homeostasia de Ca^{2+} son la hormona paratiroidea (PTH), la calcitonina y la vitamina D.
- La PTH aumenta el Ca^{2+} plasmático al liberar calcio del hueso, aumentando la reabsorción renal de Ca^{2+} y estimulando la producción de vitamina D.
- La calcitonina reduce las concentraciones de Ca^{2+} al promover una mayor incorporación de calcio al hueso y al aumentar la excreción de Ca^{2+} .
- La vitamina D aumenta la absorción de Ca^{2+} en las vías gastrointestinales.

Aplicación del conocimiento

78.1. ¿Cuál es el efecto de la función tiroidea deprimida de la Sra. Omayá (una consecuencia de la TSH baja) sobre el metabolismo de calcio?

79 Hormonas de la corteza suprarrenal

Las glándulas suprarrenales son estructuras pares localizadas por arriba de los riñones (figura 79-1A). La glándula suprarrenal consiste de una corteza externa y una médula interna (figura 79-1B). Las hormonas secretadas por la corteza suprarrenal se denominan corticosteroides, los cuales se clasifican como glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos.

La corteza suprarrenal fetal es mayor que la médula. Alrededor del tercer año de vida, se han formado tres zonas distintas de células en la corteza suprarrenal (figura 79-1C). La zona glomerular es la capa más externa y el sitio de la síntesis de los mineralocorticoides. La amplia zona media es la fascicular, y la capa interna es la reticular. Las zonas media e interna de la corteza suprarrenal sintetizan y secretan glucocorticoides y andrógenos. La zona media secreta más glucocorticoides, y la zona interna más andrógenos. La corteza suprarrenal es esencial para la vida, pero no la médula suprarrenal. Posterior a una suprarrenalectomía, la deficiencia de mineralocorticoides da como resultado hipotensión, insuficiencia circulatoria y, a la larga, choque mortal.

La corteza suprarrenal recibe un gran flujo sanguíneo por gramo de tejido. Es perfundida por una densa red de capilares provenientes de arterias corticales cortas. Algunos de los capilares drenan dentro de la médula suprarrenal, proporcionándole una circulación portal.

Corticosteroides

Los corticosteroides con actividad predominantemente **glucocorticoide** son el cortisol, corticosterona y la 11-dehidrocorticosterona. Los corticosteroides con actividad predominantemente **mineralocorticoide** son la aldosterona y la 11-desoxicorticosterona. Además, el cortisol tiene cierta actividad mineralocorticoide importante, y la aldosterona alguna actividad mineralocorticoide. Los corticosteroides con actividad **androgénica** son la dehidroepiandrosterona (DHEA), el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y la androstenediona.

La corteza suprarrenal también secreta testosterona y estrógenos, aunque las cantidades secretadas son muy pequeñas para ser eficaces desde el punto de vista fisiológico. Además, las actividades androgénicas de la androstenediona, DHEA y DHEAS son muy débiles para ser fisiológicamente importantes. Sin embargo, la DHEA se convierte de tejidos adiposos a andrógenos potentes, como la testosterona y la dihidrotestosterona, así como a estrógenos, principalmente estrona. La conversión periférica de DHEA a andrógenos potentes tiene poca importancia en los varones, no así en las mujeres, ya que les causa crecimiento del pelo axilar y púbico y estimulación de la libido. La conversión periférica de DHEA a estrógenos es importante tanto en varones como en mujeres, como se explica más adelante.

En los **varones**, la fuente principal del estrógeno presente es la conversión periférica de la DHEA suprarrenal, y con

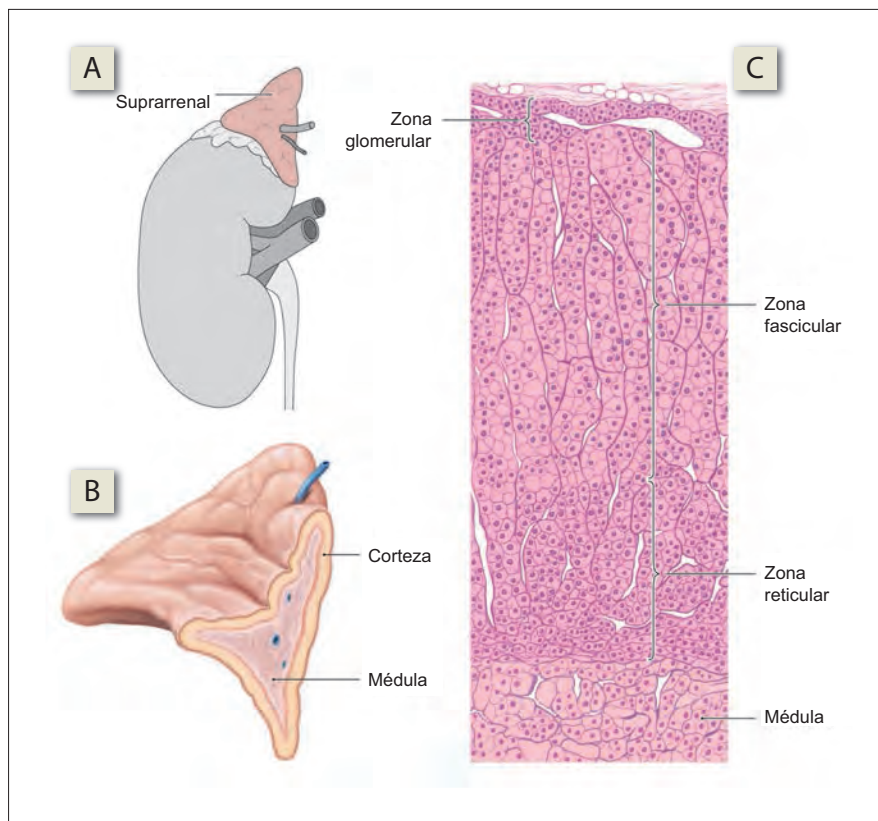


Figura 79-1. A) Localización de la glándula suprarrenal. B) Corte de la glándula suprarrenal derecha, abierta. C) Corte histológico de la glándula suprarrenal.

mínimas cantidades provenientes de los testículos. Los estrógenos apresuran el cierre de las epífisis, mejoran la secreción de la hormona del crecimiento en la pubertad, intervienen en la inhibición de la secreción de la gonadotropina en la hipófisis por la testosterona, y pueden regular la concentración plasmática de las lipoproteínas de alta densidad. Son potencialmente responsables de la ginecomastia en la vejez, debido a un desequilibrio en la relación testosterona-estrógenos.

En las **mujeres premenopáusicas**, la principal fuente de estrógeno es el estradiol ovárico, con pequeñas cantidades de estrona formada por la conversión periférica de DHEA suprarrenal. En las **posmenopáusicas**, predomina la formación periférica de estrógenos. Debido a que el tejido adiposo es el principal sitio de la síntesis de estrona de DHEA, el estrógeno total en una mujer posmenopáusica en demasía obesa puede ser mucho mayor que en una mujer premenopáusica.

Biosíntesis

Los pasos en la biosíntesis de los corticosteroides se muestran en la figura 79-2, y las estructuras de las hor-

monas en la figura 79-3. Algunas de las enzimas en la vía biosintética se localizan en la mitocondria, y otras en el retículo endoplásmico liso. Por consiguiente, durante la síntesis de esteroides, los sustratos deben moverse dentro y fuera de la mitocondria para que ocurran las reacciones apropiadas.

La síntesis de corticosteroides inicia con la absorción de colesterol, división de las cadenas laterales de colesterol y formación de pregnenolona. Aunque la corteza suprarrenal puede sintetizar su propio colesterol a partir de acetil CoA, la mayoría del colesterol para su síntesis de esteroides proviene de lipoproteínas plasmáticas de baja densidad (LDL). La corteza suprarrenal almacena colesterol en forma de ésteres y lo desterifica durante la síntesis de esteroides. El colesterol es convertido a pregnenolona por la 20,22-desmolasa, una enzima mitocondrial. Éste es el factor límite de tasa en la biosíntesis de corticosteroides. La pregnenolona es el precursor común de todas las hormonas esteroides, tanto de mineralocorticoides como glucocorticoides.

En la **vía mineralocorticoidea**, la pregnenolona es convertida a progesterona por la enzima 3 β -hidroxi deshidro-

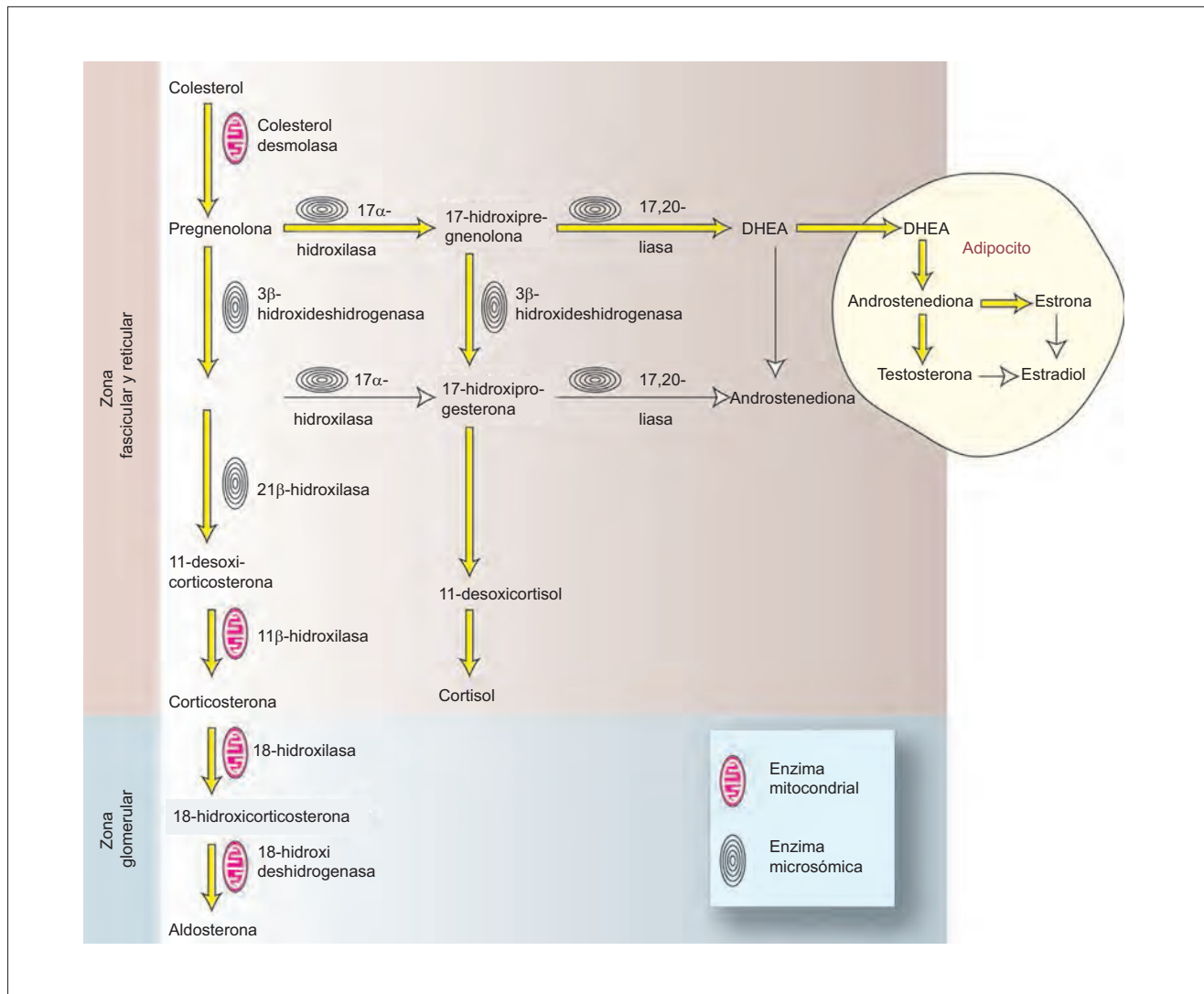


Figura 79-2. Biosíntesis de hormonas esteroideas. Las flechas amarillas gruesas muestran el flujo importante de sustratos. Los detalles de la producción de andrógenos y estrógenos se muestran en la figura 82-1 DHEA, dehidroepiandrosterona.

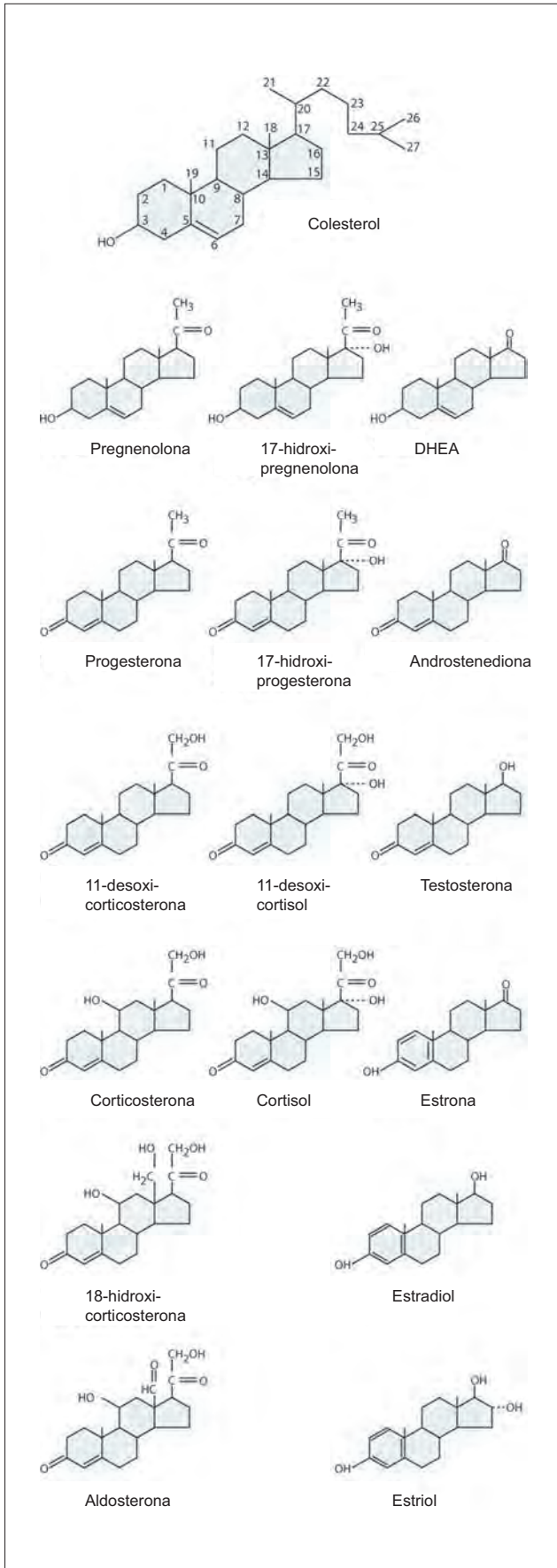


Figura 79-3. Estructuras químicas de las hormonas esteroideas. DHEA, dehidroepiandrosterona.

genasa. La progesterona es entonces hidroxilada secuencialmente en las posiciones C-21, C-11 y C-18 para formar 18-hidroxicorticosterona (figura 79-3). La 18-hidroxicorticosterona es convertida a aldosterona por la enzima mitocondrial 18-hidroxi deshidrogenasa, la cual se encuentra sólo en la zona glomerular.

En la **vía glucocorticoidea**, la pregnenolona es hidroxilada secuencialmente en las posiciones C-17, C-21 y C-11, para formar cortisol. La zona glomerular no puede sintetizar cortisol, conforme pierde 17 α -hidroxilasa.

En la **vía androgénica**, la DHEA y la androstenediona son producidas, respectivamente, desde 17 α -hidroxipregnenolona y 17 α -hidroxiprogesterona, por la acción de la 17,20-liasa.

Defectos biosintéticos

La deficiencia genética de las enzimas necesarias para la biosíntesis de corticosteroides da como resultado una disminución en la síntesis de cortisol (figura 79-4). La disminución en el cortisol plasmático provoca una estimulación en la secreción de la hormona corticotropina (ACTH), lo que lleva a hiperplasia de la corteza suprarrenal, a lo se denomina **hiperplasia suprarrenal congénita**. La hipersecreción de ACTH da como resultado una producción excesiva de aquellos sustratos proximales a las enzimas deficientes, lo que ocasiona diversas manifestaciones clínicas (cuadro 79-1). Por ejemplo, se afecta la producción de hormonas sexuales, lo que causa alteraciones genitales. Por tanto, la condición también se conoce como **síndrome adrenogenital**.

La **deficiencia de 21- β -hidroxilasa** (figura 79-4A) da como resultado una producción deficiente tanto de glucocorticoides como mineralocorticoides. La deficiencia de mineralocorticoides lleva a pérdidas excesivas de sal y agua corporales, y esta alteración se denomina **forma perdedora de sal de hiperplasia suprarrenal congénita**. La mayoría de los sustratos son desviados a la vía androgénica, lo que produce grandes cantidades de DHEA, la cual es un andrógeno débil y contribuye a un aumento en la concentración urinaria de 17-cetosteroides. Fuera de la glándula suprarrenal, el DHEA es metabolizado a testosterona, estrona y estradiol. En las niñas, la deficiencia de esta enzima produce pseudohermafroditismo y virilización.

La **deficiencia de 11 β -hidroxilasa** (figura 79-4B) produce un trastorno en la producción de corticosterona y aldosterona, pero una producción excesiva de 11-desoxicorticosterona, la cual tiene ~3% de la actividad de la aldosterona. Esto da como resultado retención de agua y sodio, hipertensión e hipopotasemia, esta alteración se conoce como **forma hipertensiva de hiperplasia suprarrenal congénita**. Hay una producción disminuida de cortisol, aunque la producción de 11-desoxicortisol, el cual no es bioactivo, aumenta. También hay una secreción excesiva de DHEA, con todas sus consecuencias.

La **deficiencia de 17 α -hidroxilasa** (figura 79-4C) ocurre tanto en la corteza suprarrenal como en las gónadas. Una deficiencia de 17 α -hidroxilasa da como resultado una alteración en la síntesis de cortisol, andrógenos y estrógenos. La mayoría de los sustratos entran a la vía mineralocorticoidea, causando hipertensión y trastornos del agua, electrolitos y balance del pH. Aunque disminuye la producción de cortisol, la producción excesiva de corticosterona, un glucocorticoide débil, evita los síntomas de deficiencia por glucocorticoides. En las mujeres, las bajas concentraciones de estradiol dan como resultado infantilismo sexual. En los varones, las bajas concentraciones de testosterona se relacionan con feminización y pseudohermafroditismo masculino.

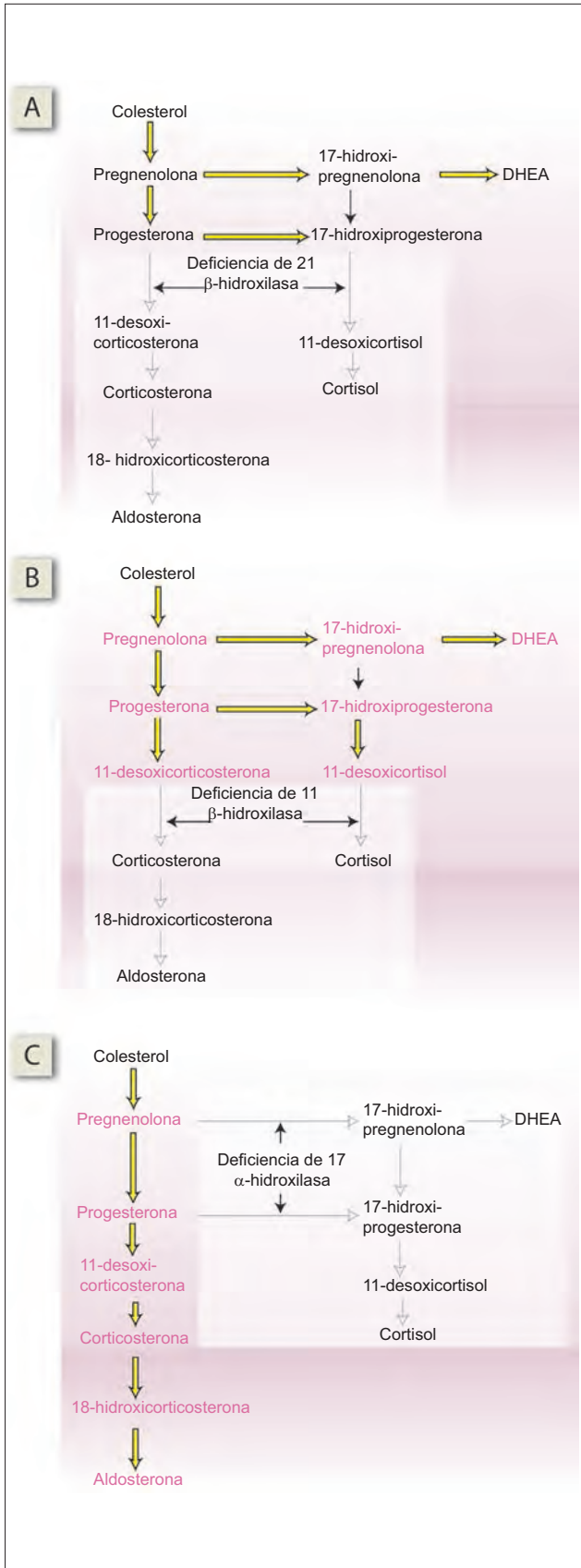


Figura 79-4. A) Biosíntesis de esteroides en deficiencia de 21 β -hidroxilasa, B) deficiencia de 11 β -hidroxilasa y C) deficiencia de 17 α -hidroxilasa. DHEA, dehidroepiandrosterona.

Cuadro 79-1 Efectos de distintos defectos enzimáticos en la hiperplasia suprarrenal congénita

	Efecto glucocorticoide	Efecto mineralocorticoide	Efecto androgénico
21 β -hidroxilasa	Bajo	Bajo: pérdida de sal	Alto: virilizante
11 β -hidroxilasa	Bajo	Moderado: hipertensivo	Alto: virilizante
17 α -hidroxilasa	Bajo	Excesivo: hipertensivo	Bajo: feminizante

Transporte y metabolismo

Cerca de 90% del cortisol plasmático se destina a la globulina unida a cortisol (o transcortina), la cual es una α -globulina, y ~6% del cortisol plasmático se destina a la albúmina plasmática. Alrededor de 4% no se consolida y representa el esteroide fisiológicamente activo. El cortisol utilizado representa un reservorio desde el cual se libera la hormona cuando bajan las concentraciones plasmáticas (cuando la hormona se une a receptores).

El cortisol es inactivado en el hígado a dihidrocortisol y tetrahidrocortisol, y es conjugado con el ácido glucurónico y sulfatos para formar metabolitos hidrosolubles que son fácilmente excretados por el riñón. La aldosterona es excretada en la orina después de su conversión a androsterona, eticolanolona y diversos metabolitos que colectivamente se denomina 17-cetoesteroides urinarios.

Glucocorticoides

Control de la secreción de glucocorticoides

La corteza suprarrenal está sometida al control del eje hipotálamo-hipofisario (figura 79-5). La hormona liberadora de corticotropina (CRH), liberada desde el hipotálamo, estimula la secreción de ACTH de la hipófisis anterior. La ACTH estimula la producción de glucocorticoides y, en menor medida (y sólo cuando las concentración de ACTH es elevada), de aldosterona.

El eje hipotálamo-hipofisario es retroalimentado negativamente por el cortisol. Por ello, una baja en la concentración de cortisol estimula las secreciones de ACTH y CRH (retroalimentación de rama larga), lo que da como resultado la restauración de las concentraciones de cortisol. También ocurre la retroalimentación de rama corta (ACTH-inhibición de CRH) y la retroalimentación de rama ultracorta (la CRH regula su propia producción). La integridad de este sistema de control de retroalimentación puede ser determinada por la prueba de supresión de dexametasona. La dexametasona, un glucocorticoide sintético, es un potente inhibidor de la secreción de ACTH y CRH. Si la administración de dexametasona disminuye la secreción de cortisol, esto indica que la hipófisis responde a la CRH y que la corteza suprarrenal responde a la ACTH.

La secreción de glucocorticoides tiene una variación diurna (figura 79-6) y aumenta rápidamente en respuesta al estrés. Estas respuestas son medidas por una liberación diurna de CRH del hipotálamo.

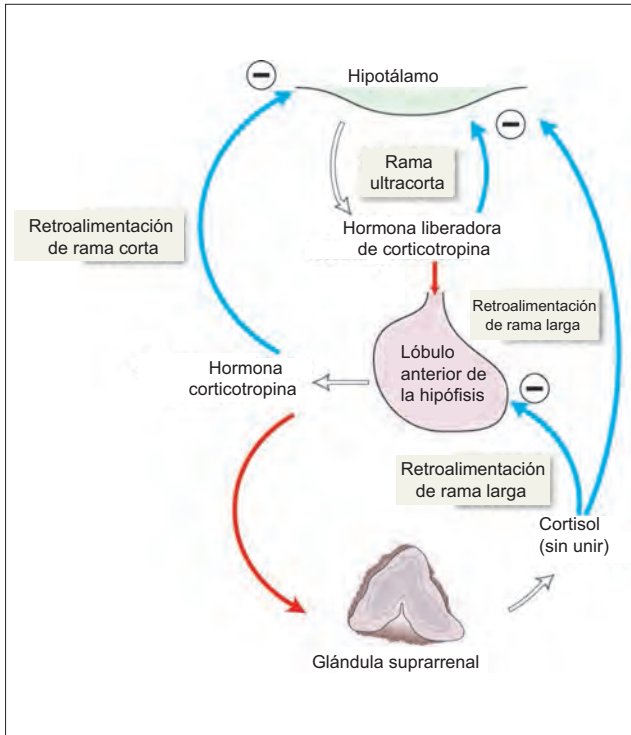


Figura 79-5. Control hipotálamo-hipofisario de la secreción de cortisol. Las vías de retroalimentación negativa se muestran como flechas azules.

Acciones fisiológicas de los glucocorticoides

Efecto sobre los glóbulos sanguíneos El cortisol estimula la hematopoyesis y aumenta el número de eritrocitos, neutrófilos y plaquetas circulantes. La neutrofilia ocurre debido a una liberación excesiva de la médula ósea, marginación reducida y diapédesis intracelular atenuada. El cortisol disminuye el número de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos circulantes, al promover su migración de la sangre a los tejidos.

Efectos antiinflamatorios Los glucocorticoides inhiben las reacciones inflamatorias y alérgicas de diversas formas. 1) Estabilizan las membranas lisosómicas, y por tanto, inhiben la liberación de enzimas proteolíticas. 2) Disminuyen la permeabilidad capilar, por lo que inhiben la diapédesis y reducen los exudados inflamatorios. 3) El cortisol atenúa la liberación de mediadores inflamatorios como la serotonina, histamina e hidrolasas, de los granulocitos, mastocitos y macrófagos. También inhibe la síntesis de prostaglandinas.

Efectos antiinmunitarios Los glucocorticoides causan involución de los ganglios linfáticos, timo y bazo. A dosis altas, suprimen tanto la inmunidad humoral (al reducir la proliferación de células B) como la inmunidad celular (al inhibir la proliferación de células T y la liberación de citocinas).

Efectos antialérgicos La basofilia causada por cortisol disminuye la respuesta alérgica debido a una disminución en la liberación de histamina.

Efectos renales Los glucocorticoides facilitan la rápida excreción de una carga hídrica (aumentan la eliminación sin agua) y también intensifican la excreción de ácido úrico. Una baja en el cortisol plasmático se relaciona con una disminución en la filtración glomerular y del flujo plasmático renal. Los mineralocorticoides no producen estos efectos.

Efectos gástricos El cortisol aumenta la secreción de ácido gástrico y disminuye la proliferación de las células mucosas gástricas. Por tanto, el tratamiento prolongado con cortisol predispone a úlcera péptica. El estrés, el cual invariablemente se relaciona con una secreción excesiva de glucocorticoides, con frecuencia lleva a úlceras gástricas (**úlceras de estrés**).

Efectos psiconeurales Las concentraciones elevadas de cortisol pueden causar irritabilidad, depresión, insomnio, amnesia y un umbral disminuido a convulsiones. Las concentraciones bajas de cortisol pueden reducir la síntesis de adrenalina (véase figura 80-1) al inhibir la actividad de la enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (PNMT).

Efectos anticrecimiento Dosis elevadas de cortisol disminuyen la absorción de Ca^{2+} en el intestino (al antagonizar calcitriol), inhiben la mitosis de fibroblastos y provocan degradación del colágeno. Estos efectos llevan a la osteoporosis. El desdoblamiento del colágeno lleva a un aumento en la excreción urinaria de hidroxiprolina. El cortisol retrasa la curación de heridas debido a que reduce la proliferación de fibroblastos. El tejido conjuntivo disminuye en cantidad y fuerza. El cortisol inhibe las acciones anabólicas de la hormona del crecimiento y del factor de crecimiento insulínico tipo 1, sobre todo en huesos. El exceso de cortisol suprime la secreción de la hormona del crecimiento e inhibe el crecimiento somático. A grandes dosis, el cortisol causa atrofia y debilidad muscular (**miopatía esteroidea**).

Efecto vascular El cortisol mejora la síntesis de catecolaminas al activar PNMT. A dosis farmacológicas, el cortisol optimiza la respuesta vascular a la noradrenalina (la **acción permisiva**) y por tanto ayuda a mantener la presión arterial y la volemia. La ausencia de cortisol causa vasodilatación e hipotensión.

Adaptación al estrés Cualquier situación que altere o amenace la homeostasis se denomina estrés. El estrés aumenta la secreción de ACTH, lo que da como resultado un aumento en la secreción de glucocorticoides. Sin embargo, el significado fisiológico de esto no está muy claro, ya que la resistencia al estrés no se ve aumentada con la administración de glucocorticoides.

Las situaciones estresantes que aumentan la secreción de ACTH incluyen el traumatismo físico intenso, dolor, cirugía, choque circulatorio, fiebre, hipotermia, hipoglucemia, infecciones, trauma emocional y ejercicio extenuante.

Secreción de ADH El cortisol tiene un efecto de retroalimentación negativa sobre la secreción de ADH. La intoxi-

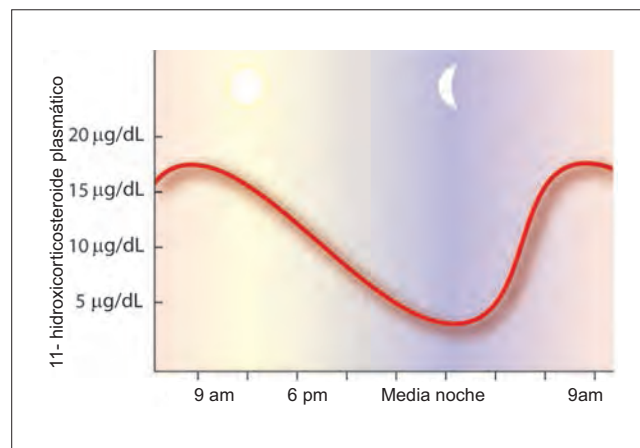


Figura 79-6. Variación diurna en la secreción de glucocorticoides. Las concentraciones en repique se presentan en ocasiones entre las 8 y 9 am.

cación hídrica causada por deficiencia de cortisol se relaciona con mucho con una liberación aumentada de ADH. Por tanto, los antagonistas de ADH pueden aliviar la intoxicación hídrica causada por deficiencia de cortisol.

Los **efectos metabólicos** del cortisol (figura 79-7) pueden resumirse como un efecto catabólico global con un efecto anabólico sobre el hígado, en donde son estimuladas tanto la glucogénesis como la gluconeogénesis. El cortisol ayuda al cuerpo durante el ayuno manteniendo normal la glucosa sanguínea y almacenando glucógeno hepático a costa de un desdoblamiento de las grasas corporales y proteínas prescindibles.

Metabolismo de carbohidratos 1) El cortisol causa hiperglucemia debido a un aumento de la gluconeogénesis. También bloquea el transporte de glucosa al músculo y al tejido adiposo, lo cual contribuye a la hiperglucemia. Estos efectos dan como resultado una intolerancia a la glucosa y a la larga **diabetes esteroidea**. La hiperglucemia causa una hiperinsulinemia compensatoria. 2) El cortisol promueve también la glucogénesis hepática y aumenta el contenido de glucógeno del hígado.

El aumento en la gluconeogénesis ocurre principalmente debido a dos causas: 1) el cortisol moviliza aminoácidos de los músculos y huesos, poniéndolos disponibles para la gluconeogénesis. El cortisol también aumenta la síntesis y actividad de enzimas gluconeogénicas clave, en especial fructosa 1,6-bifosfatasa. 2) El cortisol causa lipólisis en los tejidos adiposos, poniendo a disposición ácidos grasos libres y glicerol para la gluconeogénesis.

Metabolismo de proteínas 1) El cortisol mejora la liberación de aminoácidos de proteínas en el músculo esquelético y en la matriz ósea. Los aminoácidos liberados, en especial alanina, son transportados al hígado y desaminados para gluconeogénesis. La desaminación provoca un aumento en la síntesis y excreción de la urea. 2) Los glucocorticoides también tienen un efecto anti-anabólico conforme inhiben la síntesis de proteínas, probablemente a nivel traslacional.

Metabolismo de grasas 1) El cortisol causa lipólisis en el tejido adiposo al estimular lipasa sensible a la hormona. Los ácidos grasos movilizados del tejido adiposo son utilizados

para gluconeogénesis. El cortisol también tiene un efecto tolerante (potenciador) sobre los efectos lipolíticos de las catecolaminas y glucagón. 2) A pesar de la lipólisis, el cortisol aumenta la grasa corporal total con una distribución centrípeta característica que se aprecia en el síndrome de Cushing. El efecto lipogénico probablemente se debe a la hiperinsulinemia producida por el cortisol. Otros factores contribuyentes podrían ser la estimulación de la síntesis de leptina en los adipocitos y la estimulación sobre la diferenciación de preadipocitos hacia adipocitos.

Modelos generales: comunicación

El cortisol proporciona un buen ejemplo de la dispersión anatómica de los sistemas de procesamiento de información de las hormonas (célula-célula). Casi todas las células del organismo tienen receptores para cortisol, y por ello todas se ven afectadas por cambios en las concentraciones de cortisol.

Mineralocorticoides

La aldosterona es el principal mineralocorticoide secretado por la glándula suprarrenal, aunque la corticosterona se secreta en cantidades suficientes para ejercer un efecto mineralocorticoide menor. La desoxicorticosterona también tiene una discreta actividad mineralocorticoide, aunque habitualmente es secretada en cantidades importantes. Una gran cantidad de progesterona también tiene cierta actividad mineralocorticoide, pero no tiene papel fisiológico alguno en el control de la excreción del sodio.

Control de la secreción mineralocorticoide

La secreción mineralocorticoide es estimulada por la hipotensión, la angiotensina II, ACTH e hiponatremia, al disminuir su eficacia (figura 79-8). 1) La secreción de aldoste-

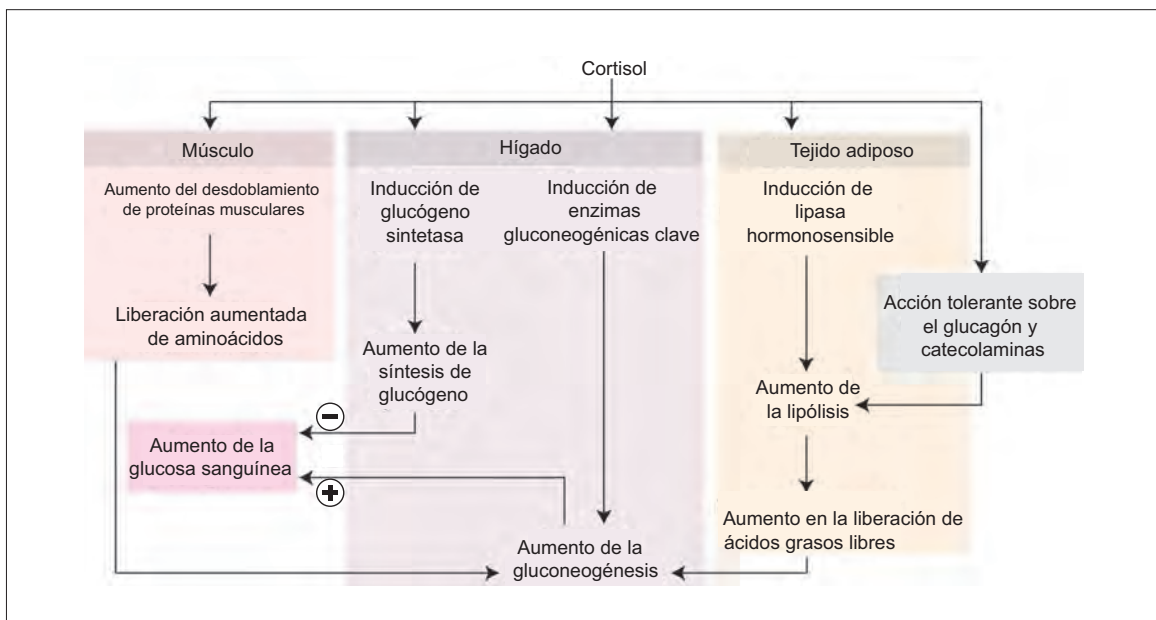


Figura 79-7. Efectos metabólicos de los glucocorticoides (cortisol). El aumento en la gluconeogénesis eleva la glucosa sanguínea, mientras que un aumento en la síntesis del glucógeno disminuye la glucosa sanguínea.

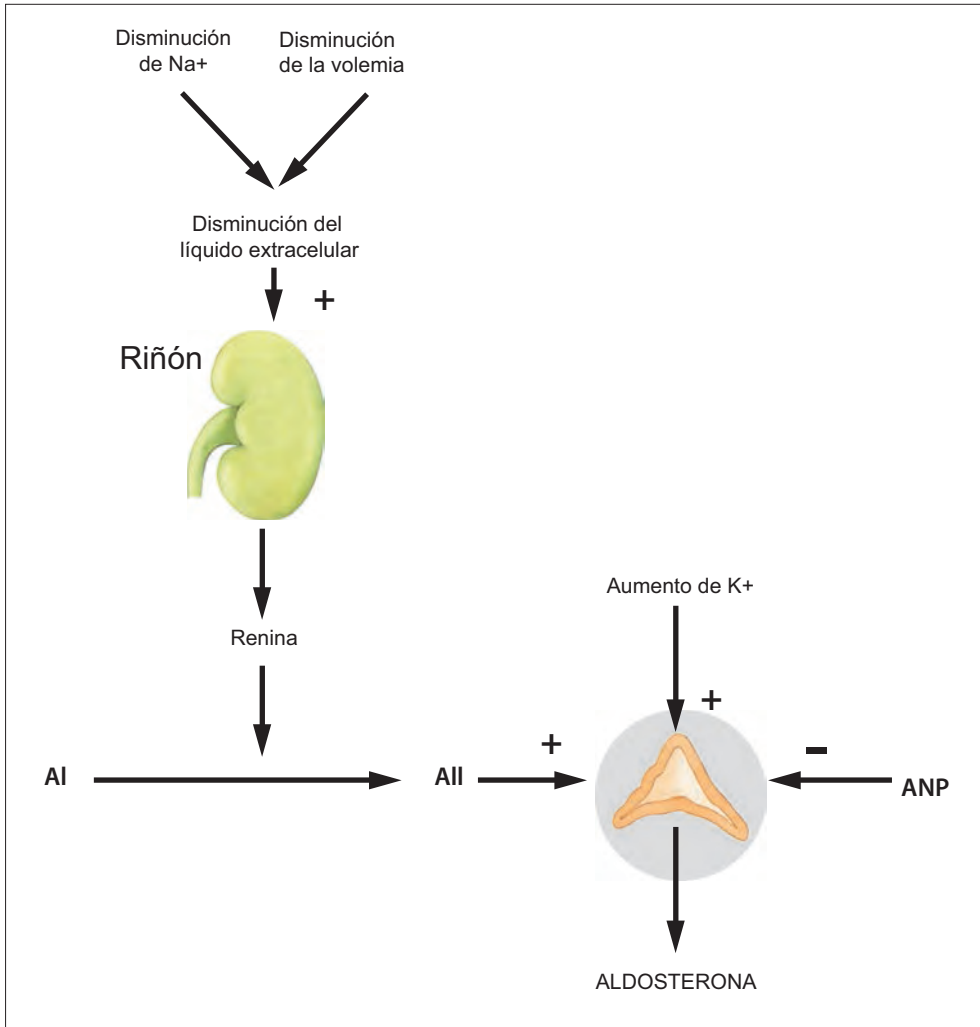


Figura 79-8. El control de la secreción de aldosterona. El determinante más potente de la secreción es un aumento de K^+ . La angiotensina II (AII), la cual es resultado de una estimulación en los riñones al disminuir el líquido extracelular y disminuir el Na^+ , también es un potente estímulo para la liberación de aldosterona. La proteína natriurética auricular inhibe la liberación de aldosterona.

rona en respuesta a la hiperpotasemia, forma la base para la regulación renal del balance corporal de potasio. 2) La estimulación de la secreción de aldosterona por la angiotensina II es importante para corregir la hipovolemia e hipotensión. Esto explica porqué la secreción de aldosterona aumenta al estar mucho tiempo de pie. 3) La estimulación de la secreción de aldosterona por la ACTH da como resultado una variación diurna de la secreción de aldosterona. Esto expresa también porqué la secreción de aldosterona aumenta en respuesta al estrés. La ACTH no es un regulador fisiológico importante de la secreción de aldosterona. Cuando la ACTH tiende a aumentar la secreción de aldosterona, la angiotensina II y los iones de potasio rápidamente compensan cualquier cambio en la concentración de aldosterona. Sin embargo, en un singular síndrome llamado **aldosteronismo remediable con glucocorticoides**, la ACTH ejerce un control más intenso de la secreción de la aldosterona que la angiotensina II o la hiperpotasemia, y por tanto se produce hiperaldosteronismo; se maneja con la administración de cortisol, el cual disminuye la secreción de ACTH mediante una retroalimentación negativa.

Una caída de ~ 20 mEq/L en el Na^+ plasmático estimula la secreción de aldosterona, aunque tales cambios son raros. Fisiológicamente, la hiponatremia es un estimulante débil de la secreción de aldosterona, por fortuna. Se sabe que una ingesta excesiva de agua da como resultado hiponatremia dilucional y diuresis hídrica. No ocurriría la diuresis si la hiponatremia fuese un estímulo potente para la secreción de aldosterona.

Acciones fisiológicas de los mineralocorticoides

La aldosterona actúa principalmente sobre los túbulos colectores corticales para aumentar la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ e iones H^+ . La aldosterona es un controlador mayor de la homeostasis de K^+ . Tiene una importancia secundaria en la regulación del balance de líquidos y electrolitos a pesar de su efecto sobre la reabsorción de Na^+ y agua. Los mineralocorticoides también aumentan la reabsorción de Na^+ del sudor y jugos digestivos, conforme fluyen a través de los conductos glandulares.

Disfunciones corticosuprarrenales

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing es resultado de una hipersecreción de cortisol. Puede ser causado por tumores hipofisarios secretores de ACTH (síndrome de Cushing dependiente de ACTH) o tumores suprarrenales secretores de cortisol o ectópicos (síndrome de Cushing independiente de ACTH). El síndrome de Cushing independiente de ACTH se relaciona con una supresión en la retroalimentación de la secreción de ACTH. (Hace tiempo al síndrome de Cushing dependiente de ACTH se le llamaba "enfermedad" de Cushing —una práctica que necesariamente causaba confusión y es mejor obviar.)

El síndrome de Cushing tiene todas las manifestaciones que podrían esperarse de las acciones excesivas del cortisol, y sólo se recapitulan aquí las clínicamente relevantes. 1) El paciente tiene una apariencia característica debido a la

redistribución de la grasa corporal: facies de luna llena, obesidad troncal con abdomen en péndulo y cuello de bisonte. 2) Debido a un aumento general del catabolismo, hay osteoporosis, atrofia muscular y adelgazamiento de la piel. El abdomen muestra estrías rojo purpúreas debido a un estiramiento de la piel por exceso de depósitos de grasa. Hay signos característicos de propensión a desarrollar hematomas (debido al adelgazamiento de la piel) y curación deficiente de heridas. 3) Los problemas sexuales relacionados incluyen amenorrea e hirsutismo (en mujeres), impotencia (en varones) y disminución de la libido (en ambos). Los trastornos psicológicos van desde la irritabilidad a depresión intensa e incluso psicosis. 4) Los exámenes revelan hipertensión (debida a retención de agua y Na⁺), intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia, hipercolesterolemia y elevación de 17-cetosteroides urinarios.

Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal se denomina **primaria** cuando ocurre disminución de la secreción corticosuprarrenal por un trastorno de la misma glándula. Se le llama **secundaria** cuando obedece a una estimulación inadecuada de las suprarrenales por ACTH.

En la **insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison)**, hay deficiencia de cortisol, aldosterona y DHEA. La deficiencia de cortisol da como resultado hipoglucemia e hiperpigmentación dérmica, la cual se debe a una respuesta de **hipersecreción de ACTH**, la cual presenta una hormona β-estimulante de melanocitos similar en estructura y actividad. De hecho, una parte del péptido ACTH es idéntico en estructura a la hormona β-estimulante de melanocitos (véase figura 76-5). La **deficiencia de aldosterona** causa hiponatremia con hipotensión, e hiperpotasemia con acidosis metabólica. Estos trastornos electrolíticos provocan síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea y cólicos abdominales. La **deficiencia de andrógenos** lleva a pérdida del vello axilar y púbico, disminución de la masa muscular y pérdida de la libido, en varones y mujeres.

La **insuficiencia suprarrenal secundaria** es similar a la de tipo primaria, excepto por dos diferencias importantes: 1) La secreción de aldosterona permanece casi sin cambios; por tanto, no ocurren trastornos de líquidos y electrolitos. La hipotensión que se presenta ocasionalmente se atribuye a una deficiencia de cortisol. 2) No hay hiperpigmentación debido a que no existe hipersecreción de ACTH.

Hiperaldosteronismo

El **hiperaldoesteronismo primario (síndrome de Conn)**, se presenta en pacientes con adenoma productor de aldosterona. Los adenomas benignos en forma característica presentan un patrón diurno normal de secreción de aldosterona, lo cual sugiere que la síntesis de aldosterona permanece controlada por la ACTH. Sin embargo, no hay el aumento en la secreción de aldosterona que normalmente ocurre en la posición de pie. Esta ausencia es atribuible a una supresión marcada del sistema renina-angiotensina por la hipopotasemia, la cual es muy acentuada en el síndrome de Conn. La hipopotasemia también altera la secreción de insulina, causando intolerancia a la glucosa; despolariza la membrana muscular, provocando debilidad del músculo; y altera la capacidad renal de concentración urinaria (nefropatía hipopotasémica), lo cual lleva a poliuria.

El hiperaldosteronismo causa también **hipernatremia**, con excreción urinaria disminuida de Na⁺ y secreción at-

nuada de Na⁺ en el sudor, saliva y secreciones gastrointestinales. La hipernatremia no es grave debido al **escape de mineralocorticoides** –un fenómeno derivado de los efectos de retención de Na⁺ del aldosteronismo crónico. Por la misma razón y también debido a la poliuria asociada con la nefropatía hipopotasémica, nunca ocurre edema en el síndrome de Conn.

El **hiperaldoesteronismo secundario** se asocia en forma importante con edema. El movimiento de Na⁺ y agua fuera de la circulación hacia los espacios intersticiales, da como resultado hipovolemia, la cual estimula la secreción de aldosterona. La elevación en la concentración de aldosterona resulta insuficiente para corregir la hipovolemia debido a que el agua y electrolitos retenidos se mueven de nuevo, rápidamente, hacia el intersticio, agravando el edema. La hipopotasemia no es importante debido a que la hipovolemia disminuye la tasa de flujo urinario a través de los túbulos renales, inhibiendo la secreción tubular.

Tratamiento con corticosteroides

Uso El tratamiento adrenocorticosteroide con frecuencia es de vida o muerte. 1) Los corticosteroides se utilizan como terapia sustitutiva en la insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria y también en trastornos no endocrinos. 2) Los corticosteroides tienen efectos tanto antiinflamatorios como inmunosupresores y por tanto se utilizan en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide y alteraciones del colágeno. Por la misma razón, son administrados a receptores de órganos trasplantados, a fin de disminuir las posibilidades de rechazo. Sin embargo, el tratamiento con grandes dosis de glucocorticoides predispone a infecciones, lo que obliga a administrar antibióticos en forma conjunta. 3) Debido a sus efectos antialérgicos, se utilizan en el asma bronquial y dermatopatías. 4) Por su efecto antilinfocítico, se aplican en neoplasias como las leucemias linfocíticas y linfomas. En el cáncer de mama que es agravado por los estrógenos, se administran corticosteroides para suprimir indirectamente la secreción de estrógenos. Los corticosteroides suprimen la actividad corticosuprarrenal mediante inhibición de la secreción de ACTH, de modo que la corteza suprarrenal produce menos precursores androgénicos de estrógenos. 5) Debido a que los corticosteroides disminuyen el edema, se utilizan en el edema cerebral. Los pacientes con accidente cerebrovascular con frecuencia reciben corticosteroides. El estrés relacionado con accidente cerebrovascular tiende a causar úlceras de estrés, y la administración de corticosteroides con frecuencia las agrava. Por ello, junto con el tratamiento de esteroides, estos pacientes reciben antiácidos. 6) Ya que los glucocorticoides mejoran la respuesta vascular a la noradrenalina, con frecuencia se administran en el choque circulatorio, junto con otros medicamentos. Sin embargo, su eficacia en el choque es controversial.

Debido a que el tratamiento a largo plazo con corticosteroides se relaciona con una supresión del eje, el tratamiento no debe suspenderse abruptamente. El cese repentino de esta terapia se relaciona con una insuficiencia suprarrenal potencialmente mortal. Por ello, la dosis de esteroides debe ser disminuida en forma lenta o paulatina. La recuperación total de la supresión hipotálamo-hipófisis-corticosuprarrenal, puede requerir hasta un año después de haber suspendido el tratamiento con esteroides.

Uso incorrecto Los esteroides se utilizan comúnmente como fármacos antiinflamatorios, pero sólo suprimen la inflamación sin eliminar su causa. La aplicación de una

crema con cortisona alivia el exantema pruriginoso, pero persiste la sensibilidad: la siguiente exposición producirá de nuevo el exantema.

Resumen

- La corteza suprarrenal está compuesta por tres capas de células, cada una de las cuales libera diferentes hormonas. La zona glomerular secreta la aldosterona mineralocorticoide, la zona fascicular secreta predominantemente glucocorticoides como el cortisol, y la zona reticular secreta andrógenos.
- Todas las hormonas corticosuprarrenales son sintetizadas a partir de un precursor común, el colesterol.
- Todos los esteroides corticales son transportados unidos a proteínas plasmáticas.
- La secreción de cortisol es controlada por el eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal, con el estímulo inmediato de ACTH para la secreción de cortisol.
- El cortisol tiene gran diversidad de efectos sobre el metabolismo, respuestas inmunitarias y al estrés, y sobre muchos órganos.
- La secreción de aldosterona es estimulada por aumento de K^+ plasmático, angiotensina II y disminución de Na^+ plasmático.
- La aldosterona actúa sobre los túbulos colectores renales para aumentar la reabsorción de sodio y la excreción de potasio.

Aplicación del conocimiento

79.1. La Sra. Omayá tiene una concentración baja de cortisol. ¿Cuáles son los posibles mecanismos que podrían resultar en este dato? Explique.

79.2. Los datos de laboratorio de la Sra. Omayá muestran elevación tanto de Na^+ como de K^+ . ¿Cuál es la explicación más probable para estos datos?

80 Hormonas de la médula suprarrenal

La médula suprarrenal representa en esencia un ganglio simpático crecido y especializado. Consiste de células cromafines o feocromocitos, las cuales son las análogas funcionales de las fibras posganglionares simpáticas del sistema nervioso autónomo. La médula suprarrenal es el único órgano neuroefector autónomo sin innervación simpática bineural (véase figura 76-1). Está innervada por un largo preganglionar simpático, neuronas colinérgicas que forman conexiones simpáticas con las células cromafines. Las vesículas secretoras de las células cromafines se denominan gránulos cromafines; aproximadamente 80% de estos gránulos en la médula suprarrenal sintetizan adrenalina, y el 20% noradrenalina.

La médula suprarrenal tiene una doble irrigación sanguínea que es perfundida por 1) arterias corticales largas y por 2) vasos que drenan del lecho capilar cortical. Al igual que la corteza suprarrenal, la médula suprarrenal tiene un elevado flujo sanguíneo por gramo de tejido. Este patrón circulatorio asegura una alta concentración de corticosteroides en la médula suprarrenal y permite a estos mismos aumentar la secreción de adrenalina a través de una acción tolerante (potenciadora).

La médula suprarrenal sintetiza y secreta aminas bioactivas llamadas catecolaminas, las cuales son aminas fenólicas dihidroxiladas. Las catecolaminas secretadas por la médula suprarrenal son la adrenalina y noradrenalina. La mayoría de la adrenalina circulante proviene de la médula suprarrenal, con contribuciones moderadas de las fibras simpáticas posganglionares y el sistema nervioso central.

Modelos generales: comunicaciones

La médula suprarrenal es un ejemplo selecto de la integración del procesamiento de información neural y humoral, con señales químicas que van de la célula preganglionar a la célula cromafin, y las catecolaminas que son liberadas a la circulación hacia el organismo para influir en la función celular.

Control de la síntesis de catecolaminas

La biosíntesis de catecolaminas se muestra en la figura 80-1. Deben observarse los siguientes puntos. 1) La precursora de todas las catecolaminas es la tirosina, la cual es un derivado de la dieta o de la hidroxilación hepática de fenilalanina. 2) La tirosina hidroxilasa es la enzima con factor límite de tasa en la biosíntesis global de la adrenalina. 3) Con excepción de la dopamina hidroxilasa, la cual se encuentra dentro del gránulo cromafin, todas las enzimas en esta vía biosintética son citosólicas. La dopamina entra al gránulo cromafin, en donde es convertida a noradrenalina por la dopamina β -hidroxilasa. 4) La noradrenalina debe difundirse en el citoplasma para su metilación por la feniletanolamina *N*-metiltransferasa (PNMT) a adrenalina. La adrenalina formada vuelve a entrar al gránulo cromafin.

La adrenalina no es secretada en cantidades importantes por las neuronas debido a que la PNMT está presente en concentraciones importantes sólo en la médula suprarrenal. Además, la actividad de la PNMT está inducida por una concentración local muy elevada de glucocorticoides, los

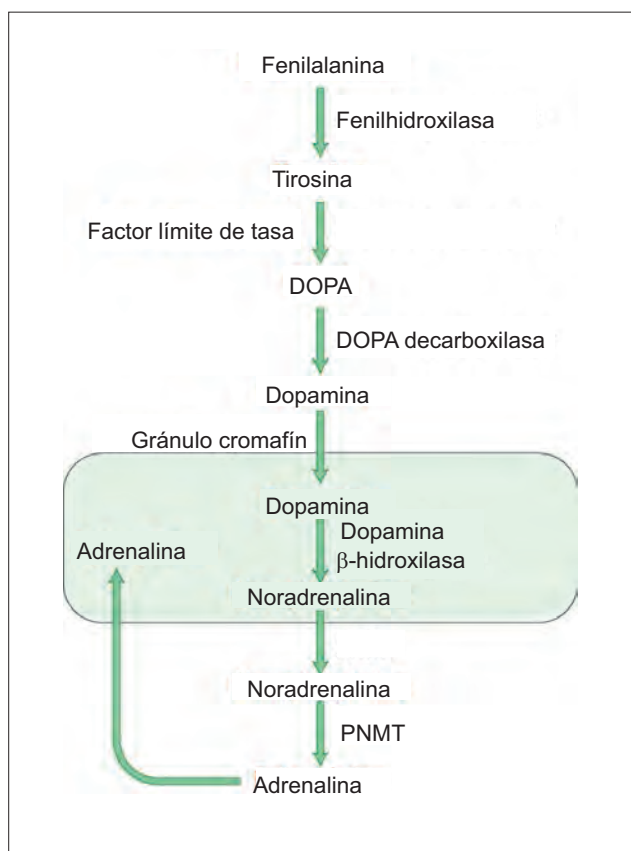


Figura 80-1. Biosíntesis de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). La actividad de la enzima PNMT se facilita con el cortisol. DOPA, 3,4-dihidroxifenilalanina; PNMT, feniletanolamina-*N*-metiltransferasa.

cuales se encuentran sólo en la sangre portal que drena a la corteza suprarrenal.

Control de la secreción de catecolaminas

La médula suprarrenal es estimulada en forma simultánea por el sistema nervioso simpático en situaciones de urgencia (reacción de lucha o huida). Las catecolaminas ayudan a preparar al individuo para enfrentar estos entornos. Las catecolaminas son secretadas en respuesta a cualquier estímulo estresante. La relación de noradrenalina a adrenalina secretadas, varía con el tipo de estímulo. La liberación de catecolaminas es estimulada por la acetilcolina de las terminaciones nerviosas simpáticas preganglionares que innervan a las células cromafines. La síntesis de adrenalina es dependiente del cortisol y por tanto depende de manera indirecta de la corticotropina (ACTH) y la hormona liberadora de corticotropina.

Inactivación de las catecolaminas circulantes

Las catecolaminas circulantes son metabolizadas secuencialmente por dos enzimas, monoaminoxidasa (MAO) y catecol-*O*-metiltransferasa (COMT). Ambas se encuentran distribuidas en los tejidos, siendo la MAO particularmente abundante en las terminales nerviosas. Después que ambas enzimas han actuado, los productos finales son el ácido

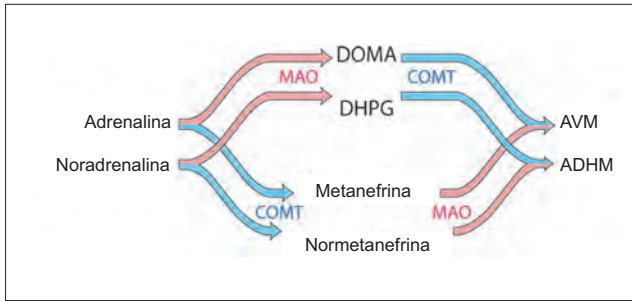


Figura 80-2. Vías alternas para la degradación metabólica de las catecolaminas por la monoaminooxidasa (MAO) y catecol-O-metiltransferasa (COMT). ADHM, ácido dihidroximandélico; MHPG, 3-metoxi 4-hidroxifenilglicol; AVM, ácido vanililmandélico.

vanilil mandélico (AVM) y 3-metoxi 4-hidroxifenilglicol (MHPG). Sin embargo, según cuál de ellos actúa primero, los metabolitos intermedios son ácido dihidroximandélico o metanefrina y normetanefrina (figura 80-2). Las catecolaminas circulantes son en su mayoría excretadas como metanefrina y normetanefrina.

Receptores adrenérgicos

La adrenalina y noradrenalina producen distintos efectos propios a la existencia de dos tipos de receptores adrenérgicos: receptores α y β . La estimulación de receptores α produce contracción de músculos lisos. La

estimulación de receptores β -adrenérgicos inhibe a los músculos lisos (por medio de receptores β_2) y estimulación del miocardio (a través de receptores β_1).

La adrenalina actúa tanto sobre receptores α y β . La noradrenalina actúa predominantemente sobre receptores α . Los efectos de la estimulación adrenomedular y la estimulación nerviosa simpática difieren debido al hecho de que las terminaciones nerviosas simpáticas contienen noradrenalina, mientras que la médula suprarrenal secreta principalmente adrenalina.

Un aumento crónico en la secreción de catecolaminas guarda relación con una disminución en el número de receptores adrenérgicos en las células blanco y una disminución en la respuesta a las catecolaminas (regulación por disminución). En sentido inverso, una disminución sostenida en la secreción de catecolaminas se relaciona con un aumento en el número de receptores adrenérgicos en las células clave y una respuesta elevada a las catecolaminas (regulación por aumento). Esta interrelación puede ser responsable del fenómeno de **hipersensibilidad por desnervación** que se observa en los órganos blanco después de una desnervación autonómica.

Efectos fisiológicos

La adrenalina y noradrenalina tienen efectos primordialmente cardiovasculares y metabólicos. Los efectos cardiovasculares de la adrenalina y noradrenalina se analizan en el capítulo 37. Los efectos metabólicos de la adrenalina y noradrenalina se analizan más adelante (figura 80-3). Ambas actúan sobre el sistema nervioso central para aumentar el estado de alerta.

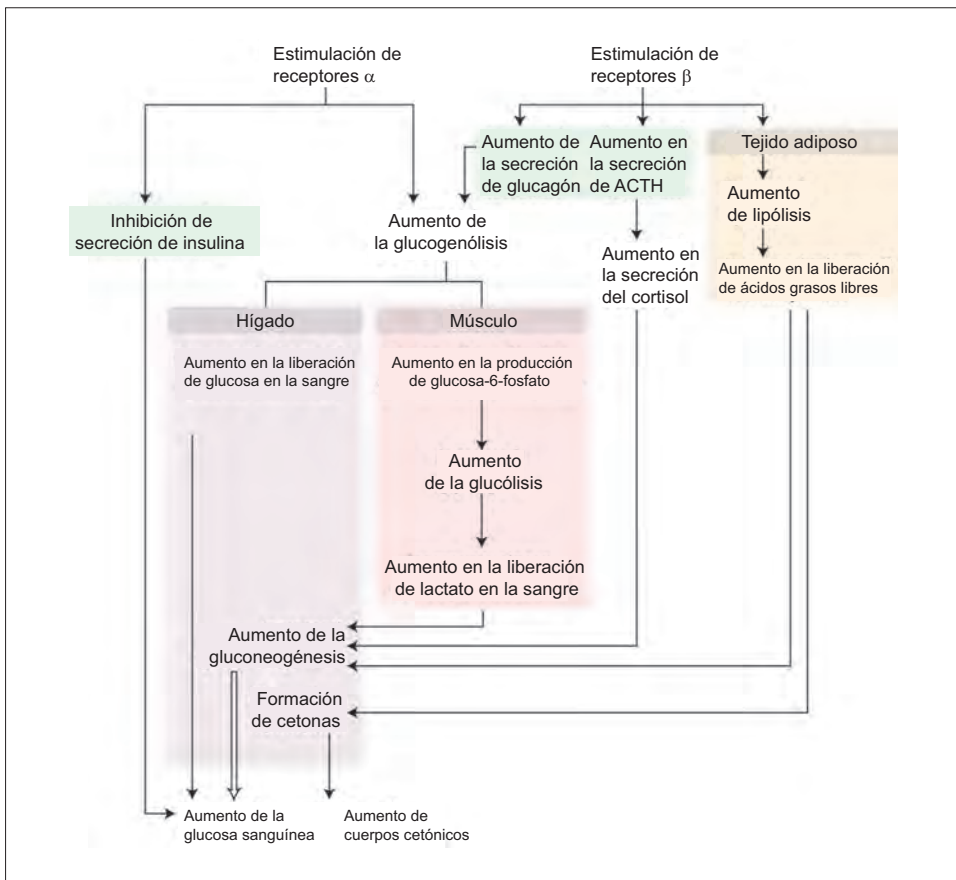


Figura 80-3. La adrenalina, al actuar sobre receptores α y β , tiene diversos efectos metabólicos. ACTH, hormona corticotropina.

Metabolismo de los carbohidratos Las catecolaminas estimulan la gluconeogénesis. La estimulación de receptores α -adrenérgicos aumenta la glucogenólisis en el hígado al activar el glucógeno fosforilasa e inhibir el glucógeno sintetasa (véase figura 74-9). El hígado contiene glucosa-6-fosfatasa; por lo tanto, la glucogenólisis hepática libera glucosa libre al torrente sanguíneo. La estimulación de los receptores β -adrenérgicos aumenta la glucogenólisis en el músculo activando el glucógeno fosforilasa e inactivando el glucógeno sintetasa. El músculo pierde glucosa-6-fosfatasa; por tanto, la glucogenólisis inducida por adrenalina en el músculo no libera glucosa libre al torrente sanguíneo. En lugar de ello, la glucogenólisis termina con la formación de glucosa-6-fosfato. La glucosa-6-fosfato es metabolizada a lactato, el cual es liberado en la sangre. El hígado capta al lactato y lo convierte de nuevo a glucosa.

La causa de la hiperglucemia inducida por adrenalina tiene dos vertientes: 1) la glucogenólisis inducida por la estimulación α -adrenérgica del hígado y 2) la gluconeogénesis del lactato que ocurre como consecuencia de la estimulación β -adrenérgica de los músculos. Las reservas de glucógeno hepático (~100 g) disminuyen sólo de manera transitoria después de una estimulación adrenérgica, lo que sugiere que la glucogenólisis hepática no es la principal fuente de liberación de glucosa hepática; más bien, es la gluconeogénesis hepática del lactato derivado del glucógeno muscular (300 g) el mayor origen de la glucosa liberada por el hígado después de la estimulación adrenérgica.

La estimulación β -adrenérgica inducida por adrenalina produce un aumento en la secreción del glucagón, el cual, al igual que la adrenalina, aumenta la glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas. La adrenalina estimula la secreción de ACTH, la cual a su vez estimula la secreción de cortisol, una potente hormona gluconeogénica. La adrenalina suprime la secreción de insulina (efecto α -adrenérgico) e inhibe el transportador de glucosa GLUT-4. Como resultado de ello, se inhibe la difusión facilitada de glucosa dentro del músculo y tejido adiposo. La captación de glucosa por el músculo ejercitado no es inducida por la adrenalina, sino por un efecto directo de la misma contracción muscular. Conforme el músculo ejercitado consume más glucosa, la concentración intracelular de glucosa disminuye, aumentándose la difusión facilitada de glucosa dentro del músculo a pesar del efecto inhibitorio de la adrenalina.

Metabolismo de las grasas La adrenalina activa la lipasa hormonosensible al estimular receptores β -adrenérgicos en las células adiposas y por tanto aumentando la lipólisis. Los ácidos grasos libres movilizados del tejido adiposo son convertidos en el hígado a acetoacetatos y β -hidroxibutiratos. Éstos son liberados en el torrente sanguíneo y llegan a los tejidos periféricos, en donde son utilizados como fuentes de energía.

Metabolismo basal Las catecolaminas producen una elevación bifásica (una elevación grande, inmediata, y una pequeña y tardía) en el metabolismo basal y en la temperatura corporal. La **elevación inmediata** se debe a un aumento en la producción de calor por actividad muscular y la disminución en la pérdida de calor debida a vasoconstricción cutánea. La **elevación tardía** obedece a oxidación hepática del lactato liberado durante la actividad muscular.

Balance del potasio Las catecolaminas provocan un cambio bifásico (una elevación inicial seguida de una caída prolongada) en el potasio (K^+) plasmático. La **elevación inicial** posiblemente se debe a la liberación de K^+

del hígado. La **caída tardía** es probable que obedezca a un aumento en la entrada de K^+ al músculo esquelético, que es mediada por receptores β -adrenérgicos. La activación de receptores α contrarresta la caída tardía en K^+ . Es posible que las catecolaminas jueguen un papel para regular la relación entre K^+ extracelular e intracelular.

Disfunciones de la médula suprarrenal

La **hiposecreción de catecolaminas** puede ocurrir posterior a adrenalectomía o destrucción de las glándulas suprarrenales, por enfermedad. Estas hiposecreciones no producen síntomas clínicos debido a que la producción de catecolaminas de las terminaciones nerviosas simpáticas resulta adecuada para las necesidades biológicas normales.

El **feocromocitoma** es un tumor de las células cromafines que secreta grandes cantidades de catecolaminas, habitualmente con predominio de noradrenalina. Noventa por ciento de los feocromocitomas son benignos y se manejan mediante extirpación quirúrgica del tumor. Los pacientes con este trastorno presentan hipertensión y están propensos a hipotensión ortostática. La hipersecreción de catecolaminas se relaciona también con cefalea intensa, sudoración (sudor frío o sudor adrenérgico), palpitaciones, dolor torácico, ansiedad extrema, palidez por vasoconstricción y visión borrosa. Si predomina la secreción de adrenalina, aumenta la frecuencia cardíaca. En caso de que predomine la noradrenalina, disminuye la frecuencia cardíaca como respuesta a una hipertensión marcada (véase figura 37-4). Aumenta la excreción urinaria de catecolaminas, metanefrinas y ácido vanililmandélico.

Resumen

- La médula suprarrenal es un ganglio simpático modificado; la actividad neural en la vía pregangliónica produce liberación de adrenalina y noradrenalina de las células cromafines medulares.
- La adrenalina y noradrenalina afectan las funciones celulares por medio de receptores α y β -adrenérgicos.
- Las catecolaminas tienen importantes funciones en la regulación del metabolismo corporal, así como en diversos efectos simpáticos.

Aplicación del conocimiento

80.1. La presión arterial de la Sra. Omayá es baja, y presenta hipotensión ortostática (su presión disminuye en forma importante al cambiar de posición supina a posición erecta). ¿Qué cambios en su función endocrina pueden contribuir a estos datos? Explique el mecanismo desencadenante.

81 Hormonas pancreáticas y regulación de la glucosa sanguínea

El papel del páncreas endocrino es regular la concentración de la glucosa sanguínea. Esto es importante por dos razones. 1) Cada proceso fisiológico requiere la disponibilidad de energía, la cual de manera fundamental proviene del metabolismo de los nutrimentos, en especial de la glucosa. Algunas células (p.ej., neuronas en el sistema nervioso central [SNC]) son particularmente sensibles a la pérdida de glucosa. Además, la necesidad de glucosa y la disponibilidad de ésta, fluctúa a lo largo del día. Por tanto, resulta esencial que la glucosa no fluctúe en niveles muy altos o muy bajos. Una concentración de glucosa sanguínea por debajo de 60 mg/dL se considera hipoglucemia. 2) La hiperglucemia (glucosa sanguínea elevada) tiene graves consecuencias fisiológicas a corto plazo y al paso del tiempo (años), produce diversas y graves consecuencias patológicas. Se dice que una persona tiene hiperglucemia cuando su concentración sanguínea de glucosa excede 125 mg/dL.

Las concentraciones sanguíneas de glucosa en una persona normal se sitúan entre 80 y 120 mg/dL.

Modelos generales: homeostasis

El mantenimiento de una concentración de glucosa sanguínea más o menos constante es, desde luego, otro ejemplo de la regulación homeostática de un parámetro crítico del medio interno. Revise todos los componentes de una retroalimentación negativa que fueron descritos en el capítulo 4, y consulte la descripción de otros mecanismos homeostáticos.

La cola del páncreas tiene aproximadamente 1 millón de islotes pancreáticos (de Langerhans) que constituyen el páncreas endocrino (figura 81-1). Cada islote consiste de ~3 000 células de cuatro distintos tipos. Veinticinco por ciento de células de los islotes son de tipo α , que secretan glucagón; el 60% son células β y secretan insulina; 10% son células D que secretan somatostatina; y 5% restante son células F que secretan un pequeño polipéptido llamado polipéptido pancreático. Las células de los islotes están inervadas tanto por fibras nerviosas simpáticas como parasimpáticas.

Insulina

La insulina (figura 81-2) se forma en las células β por la escisión de proinsulina hacia insulina y el péptido conector o péptido C. El péptido C y una pequeña cantidad de proinsulina sin dividir, son excretadas con la insulina y producen un débil efecto similar a la insulina. La insulina se almacena en los gránulos celulares β como un complejo hexámero cristalino con dos átomos de zinc por hexámero. En el plasma, la insulina es transportada como un monómero.

Control de la secreción de insulina

El aumento de la glucosa es el principal estímulo para la liberación de insulina. Conforme la concentración de glucosa sanguínea se eleva por arriba de 80 mg/dL, estimula la síntesis y liberación de insulina. La secreción de insulina

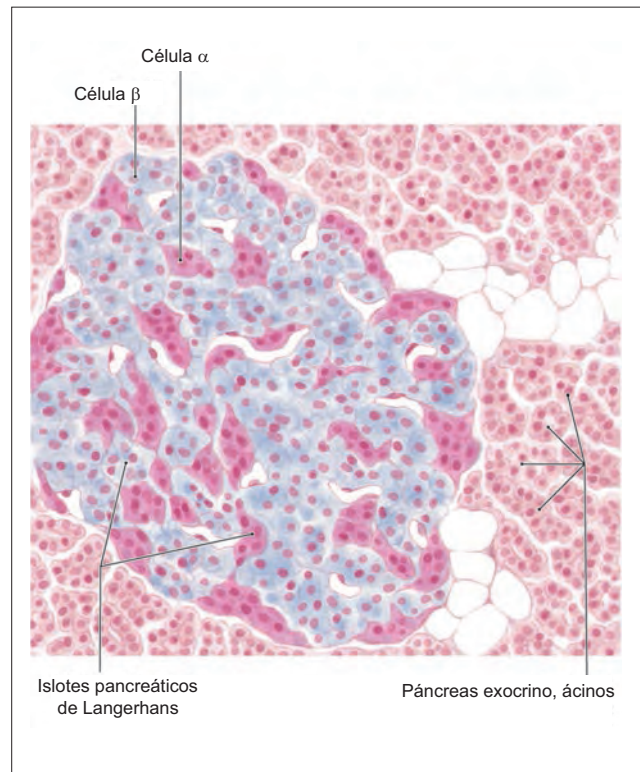


Figura 81-1. Islote pancreático en el que se observan células α y β .

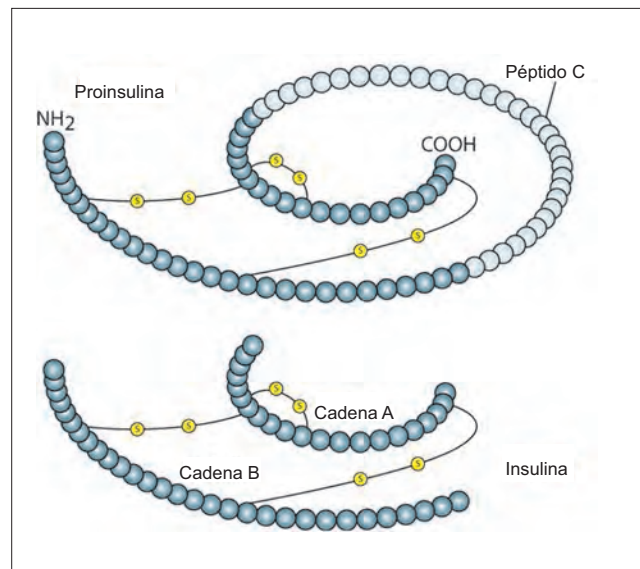


Figura 81-2. Estructura de la insulina. El péptido C de la proinsulina se fracciona, dejando insulina compuesta de dos cadenas de polipéptidos unidas por dos uniones disulfídicas.

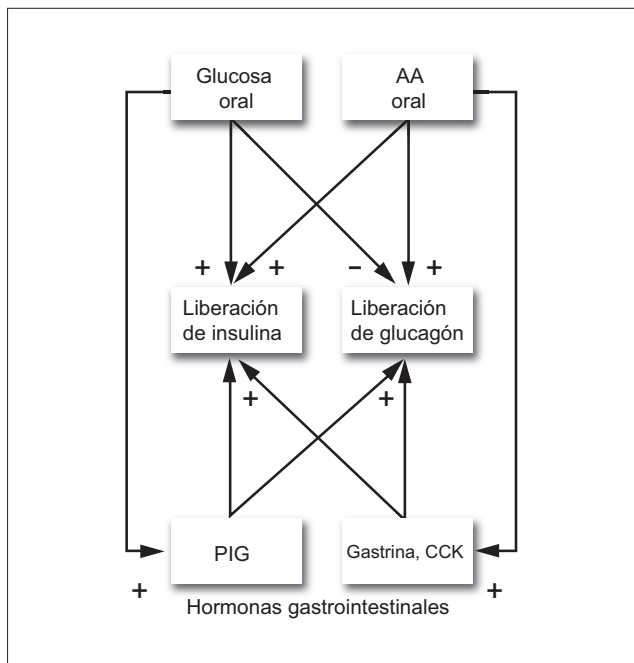


Figura 81-3. Control de la secreción de insulina por las hormonas gastrointestinales. AA, aminoácido; CCK, colecistocinina; PIG, polipéptido inhibitorio gástrico.

también es estimulada por aminoácidos esenciales, como la arginina, lisina y fenilalanina.

Las hormonas gastrointestinales, como el polipéptido inhibitorio gástrico gastrina y colecistocinina (CCK), estimulan la secreción de insulina (figura 81-3) y dan cuenta de las elevadas concentraciones de insulina posteriores a la ingestión de glucosa o aminoácidos administrados por vía intravenosa. El glucagón y la hormona del crecimiento estimulan directamente la secreción de insulina; la somatostatina inhibe directamente la secreción de insulina. Hormonas como los corticosteroides, estrógenos y progesterona tienen efecto antiinsulina (tienden a elevar la glucosa sanguínea) y por tanto inducen un aumento compensatorio en la secreción de insulina.

Las catecolaminas circulantes también elevan la glucosa sanguínea y por tanto pueden estimular la secreción de insulina. Sin embargo, este efecto estimulador indirecto sobre la secreción de insulina es anulado por el efecto supresor directo de las catecolaminas sobre la secreción de insulina. Las células β tienen receptores α y β -adrenérgicos, pero la acción α -adrenérgica (inhibición de la secreción de insulina) predomina a la acción β -adrenérgica (estimulación de la secreción de insulina). Los nervios simpáticos liberan noradrenalina; por tanto, la descarga simpática inhibe la liberación de insulina. Incluso la adrenalina, la cual estimula receptores α y β , inhibe la secreción de insulina. La estimulación vagal aumenta la secreción de insulina.

La hiperpotasemia estimula la secreción de insulina, y también a intolerancia a la glucosa.

Acciones de la insulina

La insulina modifica la actividad de diversas enzimas y aumenta el número de transportadores de glucosa y amino-

ácidos sobre la membrana celular. Son muchos los fenómenos desencadenados por los cambios en la actividad enzimática y el transporte celular (figura 81-4), pero sus resultados en términos generales son tres: 1) aumenta la glucólisis en todas las células corporales, 2) el glucógeno se acumula en el músculo e hígado, y 3) las grasas se acumulan en los tejidos adiposos. El aumento en la glucólisis provocada por la insulina es importante, no tanto para aumentar la producción de energía, sino para sustratos para lipogénesis, como el glicerol 3-fosfato y la acetil CoA. La glucólisis también produce trifosfato de adenosina (ATP) y disminuye la formación de moléculas de adenindinucleótido de nicotinamida (NADH) necesarias para la glucogénesis y lipogénesis.

Metabolismo de los carbohidratos La insulina es la hormona predominante que disminuye la glucosa sanguínea, las otras son los factores de crecimiento tipo insulina (IGF). La insulina estimula la captación de glucosa por los miocitos, hepatocitos y adipocitos, y por ello disminuye la glucosa sanguínea. Los tejidos que no depen-

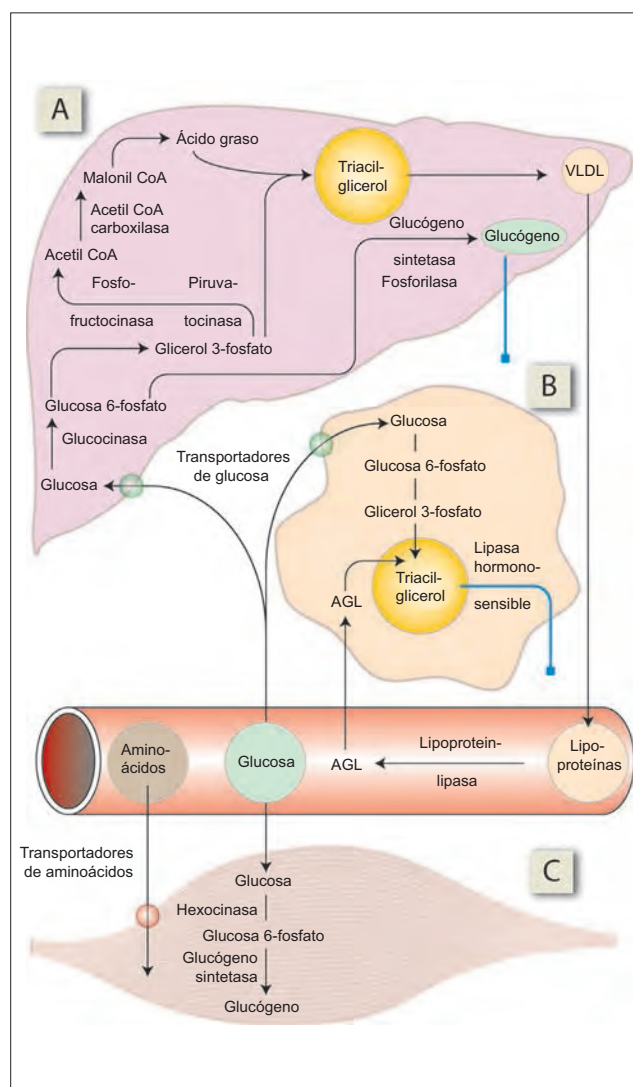


Figura 81-4. Acciones metabólicas de la insulina sobre **A)** el hígado, **B)** células adiposas, y **C)** células musculares. La glucosa sanguínea disminuye por la captación y almacenamiento de glucosa en cada uno de los tres órganos. La insulina inhibe la glucogenólisis en el hígado (A) y lipólisis en las células adiposas (B). La insulina disminuye la concentración de glucosa sanguínea. AGL, ácido graso libre; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

den de la insulina para captar glucosa incluyen al cerebro, eritrocitos, hígado y células epiteliales de los riñones e intestino.

El mecanismo a través del cual la insulina aumenta la captación de glucosa es distinto en diferentes tejidos. En el **músculo y tejidos adiposos**, el factor límite de tasa en la captación de glucosa es la difusión facilitada. La insulina aumenta la difusión facilitada al aumentar el número de transportadores de glucosa (GLUT-4) sobre la membrana celular. Los transportadores de glucosa se encuentran no sólo sobre la superficie de la membrana, sino dentro de las células como una reserva intracelular. La insulina estimula la translocación de los transportadores de glucosa desde la reserva intracelular a la membrana. Los GLUT-4 aumentan en los músculos durante el ejercicio, aunque este incremento no depende de la acción de la insulina.

En el **hígado**, el factor límite de tasa en la captación de glucosa es la conversión de glucosa intracelular a glucosa 6-fosfato por la enzima glucocinasa. La insulina aumenta la captación de glucosa principalmente por medio de una inducción de la glucocinasa, de modo que la glucosa que entra a las células hepáticas, es convertida rápidamente a glucosa 6-fosfato (atrapamiento de glucosa). Esto mantiene baja la concentración de glucosa y favorece la entrada de glucosa a la célula hepática. El transportador de glucosa en las células hepáticas es GLUT-2, y su presencia en la membrana no depende de la insulina.

El aumento en la captación de glucosa en las células hepáticas produce una mayor glucólisis, la cual es estimulada debido a la inducción de enzimas glucolíticas clave, glucocinasa, fosfofructocinasa y piruvatocinasa. En el hígado, la insulina también inhibe la carboxinasa fosfoenolpiruvato, una enzima gluconeogénica clave. La inhibición de la gluconeogénesis asegura que los productos de la glucólisis no sean convertidos de nuevo en glucosa.

En el músculo e hígado, cualquier excedente captado de glucosa es convertido a glucógeno. La insulina induce a la enzima glucógeno sintetasa, la cual estimula la glucogénesis. La energía requerida para la conversión proviene del ATP y NADH producidos a través de la glucólisis. La insulina inhibe también a la enzima fosforilasa, la cual asegura que el glucógeno no se desdoble nuevamente a glucosa (véase figura 74-9).

Metabolismo de lípidos | Después que el hígado ha almacenado glucógeno a su capacidad, convierte cualquier excedente de glucosa en grasa. La acetil CoA producida por medio de glucólisis proporciona el sustrato para la síntesis *de novo* de ácidos grasos, lo cual se facilita aún más por la inducción de la acetil CoA carboxilasa. La glucólisis proporciona también glicerol 3-fosfato, el cual es uno de los sustratos para la lipogénesis. Las grasas sintetizadas en el hígado son convertidas en VLDL y liberadas al torrente sanguíneo. La insulina estimula también la lipoprotein lipasa, la cual actúa sobre las VLDL para liberar ácidos grasos. Los ácidos grasos son captados por los adipocitos y reconvertidos en grasas. Como sucede en el hígado, la glucólisis proporciona glicerol 3-fosfato para la lipogénesis en el tejido adiposo. La insulina inhibe también la lipasa hormonosensible, de modo que la grasa sintetizada en los tejidos adiposos no se desdoble. Por ello, la insulina es un lipógeno y una hormona antilipolítica.

Metabolismo de las proteínas La insulina promueve el anabolismo proteico al estimular la captación celular de aminoácidos neutros (por todas las células, excepto hepatocitos) y aumenta la translación del ácido ribonucleico mensajero (mRNA). La insulina disminuye también el catabolismo de los aminoácidos al reducir su captación hepática.

Modelos generales: reservorio y balance de fuerzas

La sangre es un reservorio dentro del cual todos los nutrientes son descargados (en particular la glucosa) y desde el cual todas las células obtienen sus nutrientes. Debido a que las hormonas tienen diversas funciones para estimular o bloquear su captación, hay un balance de fuerzas que siempre deben considerarse para comprender los cambios en las concentraciones de la glucosa sanguínea que ocurren a lo largo del día.

Equilibrio de electrolitos | La insulina disminuye la concentración de potasio (K^+) sérico y tiene también un efecto antinatriurético. La acción hipopotasémica de la insulina se debe a una estimulación en la captación de K^+ por los tejidos musculares y hepáticos. Los pacientes diabéticos tienden a desarrollar hiperpotasemia conforme el K^+ sale de las células hacia el líquido extracelular.

Hiperpolarización de la membrana | La insulina disminuye la permeabilidad de la membrana tanto al sodio (Na^+) como al K^+ , aunque disminuye la permeabilidad al Na^+ a mayor medida, lo que provoca hiperpolarización de la membrana muscular. La hiperpolarización de la membrana producida por la insulina causa movimiento de K^+ del espacio extracelular al intracelular.

Glucagón

Control de la secreción del glucagón

Los tres principales controladores de la liberación de glucagón son la glucosa, aminoácidos y adrenalina. La hipoglucemia estimula la liberación de glucagón. Los aminoácidos absorbidos del intestino estimulan la liberación tanto de insulina como de glucagón. Esto evita que una dieta rica en proteínas y sin carbohidratos produzca hipoglucemia debida a la sola secreción de insulina. Los ácidos grasos inhiben la liberación de glucagón. Las hormonas gastrointestinales, CCK, gastrina y polipéptido inhibitorio gástrico median la estimulación de la secreción de glucagón posterior a la ingesta de una comida con proteínas (figura 81-3). La secretina disminuye la secreción de glucagón. La estimulación β adrenérgica por la adrenalina circulante o por una descarga simpática, aumenta la secreción de glucagón. Tanto la adrenalina como el glucagón tienen acciones similares y actúan en forma sinérgica.

Acciones del glucagón

El principal sitio de acción del glucagón es el hígado, con células adiposas que también responden. En términos generales, las acciones del glucagón (figura 81-5) son exactamente opuestas a las de la insulina.

Metabolismo de las proteínas El glucagón aumenta la captación hepática y desaminación oxidativa de los aminoácidos. Además de su efecto catabólico de proteínas, el glucagón tiene una acción antianabólica: inhibe la síntesis de proteínas.

Metabolismo de los carbohidratos El glucagón causa hiperglucemia debido a un aumento en la glucogénesis hepática (debida a estimulación de la fosforilasa e inhibición de la glucógeno sintetasa) y gluconeogénesis (por un aumento en la disponibilidad de esqueletos de carbono de aminoácidos desaminados). El glucagón **no** estimula la gluconeogénesis en el músculo.

Metabolismo de las grasas El glucagón estimula la lipólisis al activar a la lipasa hormonosensible en el tejido adiposo. La lipólisis eleva la concentración plasmática de ácidos grasos y glicerol. El glicerol es utilizado como un sustra-

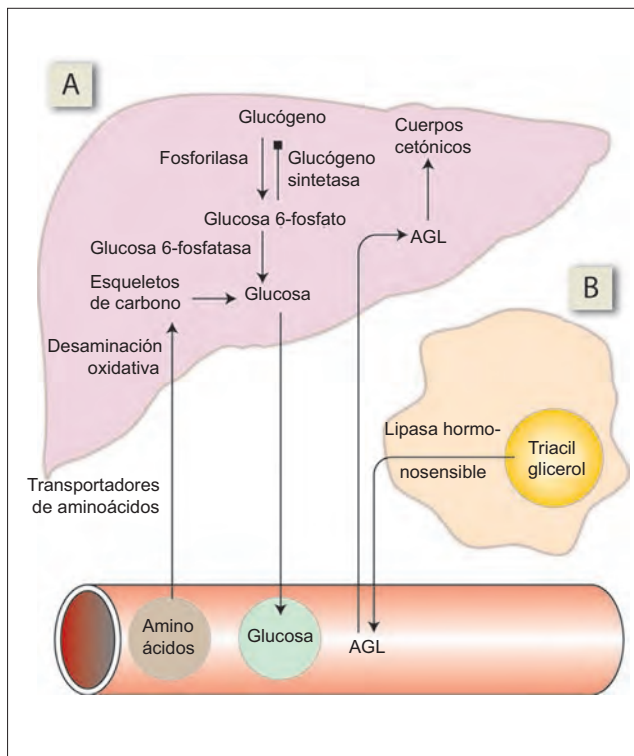


Figura 81-5. Acciones metabólicas del glucagón sobre **A)** el hígado y **B)** las células adiposas. El glucagón no tiene efectos sobre el músculo esquelético. Las acciones del glucagón aumentan la glucosa sanguínea. AGL, ácido graso libre.

to gluconeogénico en el hígado. El glucagón aumenta la oxidación de los ácidos grasos y por tanto tiene un efecto ahorrador de glucosa.

Somatostatina

La somatostatina es un pequeño polipéptido secretado por las células D de los islotes pancreáticos y por las neuronas neurosecretoras parvocelulares en la eminencia media del hipotálamo. También se encuentra en otras partes del cerebro y en el tracto gastrointestinal. Los estímulos (p. ej., glu-

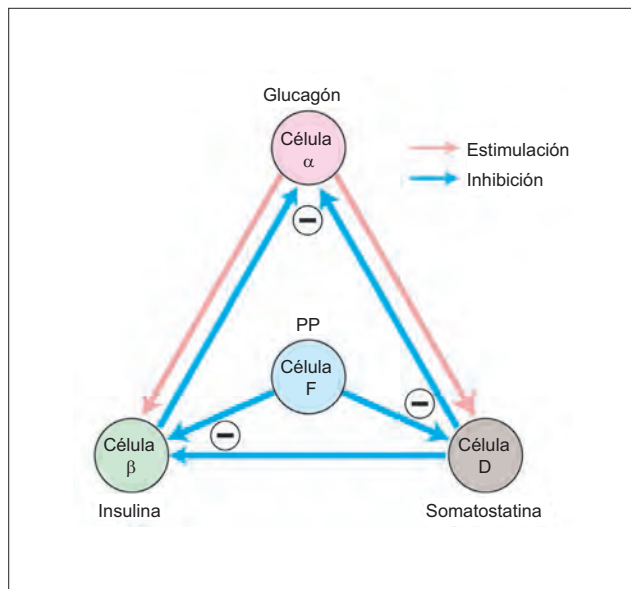


Figura 81-6. Interrelación entre la secreción de insulina, glucagón y somatostatina. PP, polipéptido pancreático.

cosa, aminoácidos y adrenalina) que aumentan la secreción de insulina, también incrementan la secreción de somatostatina.

La somatostatina inhibe la secreción de la hormona del crecimiento (GH) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Inhibe la secreción tanto del glucagón como de la insulina (figura 81-6) y la absorción intestinal de glucosa. El resultado neto es hipoglucemia que ocurre principalmente por la supresión de la secreción de glucagón, con la subsecuente caída en la producción hepática de glucosa. Debido a que la diabetes mellitus tipo 1 se debe a una deficiencia de insulina y la no oposición del glucagón, la somatostatina podría resultar útil para suprimir el glucagón mientras se aplican inyecciones suplementarias de insulina. El papel de la somatostatina en la regulación paracrina de la acidez gástrica (figura 81-7) por medio de la inhibición de gastrina, se analizó en el capítulo 68. La somatostatina inhibe otras hormonas y diversas funciones gastrointestinales; el significado fisiológico de ello aún no se entiende del todo.

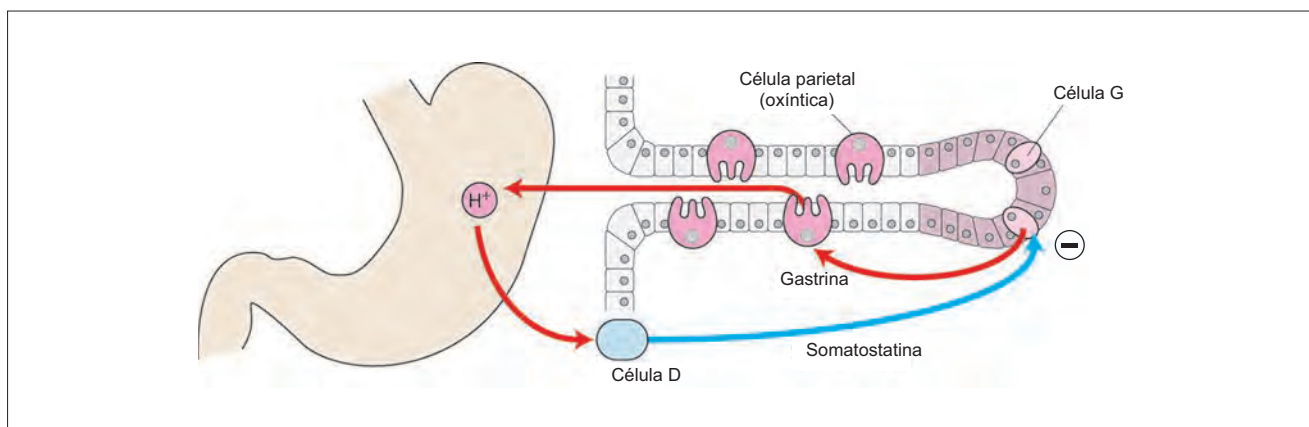


Figura 81-7. Control paracrino de la secreción de ácido gástrico por la somatostatina. La somatostatina inhibe la liberación de gastrina de las células G.

Polipéptido pancreático

El polipéptido pancreático (PP) se secreta principalmente por las células PP (en ocasiones llamadas células F) del páncreas. La secreción del PP es estimulado por las proteínas y grasas ingeridas, bajo el control de la estimulación colinérgica del vago. La obesidad disminuye las concentraciones plasmáticas del PP. La diabetes tipo 1 se relaciona con un aumento en la concentración plasmática del PP.

El PP actúa sobre el páncreas endocrino para inhibir la secreción de insulina y somatostatina. Actúa también sobre el páncreas exocrino para inhibir la secreción de enzimas y bicarbonato, sobre la vesícula biliar para disminuir su contractilidad, sobre el estómago para inhibir la secreción de ácido gástrico, y sobre todo el tracto gastrointestinal para disminuir su motilidad. En términos generales, el PP ralentiza el proceso digestivo.

Trastornos de la glucosa sanguínea

El estado de absorción

El estado de absorción dura hasta 4 horas posteriores a la ingestión de alimentos; durante este periodo se absorbe el alimento digerido, y los monosacáridos, aminoácidos y quilomicrones entran en grandes cantidades al torrente sanguíneo. Las elevadas concentraciones de glucosa y aminoácidos en la sangre estimulan la secreción de insulina e inhiben la secreción de glucagón. Muchos de los fenómenos subsecuentes están controlados por la insulina.

Carbohidratos La mayoría de la glucosa excedente es captada por el hígado y músculos, en donde es atrapada como glucosa 6-fosfato, convertida a glucógeno y almacenada. El aumento en la captación de glucosa por las células musculares y hepáticas ocurre bajo la influencia de la insulina plasmática, la cual aumenta en el estado de absorción. En el hígado, la estimulación de la glucólisis produce acetil

CoA que es utilizada para la síntesis de ácidos grasos (figura 81-8).

Proteínas La cantidad de aminoácidos en la sangre durante el periodo de absorción estimula brevemente la síntesis de proteínas en todas las células, lo que resulta en un reemplazo de las proteínas que habían sido degradadas después del periodo posterior a la absorción. En el hígado, también aumenta la síntesis de proteínas plasmáticas. Los aminoácidos excedentes son captados por el hígado y el riñón, son desaminados y convertidos ya sea en glucosa (para almacenarse como glucógeno) o en ácidos grasos (figura 81-9).

Grasas Los quilomicrones liberados del intestino (quilomicrones activos) pierden rápidamente su contenido de triacilglicerol debido a la acción de la lipoprotein lipasa presente sobre la superficie de las células endoteliales capilares en diversos tejidos corporales, en especial tejido adiposo y músculo estriado, con la notable excepción del hígado. Ninguno de estos órganos capta quilomicrones: hidrolizan el contenido de triglicéridos de los quilomicrones que pasan a través de ellos (figura 81-10). Después de que el contenido de triglicéridos ha sido hidrolizado, cualquier sobrante del quilomicrón se denomina **remanente de quilomicrón**.

Los remanentes de quilomicrones son captados y degradados por el hígado, liberando colesterol, ácidos grasos y aminoácidos. Los ácidos grasos derivados de remanentes de quilomicrones, así como aquellos sintetizados *de novo*, son convertidos en triacilglicerol, incorporados en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) para transportar a todos los tejidos. El tejido adiposo sintetiza triacilglicerol del glicerol 3-fosfato (derivado de la glucólisis) y ácidos grasos (derivados principalmente de quilomicrones y en parte de VLDL). Las elevadas concentraciones de insulina (que estimula la lipoprotein lipasa) y glucosa en el estado de postabsorción favorece la lipogénesis en los adipocitos. La insulina inhibe también a la lipasa hormonosensible y por tanto inhibe la lipólisis (figura 81-11).

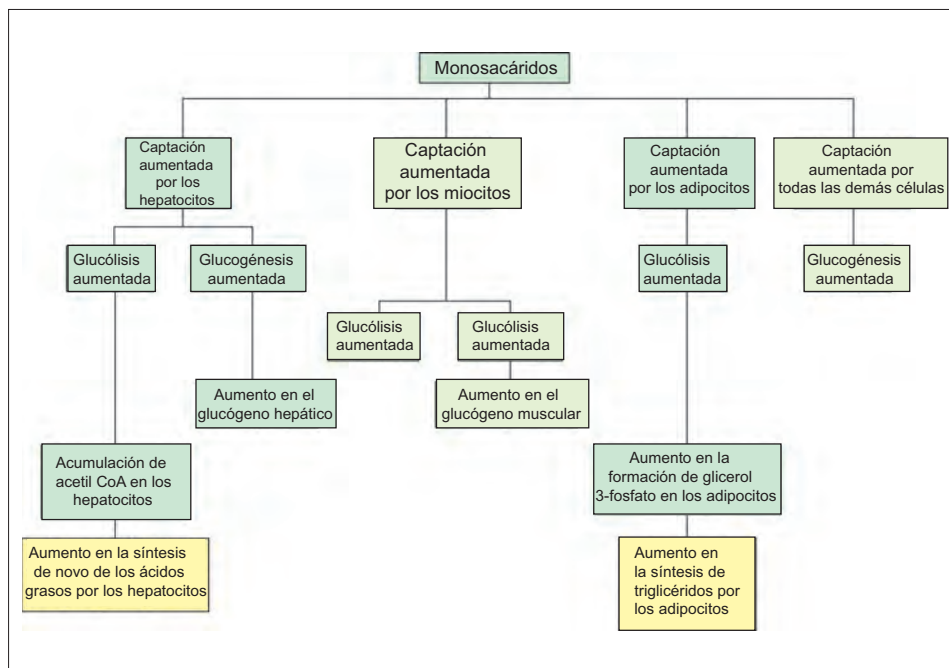


Figura 81-8. Metabolismo de los carbohidratos en la fase de absorción. Estos cambios son estimulados por el aumento presente en la insulina.

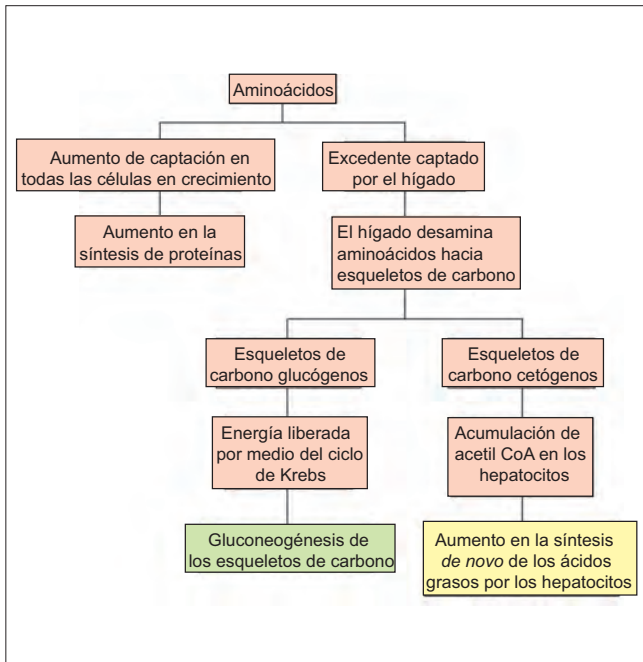


Figura 81-9. Metabolismo de las proteínas en la fase de absorción. El aumento en la insulina estimula los cambios que suceden.

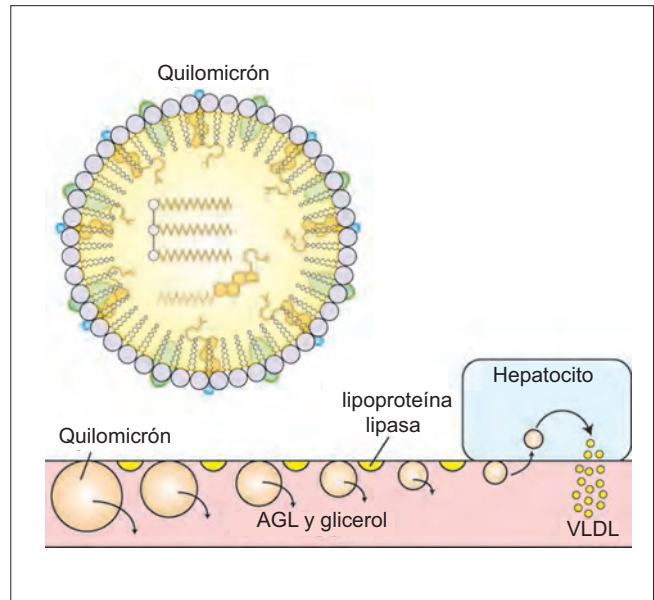


Figura 81-10. Remoción de triglicéridos desde un quilomicrón durante su paso a través de un capilar y captación de remanente de quilomicrón por el hígado. AGL, ácido graso libre; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

Modelos generales: homeostasis

Tras la absorción de los alimentos, la concentración de glucosa en la sangre se eleva rápidamente. El aumento en la liberación de insulina y la disminución en la liberación de glucagón actúan en conjunto para asegurar que esta glucosa sea captada por las células musculares y adiposas, regresando después la concentración sanguínea de glucosa a valores normales. El permitir que la glucosa se vaya muy arriba o muy abajo conlleva graves consecuencias; por ello, es importante que sus concentraciones en sangre sean reguladas homeostáticamente.

El estado de postabsorción

Después de que los alimentos ingeridos han sido digeridos y absorbidos, no hay más cabida para nutrientes en la sangre. Para mantener la disponibilidad de glucosa para uso de las células, los sustratos que se han almacenado en las células hepáticas, musculares y adiposas, deben ser movilizados.

La concentración sanguínea de la glucosa ahora disminuye, por lo que disminuye la liberación de insulina y aumenta la del glucagón. Este cambio en la concentración de las hormonas pancreáticas en esencia revierte el proceso que ocurre durante el periodo de absorción.

La glucogenólisis y gluconeogénesis en el hígado generan grandes cantidades de glucosa que entran en la circulación. El músculo esquelético desdobra el glucógeno almacenado hacia lactato y piruvato, y el desdoblamiento de proteínas produce aminoácidos, en especial alanina. Todos estos productos del catabolismo muscular son utilizados por el hígado para la gluconeogénesis. En las células adiposas, la lipólisis genera ácidos grasos libres y glicerol, el cual es utilizado por el hígado para producir glucosa, y los ácidos grasos

libres se utilizan para generar cetonas (que muchas células usan como fuente de energía).

En forma característica, el periodo de postabsorción dura no más de 8 a 10 horas antes de que se consuma otro alimento, y el organismo regresa a un estado de absorción.

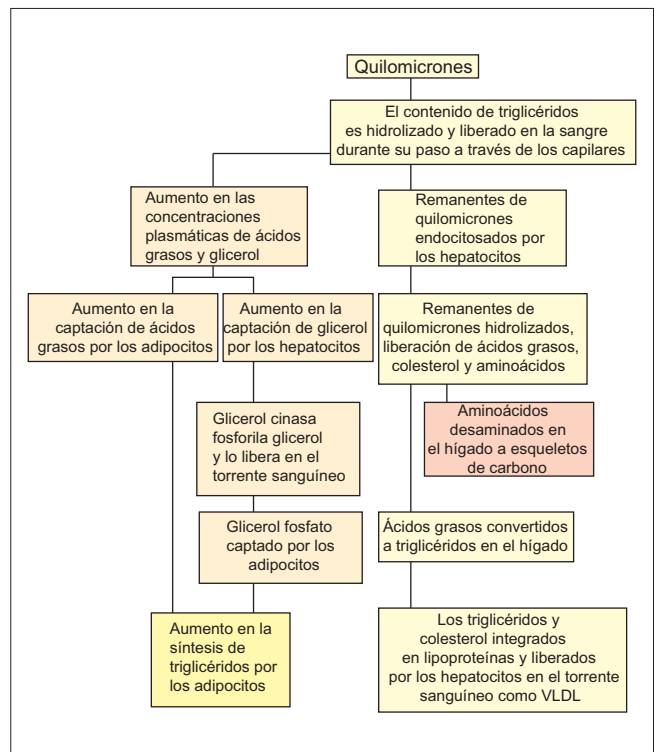


Figura 81-11. Metabolismo de lípidos en la fase de absorción. VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

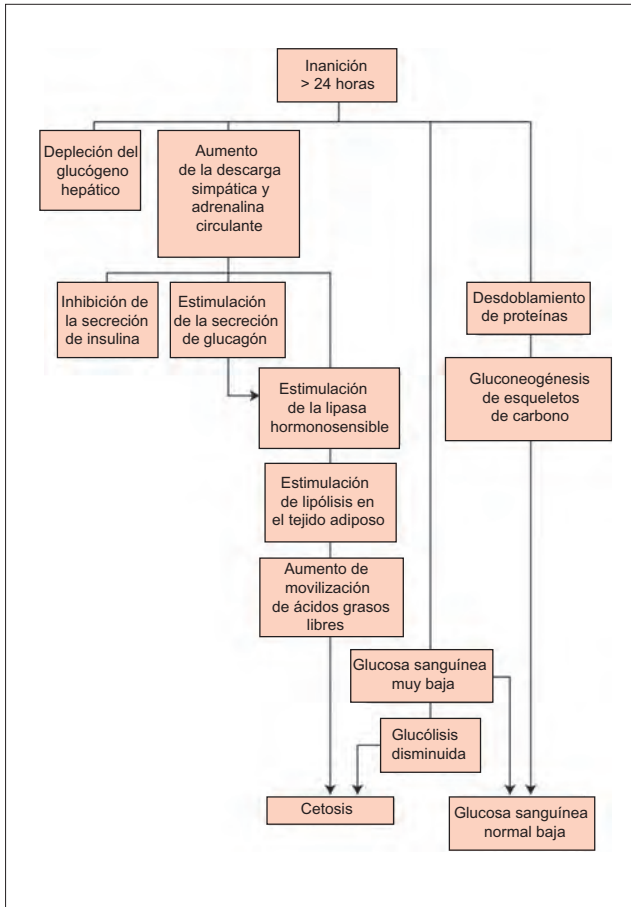


Figura 81-12. Fenómenos metabólicos durante la inanición.

Inanición

La inanición es una forma de estrés (véase figura 79-7); por tanto, se le relaciona con un aumento en la función simpática y secreción de adrenalina. Como en el caso del ejercicio, algunas de las consecuencias metabólicas de la inanición se deben a la actividad simpática y a la adrenalina circulante, la cual estimula la secreción de glucagón.

La adrenalina y el glucagón estimulan la glucogenólisis y dentro de las 24 horas de inanición el hígado se depleta de sus reservas de glucógeno, el cual es sólo de ~100 g (figura 81-12). Después de ello, la energía se obtiene principalmente de la oxidación de ácidos grasos y aminoácidos. El desdoblamiento de proteínas y grasas ocurre en una relación de aproximadamente 1:2. Los aminoácidos son movilizados por el catabolismo de las proteínas. Las proteínas del cerebro y corazón se conservan en gran medida, y la mayoría de las proteínas que se desdoblaron provienen del bazo, hígado y músculos, en orden descendente. Un exceso del catabolismo proteico se refleja en una elevada excreción urinaria de urea. Se requiere una adecuada glucosa sanguínea para el cerebro, nervios, eritrocitos y médula suprarrenal, ya que no pueden metabolizar ácidos grasos. Hasta el final, el hígado es capaz de mantener normales las concentraciones de glucosa sanguínea por medio de la gluconeogénesis, utilizando los esqueletos de carbono de aminoácidos glucógenos desaminados y el glicerol obtenido de la lipólisis.

La descarga simpática y la adrenalina y glucagón circulantes estimulan la lipasa hormonosensible, la cual hidroliza grasas neutras en el tejido adiposo. En ausencia de glucólisis adecuada, los ácidos grasos movilizados de las grasas adiposas son convertidos en cuerpos cetónicos, lo que produce cetoacidosis. La formación de cuerpos cetónicos por el hígado es benéfica debido a que son liberados en la sangre y transportados a tejidos como los músculos estriados y la corteza renal, los cuales los metabolizan para la producción de energía. Incluso el cerebro puede utilizar cuerpos cetónicos cuando sus concentraciones en el organismo son suficientemente elevadas. Los lípidos complejos que forman parte de las membranas celulares y los organelos se reservan hasta el final.

Ejercicio

El ejercicio prolongado impone gran demanda de energía para capacitar a los músculos ejercitados. Este requerimiento se cumple a través de diversos mecanismos.

El ejercicio (figura 81-13) se relaciona con un aumento en la descarga simpática y concentraciones plasmáticas elevadas de adrenalina circulante, las cuales actúan directamente sobre los islotes pancreáticos para inhibir la secreción de insulina y estimular la secreción de glucagón. Aunque las células musculares en reposo requieren insulina para la captación de glucosa, la inhibición de la secreción de insulina en el ejercicio no afecta la captación de glucosa por las células musculares ejercitadas, las cuales captan glucosa con independencia de la insulina. Tanto la adrenalina como el glucagón estimulan la gluconeogénesis y lipólisis. La lipólisis en el tejido adiposo libera ácidos grasos y glicerol, que son captados por los músculos esqueléticos para su oxidación.

La gluconeogénesis en el hígado desencadena la liberación de glucosa en la sangre. La gluconeogénesis en los músculos produce glucosa 6-fosfato, la cual es consumida por el mismo músculo a través de la glucólisis. La glucólisis convierte glucosa a piruvato. Bajo situaciones aeróbicas, el piruvato se oxida por completo a través del ciclo de Krebs, con

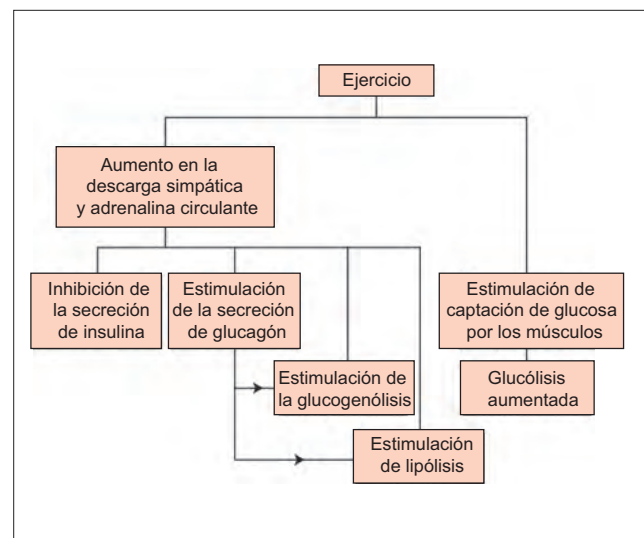


Figura 81-13. Fenómenos metabólicos durante el ejercicio. La captación de glucosa en los músculos ejercitados no es dependiente de la disponibilidad de insulina.

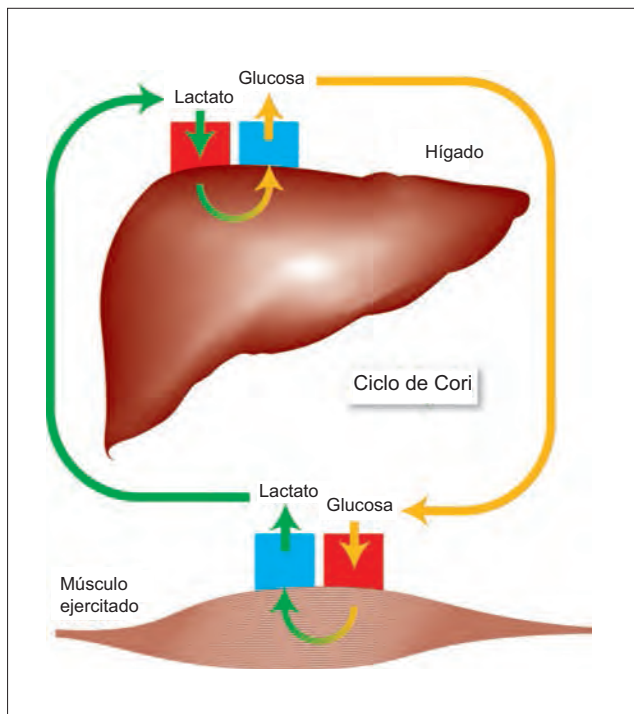


Figura 81-14. El ciclo de Cori por el cual el hígado convierte el ácido láctico producido en los músculos ejercitados en glucosa que usan estos músculos.

la liberación de grandes cantidades de energía. En condiciones anaeróbicas, como se observa comúnmente en varios músculos ejercitados, el piruvato se reduce a lactato y se libera en el torrente sanguíneo. El hígado capta el lactato y lo convierte de nuevo a glucosa o glucógeno. Este intercambio de lactato entre el músculo y el hígado se llama ciclo de Cori (figura 81-14).

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es resultado de una deficiencia relativa o absoluta de insulina, aunada a un exceso relativo o absoluto de glucagón. Se caracteriza por alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, y se diagnostica clínicamente cuando la glucosa sanguínea excede los 140 mg/dL. Aproximadamente 10% de todos los diabéticos tienen diabetes tipo 1; el resto sufren diabetes tipo 2. Las diferencias entre los dos tipos se explican a continuación y se resumen en el cuadro 81-1.

La **diabetes tipo 1** (también llamada diabetes mellitus insulino dependiente [DMID]) incluye pacientes con grave deficiencia de insulina. Se le denomina tipo 1A si la deficiencia se debe a destrucción autoinmune de los islotes pancreáticos, lo cual puede ser desencadenado por una infección viral. A la forma autoinmune de la diabetes se le llama tipo 1B. Los síntomas de la diabetes tipo 1 surgen cuando se han destruido más de 80% de los islotes, y se manifiestan abruptamente como la clásica tríada de poliuria (diuresis excesiva), polidipsia (sed constante) y polifagia (ingesta abundante).

La **diabetes tipo 2** (también llamada diabetes mellitus no insulino dependiente [DMNID]) ocurre debido a una resistencia a la acción de la insulina sobre las células. La resistencia a la acción de la insulina puede obedecer a diversas cau-

Cuadro 81-1 Comparación de diabetes mellitus tipo

1 y 2

Característica	Tipo 1 (DMID)	Tipo 2 (DMNID)
Sinónimo	Diabetes de inicio juvenil	Diabetes de inicio adulto
Predisposición genética	Moderada	Muy fuerte
Defecto	Destrucción de células β	Resistencia a la insulina y aumento compensatorio inadecuado en la secreción de insulina
Edad de inicio	Habitualmente < 30 años	Habitualmente > 40 años
Forma de inicio	Abrupto	Más gradual
Peso corporal	No obeso	Obeso
Concentraciones de insulina circulante	Bajas o ausentes	Normales o elevadas
Complicaciones metabólicas agudas	Cetoacidosis	Coma hiperosmolar
Tratamiento con insulina	Esencial y siempre responde	Resistente y habitualmente no se requiere
Respuesta a fármacos hipoglucemiantes orales	No responde	Responde

Abreviaciones: DMID, diabetes mellitus insulino dependiente; DMNID, diabetes mellitus no insulino dependiente.

sas, incluyendo una alteración en la estructura de la insulina, anomalía de los receptores de insulina, regulación a la baja de receptores de insulina o defectos en los transportadores de glucosa. Con frecuencia, estos pacientes tienen una concentración elevada a normal de insulina que intenta compensar la resistencia a la insulina. La diabetes ocurre sólo cuando la elevación compensatoria en la concentración de insulina resulta inadecuada. Por ejemplo, los pacientes obesos tienden a tener mayores concentraciones de insulina debido a una baja regulación de los receptores de insulina; sin embargo, desarrollan diabetes tipo 2 sólo cuando la elevación en la insulina resulta inadecuada para compensar la resistencia a la insulina.

Consecuencias metabólicas de la diabetes mellitus

La tríada clásica de poliuria, polidipsia y polifagia resulta un resumen inadecuado para el complejo cuadro clínico de la diabetes mellitus. Las consecuencias metabólicas de esta enfermedad son resultado no sólo de la deficiencia de insulina sino, igualmente importante, de la acción sin oposición del glucagón. Con frecuencia, la diabetes mellitus se relaciona con concentraciones plasmáticas mayores a lo normal de glucagón. La combinación de deficiencia de insulina y exceso de glucagón tiene cuatro consecuencias metabólicas importantes: 1) hiperglucemia y sus repercusiones, 2) polifagia a pesar de la hiperglucemia, 3) hiperlipidemia y sus consecuencias, y 4) cetoacidosis. Un cuadro metabólico algo similar se observa en la inanición (figura 81-12) excepto que no hay hiperglucemia; por ello, se ha dicho que la diabetes mellitus es una inanición en medio de la abundancia.

Hiperglucemia y sus consecuencias Los fenómenos que llevan a la hiperglucemia se muestran en la figura 81-15. Brevemente, la hiperglucemia se debe a una reducción en la

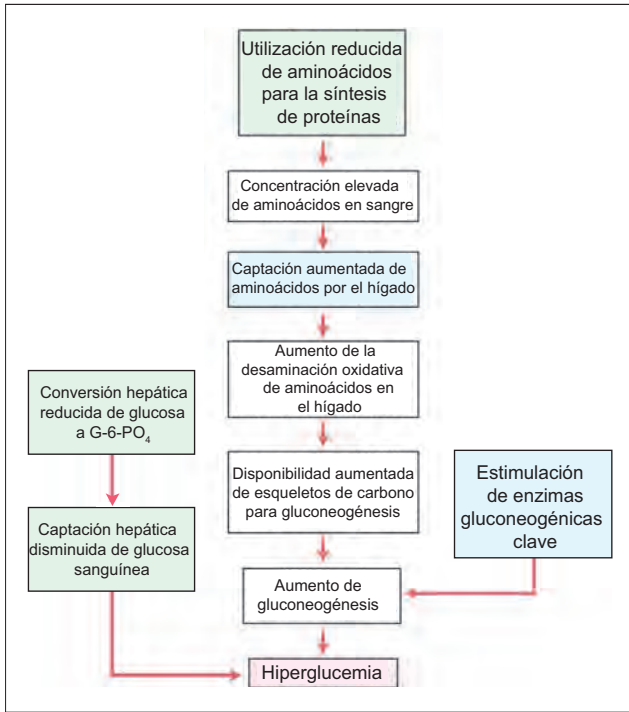


Figura 81-15. Causas de hiperglucemia en la diabetes mellitus.

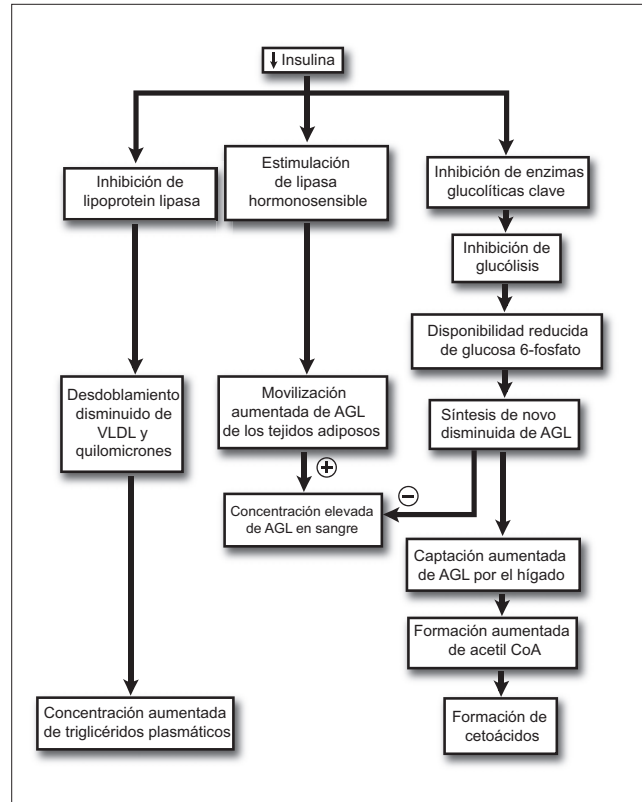


Figura 81-16. Fisiopatología de la hiperlipidemia y cetosis en diabetes mellitus sin tratamiento. VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; AGL, ácido graso libre.

captación de la glucosa por las células hepáticas (debido a que está inhibida la conversión de glucosa a glucosa 6-fosfato) y a la estimulación de la gluconeogénesis. Debido a que la falta de insulina reduce la síntesis de proteínas, hay grandes cantidades de aminoácidos para gluconeogénesis.

Cuando la hiperglucemia excede el umbral renal de glucosa, se presenta glucosuria. La glucosa en la orina actúa como diurético osmótico que produce poliuria, el paso de grandes volúmenes de orina. La poliuria lleva a deshidratación y polidipsia. Una deshidratación intensa produce coma, y éste también puede ocurrir si la hiperglucemia es muy elevada; es entonces cuando se le denomina coma hiperosmolar. La deshidratación habitualmente no es tan intensa para causar insuficiencia circulatoria periférica o insuficiencia renal.

La hiperglucemia produce una captación aumentada de glucosa por diversas células aún si el número de transportadores GLUT-4 es reducido. Esta glucosa adicional que entra en la célula es metabolizada a través de la vía del sorbitol (véase figura 74-5). En las células de la retina, cristalino, riñones y nervios, se acumula el sorbitol, lo que lleva a inflamación osmótica y predisposición a la retinopatía, cataratas, nefropatía y neuropatía de la diabetes mellitus.

Polifagia a pesar de la hiperglucemia En condiciones normales, una concentración elevada de glucosa sanguínea debe producir saciedad. En la diabetes, hay polifagia a pesar de la hiperglucemia. La paradoja de este hecho es que el hambre está relacionada con la utilización de glucosa por las células del centro de saciedad cerebral y no con la concentración de glucosa sanguínea. En la diabetes mellitus, la utilización de la glucosa está disminuida en las células del centro de saciedad; como resultado, se percibe hambre y la ingesta de alimentos la aumenta.

Hiperlipidemia y sus consecuencias Los fenómenos que llevan a hiperlipidemia se muestran en la figura 81-16. El aumento en los triglicéridos plasmáticos ocurre principalmente por un desdoblamiento reducido de los VLDL secretados por el hígado y los quilomicrones liberados en la sangre desde el intestino. La concentración sanguínea de ácidos grasos libres también se eleva, debido a lipólisis en los tejidos adiposos. Esta elevación ocurre a pesar de que disminuye la síntesis hepática de ácidos grasos. A largo plazo, la hiperlipidemia y la hipercolesterolemia producen hipertensión y coronariopatía.

Cetosis y sus consecuencias Debido a un exceso de ácidos grasos libres en la sangre, hay una captación y oxidación aumentadas de ácidos grasos libres en las células. En el hígado, el aumento en la oxidación de ácidos grasos libres lleva a una acumulación de acetil CoA en exceso. Debido a que la glucólisis es inhibida por la diabetes mellitus, el exceso de acetil CoA forma cetoácidos (véase figura 74-12). El hidrógeno (H^+) de los cetoácidos es amortiguado por los amortiguadores sanguíneos. Sin embargo, cuando la producción de cetoácidos excede la capacidad de amortiguación de la sangre, se produce acidosis metabólica, con todas sus complicaciones (véase capítulo 63). Una característica clínica de la acidosis es la respiración de Kussmaul, una forma de hiperventilación relacionada con aumento en el volumen corriente y un menor aumento en la frecuencia. El vómito es otra complicación de la cetoacidosis que causa deshidratación, y si se toma agua simple en lugar de solución con electrolitos, se desencadena hiponatremia (figura 81-17).

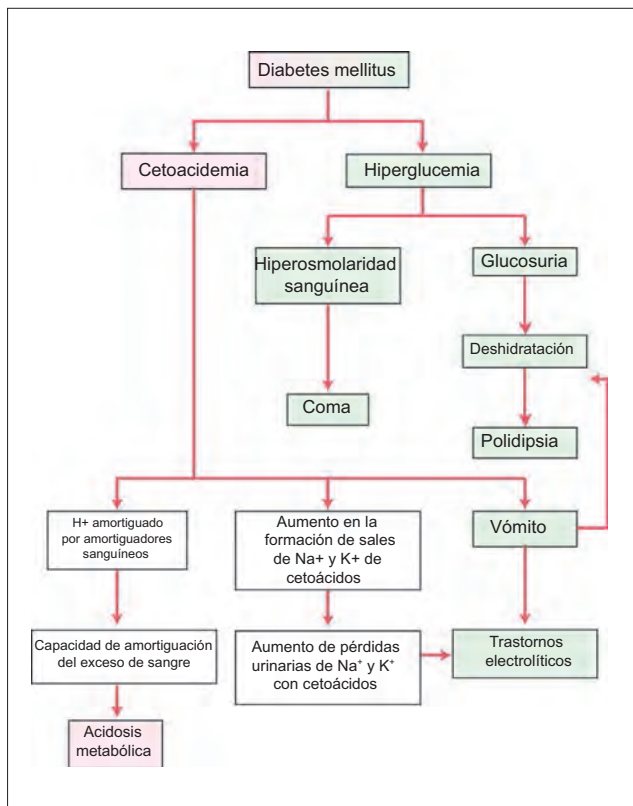


Figura 81-17. Consecuencias clínicas de la cetoacidemia e hiperglucemia en la diabetes mellitus sin tratamiento.

Después de haber sido amortiguados por los amortiguadores sanguíneos, los cetooácidos se convierten en aniones orgánicos. Por ejemplo, la amortiguación del ácido acetoacético produce acetoacetato. Estos aniones orgánicos aumentan el desequilibrio aniónico plasmático. Cuando se excretan en la orina, estos aniones orgánicos se acompañan por un número igual de cationes, principalmente Na^+ y K^+ . Sin embargo, ocurre una importante hiponatremia debida sólo al vómito, como se explica más adelante.

La **hiperpotasemia** con depleción intracelular de las reservas de potasio es una característica importante de la diabetes mellitus. La insulina hace que el K^+ se mueva en el interior de las células; por tanto, la deficiencia de insulina produce un movimiento de K^+ del líquido intracelular (LIC) al extracelular. La hiperpotasemia se relaciona con caliuresis (excreción de potasio por la orina), lo que produce depleción en las reservas corporales de K^+ .

Diagnóstico de diabetes mellitus

Un paciente que tiene los signos y síntomas clásicos de diabetes mellitus es confirmado como diabético si su glucosa plasmática aleatoria es de ≥ 200 mg/dL. En ausencia de los signos clásicos, la glucosa sanguínea en ayuno debe ser ≥ 126 mg/dL para diagnosticar diabetes. Personas con glucosa plasmática en ayuno entre 110 y 126 se consideran con alteración de la glucosa en ayuno, y si a las 2 horas su glucosa plasmática posprandial es de ≥ 200 mg/dL, se les califica con trastornos en la tolerancia a la glucosa.

La prueba de tolerancia a la glucosa (PTG) ya no se considera necesaria para diagnosticar diabetes mellitus. En esta prueba, las muestras de sangre y orina son examinadas a los 30 minutos para determinar su concentración de glucosa después de haber administrado una carga oral de glucosa de

75 g al paciente. La prueba sigue siendo útil para el diagnóstico de glucosuria renal (véase figura 64-1).

Tratamiento de la diabetes mellitus

El tratamiento tanto de la diabetes tipo 1 como tipo 2 incluye hábitos alimentarios saludables, ejercicio regular y cese del tabaquismo. La disminución de peso es importante en la diabetes tipo 2, ya que cerca de 80% de los casos son obesos. El ejercicio puede ser en forma de caminata diaria durante 30 a 60 minutos, o incluso más. La dieta debe ser baja en grasas ($< 30\%$) y alta en carbohidratos ($> 55\%$), preferentemente carbohidratos ricos en fibra. La sucrosa debe limitarse a < 50 g por día. Las grasas saturadas deben representar $< 10\%$ de la ingesta total. El consumo de colesterol debe limitarse a < 250 mg por día. Resulta recomendable el consumo de grasas monoinsaturadas como el aceite de olivo y el aceite de canola. Las proteínas deben constituir entre 10 a 15% de la dieta.

La insulina es necesaria para controlar la diabetes mellitus tipo 1. Por otro lado, hasta 20% de los casos de diabetes mellitus tipo 2 pueden ser controlados sólo mediante dieta y ejercicio. Otros pacientes con diabetes tipo 2 son tratados con fármacos hipoglucemiantes orales, como las sulfonilureas que estimulan la secreción de insulina, y las biguanidas que aumentan la acción de la insulina e inhiben la gluconeogénesis hepática. Los medicamentos orales pueden fracasar después de un periodo de aparente éxito debido a un empeoramiento en la función de las células B. La mayoría de estos pacientes con “falla secundaria” a la larga requieren insulina.

Resumen

- La insulina es liberada de las células pancreáticas β , estimuladas por un aumento en las concentraciones de glucosa sanguínea.
- La insulina disminuye la glucosa sanguínea al aumentar la captación de glucosa en las células musculares y adiposas, aumentando la formación de glucógeno en el hígado (con lo cual promueve la captación de glucosa). La insulina estimula también la formación de lípidos en las células adiposas y la formación de proteínas en las células musculares.
- El glucagón es liberado de las células pancreáticas α , estimuladas por una disminución en las concentraciones de glucosa sanguínea.
- El glucagón aumenta las concentraciones de glucosa sanguínea al promover la gluconeogénesis y glucogenólisis en el hígado y la lipólisis en las células adiposas.
- Tanto la diabetes mellitus tipo 1 como tipo 2, son alteraciones en las que el manejo de nutrimentos en el organismo, sobre todo de glucosa, es defectuoso, lo que da como resultado trastornos metabólicos a corto plazo y cambios patológicos a largo plazo.

Aplicación del conocimiento

81.1. El reverendo Omayá, el paciente con insuficiencia renal, tiene una glucosa sanguínea en ayuno de 111 mg/dL y no hay glucosa en su orina. ¿Cuál es el papel de la insulina para determinar el manejo de glucosa por el riñón? ¿Bajo qué condiciones aparecería glucosa en la orina? Explique.

81.2. La Sra. Omayá tiene una concentración de glucosa sanguínea en ayuno más baja de lo normal (62 mg/dL). Durante un ayuno de toda la noche, ¿qué mecanismos ayudan a evitar la aparición de hipoglucemia?

81.3. El Sr. Omayá, el paciente con anemia perniciosa, es jugador de tenis. Mientras jugaba, sus músculos consumen glucosa a una velocidad elevada. ¿De dónde proviene esta glucosa? ¿Cuál es el papel del páncreas endocrino? Explique.

Respuestas para aplicar su conocimiento

Capítulo 74

1. La Sra. Omayá se queja de fatiga desde que nació su bebé. ¿Cómo puede contribuir su glucosa sanguínea baja a dicho síntoma?

Todas las células producen trifosfato de adenosina (ATP), con el cual capacitan todas sus funciones, y el metabolismo de la glucosa habitualmente es la fuente de este ATP. Por ello, la falta de glucosa obliga a las células a producir ATP de otros precursores, por lo general grasas. Aunque estos compuestos producen grandes cantidades de ATP (son ricos en energía), no son fácilmente disponibles. En consecuencia, ante una glucosa sanguínea baja y disponibilidad limitada de grasas, el ATP reducido (sobre todo en los músculos) podría contribuir a la fatiga de la Sra. Omayá.

Capítulo 75

1. La Sra. Omayá tiene una concentración muy baja de hormona tiroidea (T_4). ¿Cómo ejerce sus efectos la hormona tiroidea disponible sobre las células blanco?

La hormona tiroidea es una hormona del grupo I cuyos receptores se localizan en el núcleo. Cuando se une a estos receptores nucleares, ocurren cambios en la expresión genética, que alteran la disponibilidad y actividad de las enzimas en el citoplasma. Los cambios metabólicos que ocurren representan la respuesta biológica a la hormona tiroidea.

2. La hipófisis anterior de la Sra. Omayá parece ser normal, lo cual quiere decir que tiene concentraciones adecuadas de hormona antidiurética (ADH). ¿Cuáles son las células blanco para la ADH y cómo afecta su función la ADH?

La ADH actúa sobre los túbulos colectores de los túbulos renales, alterando su permeabilidad al agua. Esta acción posibilita a los riñones para producir una orina concentrada. La ADH es una hormona del grupo IIA que se une a un receptor sobre la membrana celular. El resultado es un aumento en el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) que causa la inserción de acuaporinas (canales a través de los cuales el agua puede bajar un gradiente osmótico) en la membrana luminal de las células de los túbulos colectores.

Capítulo 76

1. La Sra. Omayá tiene concentraciones bajas de varias hormonas de la hipófisis anterior (TSH, PRL, LH, FSH). ¿En qué sitio daría origen a estos datos una lesión única discreta? Explique.

Las bajas concentraciones hormonales de la Sra. Omayá podrían ser resultado de una discreta lesión de la hipófisis anterior; el daño a las células de este sitio podría afectar la liberación de todas las hormonas de la hipófisis anterior. Además, la hipófisis se encuentra relativamente aislada en una cavidad ósea y la patología presente podría afectar con facilidad a todas las hormonas. Las neuronas en el hipotálamo

que producen las hormonas hipotalámicas están dispersas ampliamente a través de esta región del sistema nervioso central; resulta difícil ver cómo una discreta lesión podría afectarlas.

2. La Sra. Omayá experimentó alguna lesión (probablemente isquémica) a la hipófisis anterior, sin embargo no hay nada que sugiera que la hipófisis anterior se vio afectada. Considerando que ambas partes de la hipófisis están muy próximas entre sí en un espacio confinado, ¿cómo puede explicar esta situación?

La hipófisis anterior y posterior, aunque estrechamente cercanas una de otra, tienen distintos orígenes embriológicos y una circulación muy diferente. La hipófisis anterior es irrigada por una circulación portal, con el primer lecho capilar localizado en la eminencia media, y el segundo lecho capilar en el cuerpo de la hipófisis anterior. Como es típico en las circulaciones portales, el gradiente de presión que lleva el flujo a través del segundo lecho capilar, es pequeño. La hipófisis posterior está irrigada por la circulación más común, con un lecho capilar simple. Un problema vascular, o una presión arterial muy baja consecuencia de una hemorragia, podrían afectar a un lado (la hipófisis anterior) y no al otro (o al menos no en el mismo grado).

3. ¿Qué se necesita hacer para ayudar a la Sra. Omayá? ¿Cómo podría lograrse esto?

La Sra. Omayá tiene muy bajo el cortisol. Esto potencialmente es un grave riesgo debido a que el cortisol es necesario para que el organismo responda a todo tipo de estrés. Obviamente, el cortisol debe ser suplementado con la administración de un glucocorticoide apropiado. Su hormona tiroidea atenuada también puede suplementarse con facilidad. La falta de hormona del crecimiento no es un problema particular, ya que pueden actuar otros reguladores endocrinos importantes del metabolismo. La ausencia de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) impide un ciclo menstrual normal y la dejaría infértil. Sin embargo, estas hormonas no son necesarias para mantenerla sana, pero son difíciles de reemplazar si se intenta restaurar su fertilidad.

Capítulo 77

1. Los informes de laboratorio de la Sra. Omayá muestran que tiene T_4 baja y TSH baja. ¿En qué parte de su sistema endocrino podría una disfunción dar origen a estas dos anomalías? Explique.

Si la lesión primaria está en el hipotálamo, esto podría causar disminución de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), y podría a su vez provocar una baja en la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y en T_3/T_4 .

Una lesión primaria en la hipófisis anterior provocaría disminución de TSH y por tanto baja en T_3/T_4 . La TRH aumentaría debido a la retroalimentación negativa disminuida sobre el hipotálamo.

Un problema primario en la glándula tiroides disminuiría la liberación de T_3/T_4 , y la reducción en la retroalimentación negativa daría como resultado un aumento en TRH y TSH. La falta de yodo en la dieta causaría un efecto similar.

Dado que la Sra. Omayá tiene diversos problemas endocrinos, es muy probable que su alteración sea resultado de una lesión en la hipófisis anterior.

2. ¿Cuál de los datos de la Sra. Omayá correspondientes a su exploración física sugieren que está en un estado hipotiroideo? ¿Qué dato haría imposible que su problema fuera de origen alimentario?

La Sra. Omayá presenta piel áspera, reflejos tendinosos profundos disminuidos, y una baja importante en su presión arterial en posición de pie. Todas estas son posibles consecuencias de una hormona tiroidea atenuada. Sin embargo, la Sra. Omayá no tiene un bocio palpable (aumento en el tamaño de su glándula tiroidea) ya que no se encontraron masas en el cuello. El bocio es más con mayor frecuencia resultado de una ingesta muy baja de yodo en la dieta y por tanto escasamente producido por la hormona tiroidea.

3. Se ha encontrado en la exploración física que la glándula de la Sra. Omayá tiene un tamaño mayor de lo normal. ¿Cómo explicaría el mecanismo que provoca este estado hipertrofiado?

La Sra. Omayá tiene un grave problema de malabsorción con episodios frecuentes de diarrea. El tránsito rápido del contenido intestinal puede limitar la absorción de yodo. Esto limitaría entonces la capacidad de la glándula tiroidea para producir hormona tiroidea. Un resultado es una retroalimentación negativa disminuida en la hipófisis e hipotálamo. Como consecuencia, hay aumento en las concentraciones de TRH y TSH. La TSH causa entonces hipertrofia de la glándula tiroidea.

Capítulo 78

1. ¿Cuál es el efecto de la función tiroidea deprimida de la Sra. Omayá (una consecuencia de la TSH baja) sobre el metabolismo de calcio?

Aunque las glándulas paratiroides están anatómicamente localizadas dentro de la glándula tiroidea, no hay una conexión funcional directa entre ellas, de modo que una alteración en la función tiroidea no debería afectar directamente la producción de hormona paratiroidea (PTH). Sin embargo, es importante notar que la cirugía u otras intervenciones destinadas a tratar los problemas de tiroidea deben ser realizadas cuidadosamente para evitar problemas con las glándulas paratiroides. La PTH es esencial para mantener el equilibrio del calcio, y la destrucción de las glándulas paratiroides requeriría un tratamiento de reemplazo hormonal.

Capítulo 79

1. La Sra. Omayá tiene una concentración baja de cortisol. ¿Cuáles son los posibles mecanismos que podrían resultar en este dato? Explique.

Si la hormona liberadora de corticotropina (CRH) del hipotálamo, o la hormona corticotropina (ACTH) de la hipófisis anterior estuvieran disminuidas, a la larga se reduciría la estimulación de la corteza suprarrenal y se liberaría menos cortisol.

También hay posibles trastornos que podrían alterar los mecanismos de retroalimentación negativa que determinan la función en el eje hipotalámico-anterior hipofisario adrenal. Por ejemplo, un aumento en el número de receptores de cortisol sobre las células en el hipotálamo aumentaría la intensidad de la retroalimentación negativa ejercida, y por tanto habría menor liberación de CRH.

En forma alterna, la presencia de un autoanticuerpo que se une al receptor ACTH sobre las células en la corteza suprarrenal podría impedir la unión de las moléculas de ACTH y con ello disminuir el estímulo para liberar cortisol; en este caso, tanto CRH como ACTH estarían elevadas.

2. Los datos de laboratorio de la Sra. Omayá muestran elevación tanto de Na^+ como de K^+ . ¿Cuál es la explicación más probable para estos datos?

Cuando el Na^+ está bajo y simultáneamente el K^+ está elevado, esto sugiere que algo sucede en los riñones en cuanto al manejo de estos solutos en las nefronas. En condiciones normales, cuando el sodio es reabsorbido (y en consecuencia se eleva la $[\text{Na}^+]$ en el líquido extracelular), el potasio se secreta y después se excreta (con lo cual disminuye la $[\text{K}^+]$ en el líquido extracelular). La reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ son controladas por la aldosterona, un mineralocorticoide liberado por la corteza suprarrenal. No se conoce la concentración de aldosterona existente; sin embargo, se sabe que el cortisol tiene una actividad mineralocorticoide importante, de modo que el cortisol bajo es la causa de los cambios en las concentraciones de sodio y potasio.

Capítulo 80

1. La presión arterial de la Sra. Omayá es baja, y presenta hipotensión ortostática (su presión disminuye en forma importante al cambiar de posición supina a posición erecta). ¿Qué cambios en su función endocrina pueden contribuir a estos datos? Explique el mecanismo desencadenante.

Cuando un individuo se pone de pie, se genera una respuesta refleja barorreceptora que evita que la presión arterial caiga más de unos cuantos mm Hg. Esto se realiza, en un grado importante, por un aumento en la resistencia periférica (debido a vasoconstricción simpática). La producción de adrenalina requiere de la enzima feniletanolamina *N*-metil transferasa (PNMT). La producción de esta enzima es promovida por el cortisol. Por tanto, la baja concentración de cortisol de la Sra. Omayá genera disminución en la adrenalina y con ello una baja respuesta refleja barorreceptora.

Capítulo 81

1. El reverendo Wright, el paciente con insuficiencia renal, tiene una glucosa sanguínea en ayuno de 111 mg/dL y no hay glucosa en su orina. ¿Cuál es el papel de la insulina para determinar el manejo de glucosa por el riñón? ¿Bajo qué condiciones aparecería glucosa en la orina? Explique.

En situaciones normales, los riñones reabsorben toda la glucosa que es filtrada y la llevan al túbulo proximal. El proce-

so de reabsorción involucra el transporte activo de Na^+ fuera de la célula en el intersticio y el cotransporte de Na^+ y glucosa en la célula desde la luz tubular. El número de cotransportadores determina la velocidad máxima a la cual la glucosa puede ser reabsorbida. Es decir, este proceso presenta un transporte máximo o T_m . Mientras que la carga filtrada de glucosa (mg/min) sea menor al T_m , toda la glucosa filtrada es reabsorbida y no habrá glucosa en la orina. En una persona normal, la carga filtrada (es decir, la concentración de glucosa sanguínea) nunca se acerca lo suficiente al T_m para provocar que la glucosa aparezca en la orina.

El manejo de glucosa de los riñones **no** está controlado por hormonas. Por ello, el elaborado control endocrino de la concentración de glucosa sanguínea no implica el control de la excreción de glucosa. La glucosa aparece en la orina del paciente diabético (o en un individuo normal) cuando la carga filtrada de glucosa excede el T_m del individuo para la reabsorción de glucosa.

2. La Sra. Omayá tiene una concentración de glucosa sanguínea en ayuno más baja de lo normal (62 mg/dL). Durante un ayuno de toda la noche, ¿qué mecanismos ayudan a evitar la aparición de hipoglucemia?

Dentro de las siguientes horas de haber digerido la cena, el sistema endocrino almacena exitosamente la glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres (AGL) que fueron absorbidos del tracto gastrointestinal. Esto ocurre debido a que las concentraciones sanguíneas aumentadas de glucosa y aminoácidos estimulan la liberación de insulina (e inhiben la liberación de glucagón).

Esto significa que a la larga la caída de la glucosa sanguínea provoca una disminución en la secreción de insulina y un aumento en la secreción de glucagón. Esto entonces empieza a movilizar los sustratos de energía almacenados. La glucogenólisis, sobre todo en el hígado, libera glucosa. El desdoblamiento de proteínas en el músculo genera aminoácidos, los cuales son utilizados por el hígado para producir nueva glucosa (gluconeogénesis). Finalmente, la lipólisis en las células adiposas lleva a la liberación de AGL, algunos de los cuales son usados directamente por algunas células, y el remanente lo toma el hígado para formar cetonas que pueden ser utilizadas por las células.

Estos procesos evitan que las concentraciones de glucosa sanguínea caigan muy abajo (evitan la hipoglucemia) durante una noche de ayuno.

3. El Sr. Lundquist, el paciente con anemia perniciosa, es jugador de tenis. Mientras jugaba, sus músculos consumen glucosa a una velocidad elevada. ¿De dónde proviene esta glucosa? ¿Cuál es el papel del páncreas endocrino? Explique.

Durante el ejercicio, aumenta el uso del trifosfato de adenosina (ATP). Las células musculares pueden movilizar el glucógeno almacenado para producir ATP, pero la cantidad de glucógeno disponible es pequeña y sólo posibilita el ejercicio durante unos minutos. Sin embargo, durante el ejercicio, las células musculares activas insertan transportadores de glucosa en la membrana por medio de un proceso independiente de la insulina. Con el uso acelerado de la glucosa, hay un gradiente complicado para el transporte de glucosa a las células musculares, y esto imposibilita a los músculos activos para producir el ATP adicional necesario para continuar las contracciones.

Sección IX Análisis de caso:

La Sra. Omayá muestra cansancio desde que dio a luz

Resumen clínico

Revisión de la situación de la paciente | Roberta Omayá, una mujer de 27 años, tiene síndrome de Sheehan, también conocido como insuficiencia adenohipofisaria.

Etiología | La Sra. Omayá tuvo una pérdida importante de sangre durante el nacimiento de su bebé. Esto le produjo una baja de su presión arterial. La hipófisis anterior, habiendo presentado cierta hiperplasia durante el embarazo, dependió del mantenimiento de un flujo sanguíneo normal. La hipófisis anterior es irrigada por un sistema portal de baja presión y por tanto es más propensa a sufrir isquemia. El daño a la hipófisis anterior le produjo una disminución en la producción de todas las hormonas que normalmente se liberan ahí.

Prevalencia | Con la mejora en los cuidados obstétricos, esta alteración resulta muy rara. Sin embargo, hay otras causas de panhipopituitarismo (caquexia hipofisaria).

Diagnóstico | La historia clínica de la paciente y sus molestias actuales sugieren una afectación de la hipófisis anterior. Las pruebas sanguíneas para determinar concentraciones hormonales pueden confirmar el diagnóstico. Una tomografía computarizada (TC) de la cabeza puede descartar otros posibles trastornos.

Tratamiento | Es necesario un tratamiento con reemplazo hormonal, en particular, glucocorticoides y hormonas tiroideas, a fin de mantenerlas cerca de sus concentraciones normales.

Entendiendo la fisiología

La hipófisis anterior es la interface entre el hipotálamo (el sistema nervioso central [SNC]) y gran número de sistemas endocrinos. La liberación e inhibición de las hormonas liberadas de las neuronas en el hipotálamo se difunde en el lecho capilar de la arteria hipofisaria superior en la eminencia media. Las venas portales largas las llevan entonces a la hipófisis anterior, en donde se difunden del lecho capilar hipofisario en los tejidos estimulados por las células endocrinas ahí localizadas. Las hormonas liberadas de la hipófisis anterior incluyen la hormona del crecimiento, prolactina, TSH, ACTH, FSH y LH.

Estas hormonas de la hipófisis anterior estimulan la liberación de hormonas de glándulas blanco distantes: T₃ y T₄ de la glándula tiroidea, cortisol de la corteza suprarrenal, y estrógenos de los ovarios.

La Sra. Omayá tuvo una pérdida sanguínea importante posterior al nacimiento de su hijo. Esto le produjo una caída de su presión arterial y por tanto una disminución de la perfusión. La hipófisis anterior sufrió isquemia durante un periodo suficiente para que sus células endocrinas ahí localizadas sufrieran daño o fueran destruidas. Esto provocó una disminución importante en la concentración de cortisol, T₄

libre, factor de crecimiento tipo insulina (IGF), TSH, prolactina, LH, FSH y hormona del crecimiento (GH). A su vez, la falta de estas hormonas desencadenó sus síntomas: incapacidad para amamantar (prolactina disminuida), fatiga (disminución de hormona tiroidea) e imposibilidad para reanudar su menstruación (falta de LH y FSH).

No hay evidencia de que la Sra. Omayá tenga algún daño en la hipófisis posterior. Esto probablemente se debe al hecho de que la hipófisis anterior está irrigada por un sistema venoso portal de baja presión cuyo flujo estaría reducido, mientras que la hipófisis posterior es irrigada por un sistema arterial de alta presión, el cual quizá tenga una discreta disminución en su presión.

El diagrama de flujo anexo (figura IX.1) ilustra la secuencia de sucesos en los diversos problemas de la Sra. Omayá.

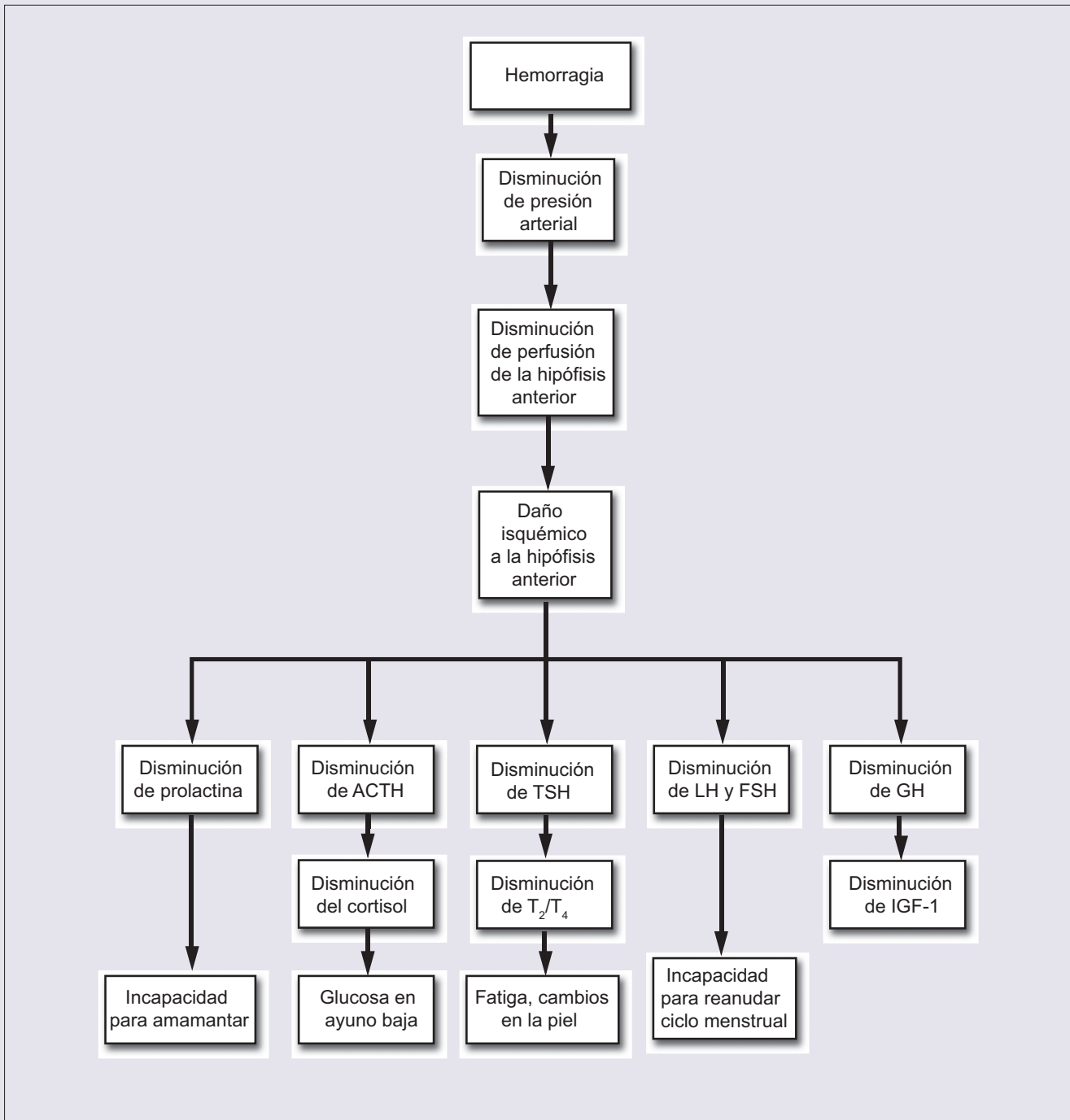


Figura IX-1. La Sra. Omayra presenta insuficiencia adenohipofisaria como resultado de daño isquémico en su hipófisis anterior.

Sección X | Sistema reproductivo

Resumen

Presentación de caso

Capítulos

82. Hormonas testiculares y ováricas

83. Pubertad y gametogénesis

84. Ciclo menstrual

85. Transporte de espermatozoides y fertilización

86. Diferenciación sexual del feto

87. Embarazo

88 Parto y lactancia

Respuestas para aplicar su conocimiento

Análisis del caso

Generalidades

El sistema reproductivo y sus diversos procesos no contribuyen al mantenimiento de la homeostasis en el individuo, y el funcionamiento normal del sistema reproductivo no es esencial para su supervivencia. Desde luego que el funcionamiento del sistema reproductivo juega un papel importante en el estado de ánimo, conducta y pensamientos. Aún más, la reproducción es esencial para la perpetuación de las especies.

Tanto en los varones como en las mujeres, hay tres componentes que constituyen el sistema reproductivo: los órganos reproductivos primarios (testículos y ovarios), los órganos reproductivos secundarios (los diversos órganos del tracto reproductivo) y los controladores del cerebro y del sistema endocrino.

Los sistemas reproductivos masculinos y femeninos llevan a cabo dos tareas fundamentales: la producción de gametos (espermatozoides y óvulos) y la producción controlada de hormonas sexuales. Además, el sistema reproductivo de la mujer debe sustentar el desarrollo del feto, hacer posible el parto del feto a término y después la alimentación del recién nacido.

Sección X Presentación de caso:

La Sra. Anderson tiene problemas para embarazarse

Motivo de la consulta

El Sr. y la Sra. Anderson, ambos de 27 años de edad, se presentan con el urólogo del marido con la preocupación de que la Sra. Anderson tiene problemas para quedar embarazada en los últimos dos años.

Antecedente del problema actual

La pareja ha estado casada durante dos años y ha intentado tener un hijo todo este tiempo. Éste es el segundo matrimonio de la Sra. Anderson; tiene una hija de tres años de su primera pareja. Para el Sr. Anderson es su primer matrimonio, y no es padre aún.

Historia clínica

Ambos son saludables y han sido atendidos por sus médicos familiares durante el último año. La Sra. Anderson tomó anticonceptivos orales antes de su primer matrimonio y los suspendió después de casarse. Ella se embarazó de su primera hija a los seis meses del matrimonio y tuvo un embarazo sin complicaciones. El parto fue inducido y tuvo un alumbramiento normal por vía vaginal. Amamantó a su hija durante un año; la niña tiene ahora tres años y es normal.

Planes para diagnosticar el problema

Debido a que la Sra. Anderson no ha conseguido embarazarse, se le ha orientado para que consulte a un ginecólogo. El urólogo examinará al Sr. Anderson para determinar si tiene algún problema que repercuta en su fertilidad.

Informe del ginecólogo

El ginecólogo de la Sra. Anderson informa que su paciente no tiene antecedentes de enfermedad pélvica inflamatoria y no encuentra defectos estructurales obvios que pudieran afectar su intento de embarazarse. El registro de la temperatura corporal basal de la Sra. Anderson fue normal. Se determinó la concentración de sus hormonas y todas fueron normales (hormona hipotalámicas, hormonas de la hipófisis anterior y estrógenos).

Examen del Sr. Anderson

- **Análisis de semen:**
 - Tras un periodo de abstinencia de una semana, se recogió una muestra de semen en un contenedor limpio, en la oficina del urólogo, y se envió para varias pruebas.
 - Volumen: 2.3 mL (normal > 2 mL).
 - Concentración de espermatozoides: 24 millones/mL (40 a 100 millones/mL).

- Motilidad espermática: 55% con avance hacia adelante (normal 60%, 20% con progresión rápida dentro de los 60 minutos).
- Morfología: 20% con forma normal.
- **Pruebas de función espermática:**
 - Debido a que el análisis de semen no reveló una causa probable de la infertilidad de la pareja, se realizaron otras pruebas más específicas.
 - Ensayo de penetración espermática: se observó que 18% de los espermatozoides utilizados en el ensayo penetraron a los óvulos examinados, a los cuales se les había retirado la zona pelúcida.
 - Ensayo de unión espermatozoide –zona pelúcida (ZP): los espermatozoides estudiados mostraron una unión de 25% en comparación con espermatozoides fértiles normales.

Diagnóstico

Se encontró que los espermatozoides del Sr. Anderson no son aptos para la fecundación. El origen de este problema no se determinó.

Algunos temas en qué pensar

1. Aunque la Sra. Anderson ya había tenido un embarazo exitoso, es posible que la infertilidad de la pareja provenga de un problema en el sistema reproductivo de ella. ¿Cuáles son los procesos relacionados con la producción de óvulos viables fertilizables?
2. Aun cuando la Sra. Anderson produjera óvulos fertilizables, ¿qué otros procesos se requieren para que ocurra un embarazo normal?
3. El Sr. Anderson nunca ha concebido un hijo, y es factible que la infertilidad de la pareja se deba a un problema en su sistema reproductivo. ¿Qué procesos se involucran con la producción de espermatozoides viables capaces de fertilizar un óvulo?
4. ¿Cuáles son los pasos relacionados con la fertilización del óvulo de la Sra. Anderson (si está presente y es viable) con el espermatozoide del Sr. Anderson (si es viable) en un embarazo normal?

82 Hormonas testiculares y ováricas

Hormonas testiculares

Las células secretoras de hormonas en los testículos son las células de Leydig y las de Sertoli. Las células de Leydig secretan todos los andrógenos: dihidrotestosterona (DHT), testosterona, androstenediona y dehidroepiandrosterona (DHEA). Todas éstas tienen 19 átomos de carbono y sus potencias androgénicas están en una relación de 60:20:2:1, respectivamente. La cantidad de testosterona secretada es 100 veces más que la de otras hormonas. Las células de Leydig también secretan ciertos precursores androgénicos, como la pregnenolona y progesterona. Las células de Sertoli secretan pequeñas cantidades de estradiol.

La testosterona es sintetizada en las células de Leydig por medio de la misma vía de biosíntesis de los esteroides corticoadrenales (véase figura 79-2). Los ésteres de colesterol, los principales precursores para la biosíntesis de andrógenos, son almacenados en las gotículas lípidas en las células de Leydig. La biosíntesis de andrógenos en los testículos procede principalmente de la pregnenolona a DHEA y después a androstenediona, testosterona y dihidrotestosterona, por medio de la vía Δ^4 (figura 82-1). Sólo 20% de la dihidrotestosterona es sintetizada por los testículos; el resto deriva de una conversión periférica de testosterona en la piel y el tracto reproductivo masculino (epidídimo, glándula prostática y vesículas seminales).

Modelos generales: reservorio

El organismo es un reservorio en el cual se encuentra DHT de diversas fuentes. Si la DHT está anormalmente baja, resulta esencial considerar todas las posibles fuentes para determinar en dónde puede ubicarse el problema.

Dos terceras partes de la testosterona plasmática están unidas a la albúmina, y el resto a globulina, la cual también se denomina globulina unida a hormona sexual, debido a que de igual manera se une al estradiol. Menos de 2% de la testosterona plasmática se encuentra en forma libre.

La testosterona y la androstenediona son convertidas a estradiol y estrona, respectivamente, por medio de la aromatasa, la cual es una enzima microsómica que se encuentra en el cerebro, piel, hígado, tejido mamario, tejido adiposo y placenta. Estos metabolitos activos (que tienen actividad hormonal) son convertidos en metabolitos inactivos, como la androsterona y etiocolanolona. Los metabolitos inactivos son conjugados en el hígado y excretados en la orina como 17-cetosteroides. Del total de los cetosteroides urinarios, sólo una tercera parte tiene origen testicular; el resto proviene de la DHEA producida por la corteza suprarrenal. Por tanto, los 17-cetosteroides urinarios reflejan principalmente la actividad corticoadrenal y no son un buen indicador de la función testicular.

Modelos generales: energía

Las transformaciones de materia y energía son la verdadera causa de las complejas vías metabólicas que se requieren para la síntesis de las hormonas esteroideas. Cada etapa de estas vías es potencialmente un sitio en el cual pueden surgir alteraciones. La ausencia de una enzima en particular podría producir una cantidad muy pequeña del producto que habitualmente se forma, y una cantidad exagerada del precursor. Ambos cambios pueden tener consecuencias fisiológicas importantes.

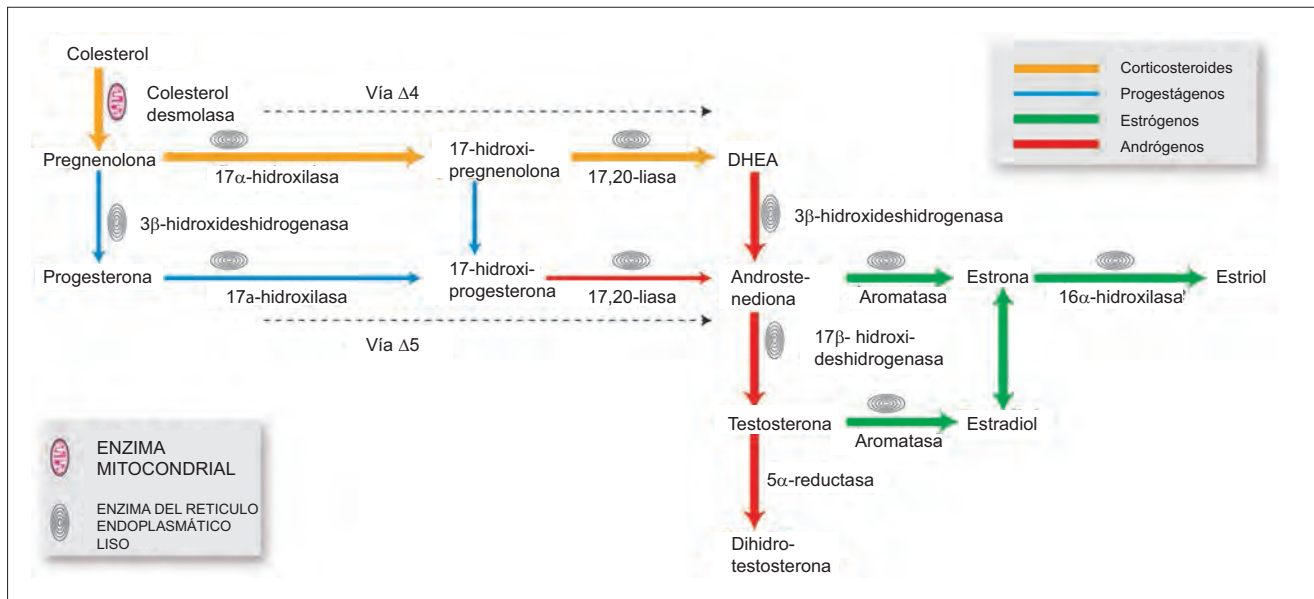


Figura 82-1. Biosíntesis de los esteroides sexuales. Los estrógenos se muestran en verde, la progesterona en azul y los andrógenos en rojo. Observe que la 17-hidroxiprogesterona tiene poca actividad biológica. Note que la estrona y el estradiol son interconvertibles. DHEA, dehidroepiandrosterona.

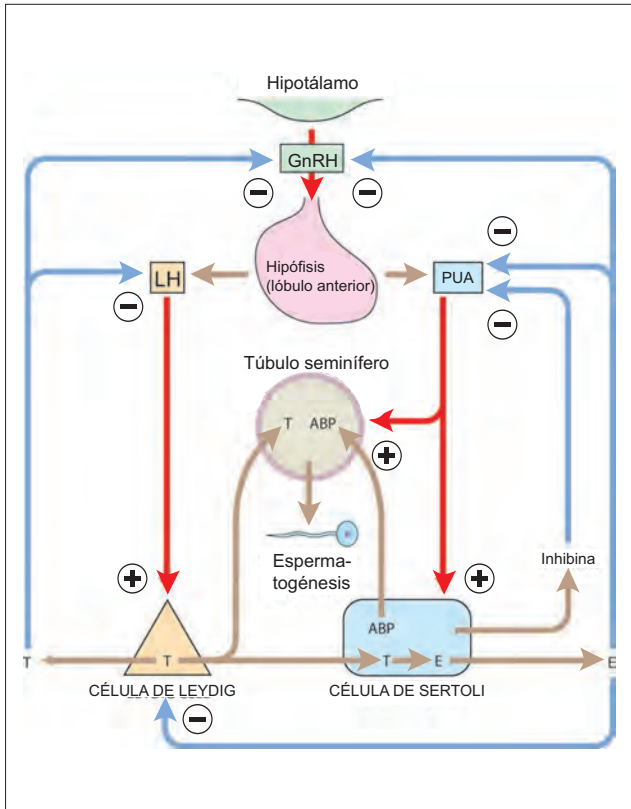


Figura 82-2. Control hormonal de los testículos. La hormona luteinizante (LH) estimula la secreción de testosterona por las células de Leydig. La hormona foliculostimulante (FSH) estimula la producción de la proteína unida a andrógenos (PUA), la inhibina y el estradiol. La inhibición directa de la secreción de testosterona por el estradiol es un efecto paracrino. Tanto el estradiol como la testosterona tienen entradas inhibitorias al hipotálamo y a la hipófisis anterior. E, estradiol; GnRH, hormona liberadora de la gonadotropina; T, testosterona.

Control hormonal de la función testicular La hormona luteinizante (LH) aumenta la síntesis de testosterona en las células de Leydig al activar el colesterol desmolasa, el cual es la enzima limitante de medida para la conversión de colesterol a pregnenolona (figura 82-1). En el desarrollo del feto masculino, el estímulo para la síntesis de testosterona es la gonadotropina coriónica humana (HCG), la cual es de manera estructural y funcional similar a la LH.

La hormona foliculostimulante (FSH) estimula a las células de Sertoli para sintetizar la proteína de unión a andrógeno (PUA), la cual se une a la testosterona, aumentando su concentración local en los testículos y por tanto estimulando la espermatogénesis. La FSH también aumenta en forma indirecta la síntesis de testosterona al elevar el número de receptores de LH en las células de Leydig. La secreción de FSH y LH de la hipófisis anterior es estimulada por la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la cual es secretada por las neuronas neurosecretoras parvocelulares, en el hipotálamo. La secreción de GnRH es pulsátil y ocurre a una frecuencia de 8 a 14 pulsaciones por día.

Modelos generales: comunicaciones

El control de la secreción de testosterona implica el procesamiento de diversas señales químicas transportadoras de información (hormonales) que pasan de una célula a otra.

Consistente con el fenómeno de que la secreción de la hormona blanco inhibe su hormona trófica, la testosterona inhibe la secreción de LH. El estradiol e inhibina inhiben la secreción de FSH. La inhibina es secretada por las células de Sertoli y actúa sólo a nivel de la hipófisis; la testosterona y estradiol proceden tanto a nivel hipofisario como hipotalámico (figura 82-2).

Las acciones fisiológicas de los andrógenos incluyen:

- 1. Feto.** En el feto, la testosterona estimula la diferenciación de los genitales internos masculinos; la dihidrotestosterona estimula la diferenciación de los genitales externos masculinos.
- 2. Pubertad.** Durante la pubertad, los andrógenos estimulan el desarrollo de las características sexuales secundarias, la libido y potencia (funciones eréctiles). La mayoría de éstas obedecen a la testosterona. La dihidrotestosterona promueve el crecimiento del vello púbico, aumenta la producción de sebo por las glándulas sebáceas con el desarrollo subsecuente de acné, el crecimiento del escroto y la próstata y estimula la secreción prostática (cuadro 82-1).
- 3. Espermatogénesis.** La testosterona es esencial para la espermatogénesis normal.
- 4. Metabolismo.** La testosterona es una hormona anabólica que estimula células para producir proteínas. Estimula la división y maduración celulares. En el adolescente, la testosterona produce crecimiento esquelético lineal y ensancha los hombros; también causa desarrollo muscular (efecto miotrófico) y retención de potasio, nitrógeno y fósforo. La testosterona tiene un efecto dual sobre el crecimiento esquelético debido a que también acelera la fusión epifisaria de los huesos largos y por tanto limita el crecimiento lineal. El tratamiento con testosterona reduce la pérdida ósea y la osteoporosis.
- 5. Producción de glóbulos rojos.** La testosterona estimula la eritropoyesis, así como la secreción de eritropoyetina en los riñones.

Cuadro 82-1 Diferencias entre las acciones de la testosterona y la dihidrotestosterona

Testosteron	Dihidrotestosterona
Necesaria para la diferenciación de los genitales internos	Necesaria para la diferenciación de los genitales externos
Durante la pubertad, promueve el crecimiento del pene, vesículas seminales, laringe, músculos y esqueleto	Durante la pubertad, promueve el crecimiento del vello facial, corporal y púbico, del escroto, glándulas sebáceas con aumento en la producción de sebo y desarrollo de acné, y en la próstata estimula las secreciones prostáticas
Promueve la espermatogénesis, aumenta la libido, promueve la eritropoyesis y proporciona cierta retroalimentación inhibitoria de la hormona luteinizante	No tiene ninguno de estos efectos

Hormonas ováricas

Células endocrinas del ovario

Hay tres tipos de células ováricas (figura 82-3) implicadas en la secreción hormonal, a saber, las células granulosas, luteínicas y tecales (células de la teca interna). En conjunto secretan estrógenos (estrona, estradiol y estriol), progesterona, andrógenos (androstenediona y testosterona) y relaxina.

Las **células tecales** producen androstenediona y testosterona que son convertidas en las células granulosas a estrona y estradiol, respectivamente, por la enzima aromatasa (figura 82-4). Las células tecales no producen cantidades importantes de progesterona debido a que la mayoría de los andrógenos son formados a través de la vía Δ^4 y no la Δ^5 (figura 82-1); por tanto, las concentraciones de progesterona permanecen bajas durante la fase folicular del ciclo menstrual (véase figura 84-2).

Las **células granulosas** no pueden producir estrógenos o progesterona directamente del colesterol debido a que no tienen 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa. Los estrógenos son sintetizados en las células granulosas de la androstenediona obtenida de las células tecales. La mayoría de los estrógenos producidos por las células granulosas son secretados en el líquido folicular; por tanto, las concentraciones de estrógenos permanecen bajas durante la fase folicular temprana.

Las **células luteínicas** son de dos tipos: las células luteínicas tecales y las células luteínicas granulosas formadas por la luteinización de las células tecales y granulosas, respectivamente. Las células luteínicas tecales producen

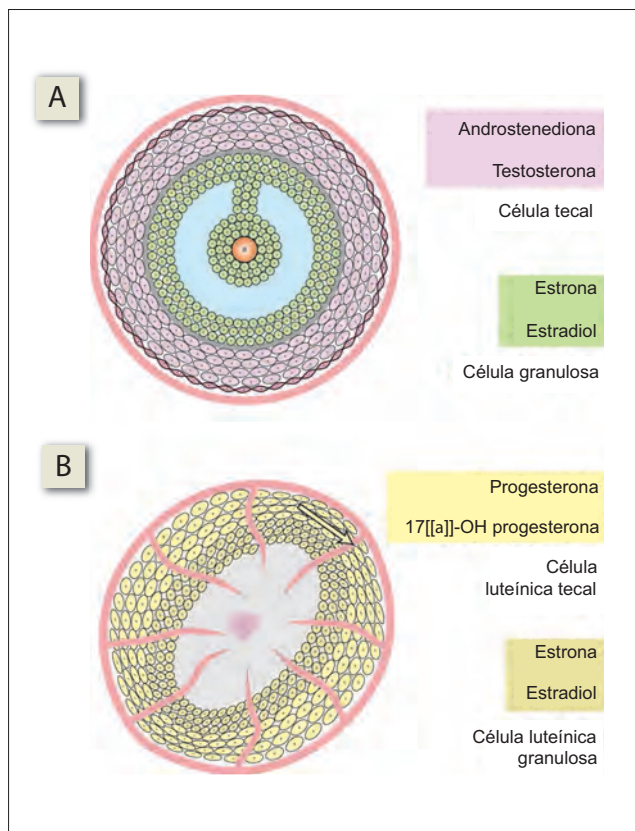


Figura 82-3. A) Hormonas secretadas por las células granulosas y las células tecales en un folículo, y B) células luteínicas del ovario. Obsérvese que las células luteínicas tecales y las células luteínicas granulosas secretan diferentes hormonas. Nótese que las células granulosas secretan estrógenos en el líquido folicular, pero las células luteínicas granulosas secretan estrógenos en la sangre.

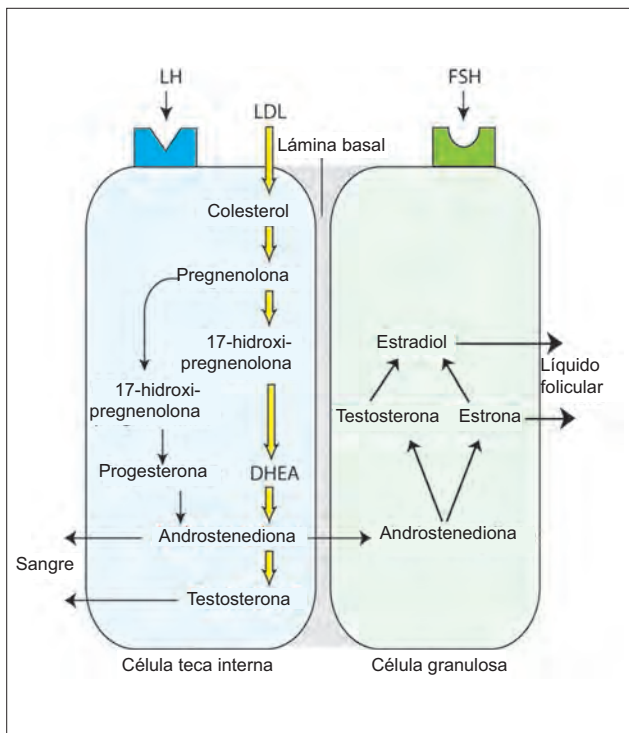


Figura 82-4. Las células granulosas sintetizan estrógenos de los andrógenos producidos por las células tecales. DHEA, dehidroepiandrosterona; FSH, hormona foliculostimulante; LDL, lipoproteína de baja densidad; LH, hormona luteinizante.

en esencia progesterona debido a la activación de la vía Δ^5 de la biosíntesis de esteroides. Las células luteínicas granulosas secretan estrona y estradiol. Estos estrógenos son secretados directamente en los capilares sanguíneos formados en el cuerpo lúteo; por tanto, las concentraciones de estrógenos se elevan durante la fase lútea del ciclo menstrual (figura 84-2).

Estrógenos

El estradiol (E_2) es el principal estrógeno secretado por los ovarios y biológicamente también es el más activo. La estrona (E_1) es un estrógeno ovárico débil. En las mujeres posmenopáusicas, la estrona es el estrógeno plasmático dominante y se forma en su mayoría por la conversión de androstenediona corticoadrenal en los tejidos periféricos, sobre todo en el hígado y tejido adiposo. El estriol (E_3) no es secretado por el ovario; se forma en pequeñas cantidades en el hígado a partir de estradiol y estrona. Durante el embarazo se secretan grandes cantidades, cuando es producido por la placenta. Observe que la estr(ona) tiene un grupo hidroxilo, el estra(di)ol dos grupos, y el es(tri)ol tres grupos hidroxilo (véase figura 79-3). La estrona y el estradiol son interconvertibles (figura. 82-1). la síntesis de estriol por la placenta se describe en el capítulo 87.

Más de 70% de los estrógenos circulantes se unen a globulina fijadora de esteroides sexuales, y 25% se une a la albúmina plasmática. Sólo un pequeño porcentaje se encuentra en la sangre en forma libre (no unida a proteínas plasmáticas). Los estrógenos son metabolizados en el hígado. El estradiol y la estrona son hidroxilados para formar estriol y catecolestrógenos, los cuales se excretan principalmente como glucurónidos. La estrona se excreta principalmente como un sulfato.

Las acciones fisiológicas de los estrógenos se resumen así:

- 1. Metabolismo.** Los estrógenos tienen importantes efectos anabólicos sobre las proteínas. Median el crecimiento y desarrollo de los órganos reproductivos femeninos, en especial la del útero grávido. Promueven también la proliferación celular en las capas mucosas de estas estructuras.
- 2. Endometrio.** Los estrógenos estimulan la regeneración del estrato funcional durante la fase proliferativa del ciclo endometrial, al incrementar la mitosis. Las arteriolas espirales del estrato funcional crecen rápidamente bajo la influencia estrogénica.
- 3. Miometrio.** Los estrógenos causan hipertrofia del miometrio y lo sensibilizan a la acción de la oxitocina, con lo cual promueven la contractilidad uterina.
- 4. Cuello uterino.** Bajo la influencia de los estrógenos, el cuello uterino secreta un moco copioso y acuoso durante la fase preovulatoria.
- 5. Vagina.** Las células epiteliales vaginales maduran bajo el efecto de estrógenos, lo que provoca un engrosamiento y cornificación del recubrimiento vaginal.
- 6. Mamas.** Los estrógenos promueven el desarrollo de los conductos y sistema lobuloadveolar de la glándula mamaria.
- 7. Huesos.** Los estrógenos, al igual que los andrógenos, ejercen un efecto dual sobre el crecimiento esquelético. Por un lado, causan un aumento en la actividad osteoblástica, lo que da como resultado un crecimiento acelerado en la pubertad; por el otro, también apremian la maduración ósea y promueven el cierre de las

placas epifisarias (cartilaginosas) en los huesos largos, con mayor eficacia que como lo hace la testosterona. Debido a que la pubertad se adelanta en las niñas, el cierre epifisario ocurre de igual forma, ya que el esqueleto femenino por lo general es más corto que el masculino. Los estrógenos a un grado menor que la testosterona, promueven la precipitación de la matriz ósea al causar retención de Ca^{2+} y HPO_4^{2-} . Los estrógenos son responsables de la forma ovalada del estrecho superior de la pelvis femenina.

- 8. Hígado.** Los estrógenos estimulan la síntesis hepática de las globulinas transportadoras, incluyendo la globulina unida a tiroxina y transcortina. Aumentan la síntesis hepática de los factores de coagulación y por tanto predisponen a la trombosis. Los estrógenos también aumentan la síntesis hepática del angiotensinógeno, lo que lleva a retención de Na^+ y agua en el organismo.

Progesterona

La progesterona es secretada principalmente por las células luteínicas tecales. No se une a la globulina unida a hormona sexual; en lugar de ello, se une a la globulina unida a cortisol (transcortina) y a la albúmina. El hígado metaboliza progesterona a pregnanediol.

Los efectos fisiológicos de la progesterona son:

- 1. Endometrio.** La progesterona promueve cambios secretorios en el estrato funcional del endometrio. Las glándulas endometriales se alargan y enroscan, y secretan un líquido rico en glucógeno. Se requiere progesterona para la implantación del blastocito y el mantenimiento

Cuadro 82-2 Diferencias en las acciones fisiológicas del estradiol y la progesterona

Sitio de acción	EstradiolEstradiol	ProgesteronaProgesterona
Hipófisis-hipotálamo	Inhibe la secreción de FSH mediante retroalimentación negativa Aumenta la secreción de prolactina Inhibe la secreción de LH mediante retroalimentación negativa, en altas concentraciones Estimula el surgimiento del ciclo intermedio de LH y FSH mediante retroalimentación positiva sobre la hipófisis	Inhibe la secreción de LH mediante retroalimentación negativa
Útero	Promueve la hipertrofia del miometrio Promueve la hiperplasia del endometrio Favorece la motilidad uterina	Detiene la mitosis endometrial e induce la actividad secretora Inhibe la motilidad uterina Mantiene la decidua y auxilia en la implantación del blastocito
Cuello uterino	Adelgaza el moco cervical	Espesa el moco cervical
Vagina	Provoca maduración de las células epiteliales vaginales y engrosamiento y cornificación de la mucosa vaginal	
Mamas	Promueve el crecimiento ductal y lobuloadveolar	Promueve el crecimiento lobuloadveolar
Riñones	Promueve la retención renal de Na^+	Antagoniza la acción de la aldosterona sobre los riñones y promueve la excreción renal de Na^+
Hueso	Optimiza el crecimiento, densidad y maduración óseos y provoca el cierre epifisario temprano	
Otros	Promueve el desarrollo de las características sexuales secundarias femeninas Hace más fluidas las secreciones sebáceas y con ello inhibe la formación de acné y comedones	Sirve como precursor de las hormonas esteroideas Aumenta la temperatura corporal basal Estimula la respiración

Abreviatura: FSH, la hormona folículo estimulante, LH, hormona luteinizante.

de la decidua. Los fármacos antiprogesterona, como la mifepristona, se usan para la terminación médica del embarazo.

- Miometrio.** La progesterona inhibe la motilidad uterina al hiperpolarizar los músculos lisos uterinos.
- Cuello uterino.** Bajo la influencia de la progesterona, el moco secretado por las glándulas cervicales disminuye su volumen y se vuelve espeso y viscoso.
- Mamas.** La progesterona promueve el crecimiento lobuloadveolar en la glándula mamaria.
- Riñones.** La progesterona promueve la excreción renal de Na^+ (efecto antialdosterona). Esto antagoniza los efectos de las concentraciones elevadas de aldosterona propias del embarazo.
- Feto.** La progesterona contribuye al crecimiento y desarrollo del feto al actuar como precursora para la síntesis de corticosteroides por la corteza suprarrenal fetal.
- Cerebro.** La progesterona estimula la respiración por medio de un efecto directo sobre el centro respiratorio del tallo encefálico.

Las diferencias en las acciones fisiológicas entre estrógenos y progesterona se describen en el cuadro 82-2.

Control hormonal de la función ovárica

El desarrollo del folículo ovárico se debe en gran parte al control de la FSH. La ovulación se debe a la LH, la cual también estimula la secreción de progesterona desde el cuerpo lúteo. Consecuente con el fenómeno de retroalimentación negativa en el que la secreción de la hormona blanca inhibe su hormona trófica, la progesterona inhibe la LH, y la inhibina inhibe la secreción de FSH. El estradiol,

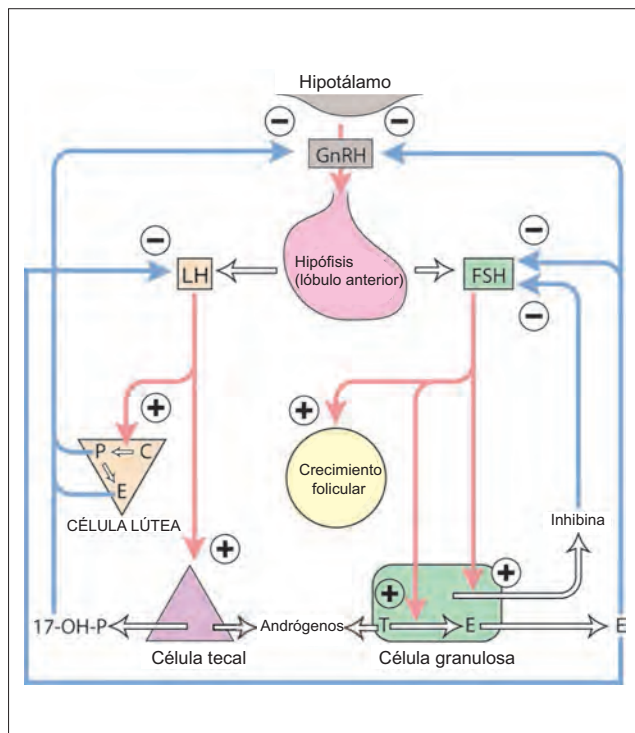


Figura 82-5. Control hormonal del ovario durante la fase folicular. La progesterona y el estradiol tienen efectos inhibitorios sobre el hipotálamo y la hipófisis anterior. La inhibina inhibe sólo la hipófisis anterior. C, colesterol; E, estradiol; FSH, hormona foliculostimulante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante; P, progesterona; 17-OH-P, 17α -hidroxiprogesterona; T, testosterona.

cuya secreción es estimulada por LH y FSH, también inhibe tanto la LH como la FSH. La progesterona y estrógenos actúan a nivel del hipotálamo y la hipófisis. La inhibina secretada por las células granulosas actúa sólo sobre la hipófisis (figura 82-5). Bajo ciertas circunstancias, los estrógenos estimulan más que inhibir la LH, lo que da como resultado un ciclo de retroalimentación positiva (véase capítulo 84, Ovulación).

Modelos generales: homeostasis

Aunque los mecanismos endocrinos que controlan las funciones de las gónadas (testículos y ovarios) tienen diversas curvas de retroalimentación negativa, es importante reconocer que éstas no constituyen un mecanismo homeostático. El parámetro fisiológico, no interno, es regulado para mantener una concentración más o menos constante de ciertos componentes del organismo.

Resumen

- Los testículos producen testosterona bajo el control de la LH y FSH.
- Las funciones fisiológicas de la testosterona incluyen la diferenciación en el feto masculino, la producción de las características sexuales primarias y secundarias en la pubertad, y la espermatogénesis.
- Los ovarios producen estrógenos y progesterona bajo el control de LH y FSH.
- Tanto los estrógenos como la progesterona participan en diversos cambios del aparato reproductor femenino, que dan como resultado el ciclo ovárico.

Aplicación del conocimiento

§2-1. El Sr. Anderson puede producir espermatozoides sólo si su concentración de testosterona es suficientemente alta. ¿Qué cambios en el sistema endocrino reproductivo del varón pueden disminuir la concentración de testosterona?

§2-2. La Sra. Anderson al parecer produce cantidades adecuadas de estrógenos y progesterona para mantener una función reproductiva normal. ¿Una baja en la actividad de qué enzimas daría como resultado una disminución tanto de los estrógenos como de progesterona?

83 Pubertad y gametogénesis

Pubertad

La pubertad o adolescencia es la etapa del desarrollo en la que las funciones endocrinas y gametogénicas de las gónadas se despliegan por vez primera al punto en que es factible la reproducción. La pubertad habitualmente ocurre entre los 8 y 13 años en las niñas y en los varones entre los 9 y 14 años. En promedio, las niñas inician su pubertad 1 o 2 años antes que los varones, un fenómeno que tiene importantes implicaciones para el despliegue del crecimiento que ocurre como parte de la pubertad (véase más adelante). La espermatogénesis en los varones y la foliculogénesis en las niñas inician en la pubertad. Coinciden con la aparición de la secreción de hormonas sexuales, lo que da como resultado el desarrollo de las características sexuales secundarias.

Características sexuales secundarias

Características sexuales secundarias masculinas En la pubertad, el pene y el escroto aumentan su tamaño y se pigmentan. Aparecen pliegues en la piel escrotal. Crece el vello facial. La línea del cuero cabelludo es sometida a una recesión temporal. Se desarrolla pelo púbico en forma de triángulo con vértice superior. Aparece vello en el cuerpo y axilas. Ocurre el surgimiento del crecimiento puberal. Los hombros se ensanchan. La próstata y las vesículas seminales crecen y empieza a secretarse líquido seminal. La secreción de las glándulas sebáceas aumenta y se espesa, predisponiendo al acné. El tono de voz se hace grave debido a un crecimiento de la laringe y engrosamiento de las cuerdas vocales. La actitud es más agresiva y se desarrolla interés por las mujeres. Aumenta la masa muscular y la fuerza, además hay un balance de nitrógeno positivo.

Características sexuales secundarias femeninas En las niñas, los fenómenos más sobresalientes relacionados con el inicio de la pubertad son la telarquía (el desarrollo de las mamas) seguido de la pubarquía (desarrollo del vello axilar y púbico) y la menarquía (el primer ciclo menstrual). Los periodos iniciales por lo general son anovulatorios: la ovulación regular aparece alrededor de un año después. Un fenómeno menos llamativo relacionado con la pubertad es la adrenarquía, un aumento en la secreción de andrógenos suprarrenales que ocurre probablemente debido a una hormona suprarrenal estimulante de andrógenos, secretada en la glándula hipófisis que estimula los sistemas enzimáticos en las glándulas suprarrenales para encauzar más pregnenolona a la vía androgénica. Se presenta un crecimiento acelerado, con el depósito graso característico de la mujer. Se desarrolla interés por los varones.

El crecimiento puberal acelerado Tanto en niños como en niñas, las concentraciones elevadas de hormonas sexuales promueven un aumento en el índice de crecimiento de los huesos largos (el "crecimiento rápido" que se presenta en la figura 83-1). Sin embargo, estas mismas hormonas también aceleran la fusión epifisaria, lo que provoca un cese del crecimiento. Debido a que las niñas inician su pubertad más tempranamente que los niños, la fusión epifisaria ocurre antes; por ello, experimentan un menor crecimiento total. Esto explica el hecho de que, en promedio, los varones adultos son más altos que las mujeres.

Control del inicio de la pubertad

Un aparente mecanismo en el inicio de la pubertad es que hasta esta etapa la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) del hipotálamo es muy sensible a la

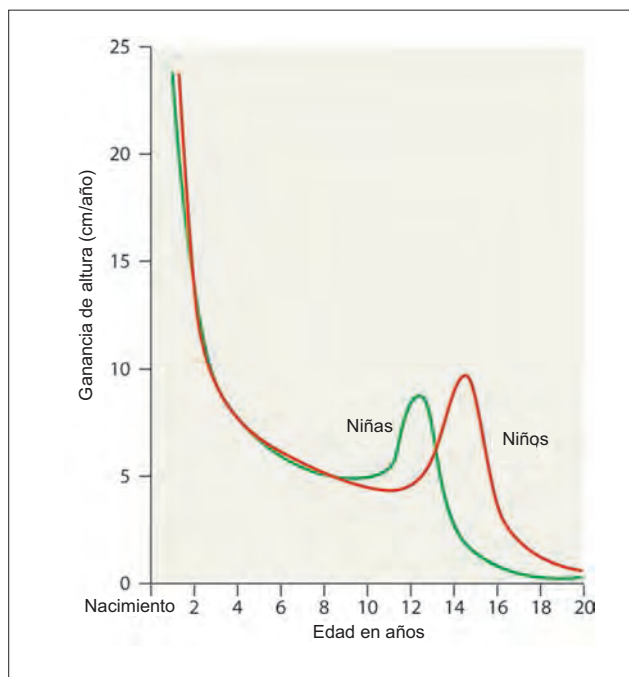


Figura 83-1. Curvas de crecimiento (se añaden centímetros cada año) para niños (en azul) y niñas (en rojo). El crecimiento femenino acelerado ocurre más temprano que el crecimiento acelerado masculino.

inhibición de su retroalimentación por la testosterona y estrógenos. Como resultado de ello, las concentraciones de testosterona y estrógenos nunca son lo suficiente elevados para inducir la pubertad. Desde el nacimiento hasta la pubertad, hay una disminución en la sensibilidad del hipotálamo a la inhibición de retroalimentación por la testosterona o estrógenos. En la pubertad, el hipotálamo no es lo suficiente sensible para inhibir la retroalimentación por la testosterona y estrógenos; por tanto, secreta cantidades adecuadas de GnRH en su patrón pulsátil habitual. En presencia de la liberación de pulsos normales de GnRH, la testosterona y los estrógenos son secretados en cantidades adecuadas.

Papel de la leptina En los últimos dos siglos, la edad de inicio a la pubertad ha disminuido a un ritmo de 1 a 3 meses por decenio. Estos sucesos se denominan cambios sexuales seculares y se han atribuido a una mejoría general en salud y nutrición. La relación entre nutrición y el inicio temprano de la pubertad se debe a la leptina, una hormona productora de la saciedad que es secretada por las células grasas. La leptina facilita la liberación de GnRH, y por tanto promueve la aparición de la pubertad. Se ha observado que algunas mujeres jóvenes dejan de menstruar cuando pierden peso y reanudan su menstruación una vez que vuelven a ganar peso. Por tanto, al parecer se requiere un peso corporal crítico para la liberación de la leptina y el inicio de la pubertad.

Alteraciones del inicio de la pubertad

Pubertad precoz La exposición de varones inmaduros a los andrógenos o féminas a los estrógenos, provoca un desarro-

llo temprano de las características sexuales secundarias, sin gametogénesis. Este síndrome se denomina pseudopubertad precoz para distinguirlo de la pubertad precoz real que ocurre debido a una secreción temprana de las gonadotropinas hipofisarias. Las alteraciones hipotalámicas con frecuencia se relacionan con pubertad precoz. Las lesiones del hipotálamo ventral cercanas al infundíbulo provocan pubertad precoz, ya sea por una interrupción de las vías neuronales que inhiben la secreción de GnRH o por una estimulación crónica de la secreción de GnRH debida a un foco irritativo que rodea a la lesión. En ocasiones la secreción de la hormona luteinizante (LH) es elevada a pesar de haber una secreción inadecuada de GnRH, lo que provoca una **precozidad independiente de gonadotropinas**.

Pubertad retrasada La pubertad se considera patológicamente retrasada si no se presenta la menarquia antes de los 17 años o no hay desarrollo testicular a los 20 años de edad. La falla en la maduración puede ocurrir en el panhipopituitarismo y en el síndrome de Turner, así como en individuos aparentemente normales. En los varones, este cuadro clínico se llama **eunucoidismo**. En las mujeres se denomina **amenorrea primaria**.

Gametogénesis masculina

Estructura de los testículos

Túbulos seminíferos Los testículos están constituidos por asas de túbulos seminíferos (véase figura 83-2) que drenan por ambos bordes a los conductos del epidídimo. Entre los extremos de los túbulos seminíferos se encuentran las **células intersticiales de Leydig**, las cuales secretan testosterona. Los túbulos seminíferos contienen las células reproductoras masculinas. Las paredes tubulares se integran con células de Sertoli que descansan sobre una membrana basal. Las células membranosas de las células de Sertoli adyacentes se encuentran acopladas por medio de estrechas uniones, formando una barrera que divide la luz del túbulo seminífero en dos compartimentos: un **compartimento basal** que contiene espermatogonios y los primeros espermatocitos, y un **compartimento adluminal** que incluye espermatocitos, espermátides y espermatozoides (figura 83-3).

Las **células de Sertoli** cumplen diversas funciones, dentro de las cuales están: 1) Proporcionar nutrición para el desarrollo de los espermatozoides. 2) Las uniones intercelulares entre las células de Sertoli adyacentes constituyen la barrera hematotesticular. 3) Producen inhibina, la cual suprime la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH). 4) Secretan globulina unida a andrógenos (GUA), la cual se une a la testosterona con alta afinidad y es responsable de la elevada concentración de testosterona en la luz tubular. 5) Secretan transferrina para transportar hierro a las células tubulares, ceruloplasmina para transportar cobre a las células tubulares, y activador del plasminógeno, el cual puede mediar las reacciones proteolíticas importantes para la migración de células reproductoras maduras desde el compartimento basal al compartimento adluminal. 6) Producen una sustancia inhibidora mulleriana de los conductos (véase capítulo 86). 7) Convierten la androstenediona y testosterona producidas por las células de Leydig a estrona y estradiol, respectivamente. Las pequeñas cantidades de estrógenos secretadas inhiben la secreción de testosterona por medio de un efecto paracrino. 8) Absorben los organelos celulares innecesarios que son desechados de los espermatozoides.

Barrera hematotesticular La barrera hematotesticular está formada por estrechas uniones intracelulares entre las

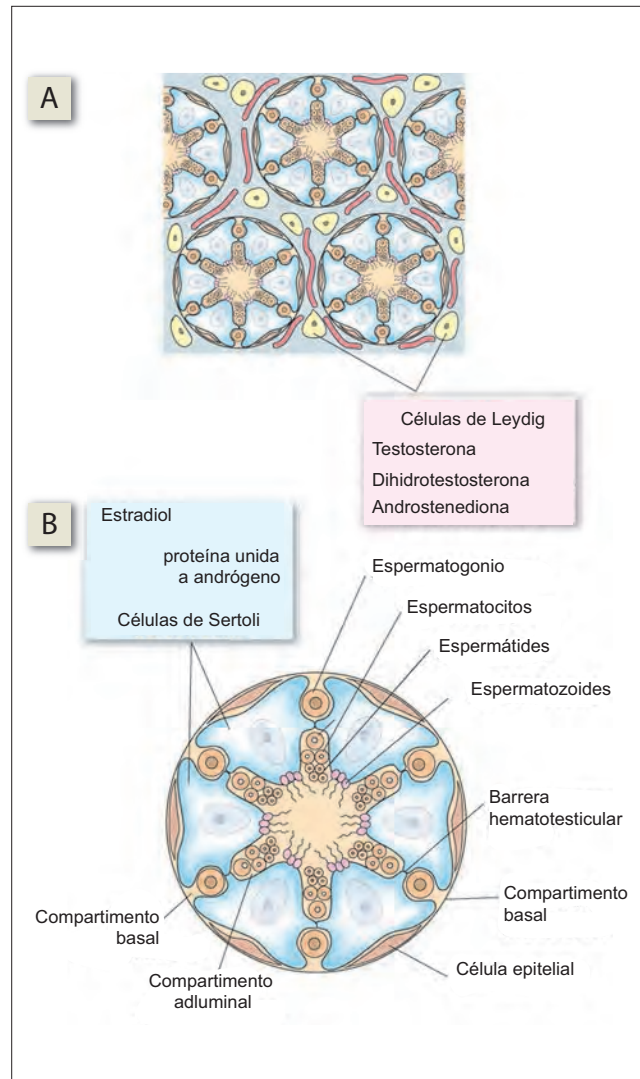


Figura 83-2. A) Túbulos seminíferos en los testículos que muestran las células de Leydig y de Sertoli. B) Un corte transversal a través de un túbulo seminífero revela los pasos en el desarrollo de los espermatozoides.

células de Sertoli adyacentes en el túbulo seminífero. La barrera separa el compartimento basal y adluminal del túbulo seminífero. Por ello, las células reproductoras también deben cruzar la barrera conforme pasan del compartimento basal al adluminal. Las estrechas uniones entre las células de Sertoli se distienden para permitir el paso de las células reproductoras maduras a través de la unión, y se vuelven a estrechar una vez que éstas han pasado. La barrera hematotesticular protege a los espermatocitos, espermátides y espermatozoides de las sustancias tóxicas y anticuerpos circulantes en la sangre. También evita que los productos de la gametogénesis entren a la circulación y estimulen una reacción autoinmune. En forma no inesperada, la ruptura de la barrera en ocasiones produce una respuesta autoinmune en contra de las células reproductoras. Los esteroides penetran esta barrera con facilidad. La barrera hematotesticular permite al túbulo seminífero mantener una composición algo distinta de líquido en el interior de su luz. El líquido en la luz de los túbulos seminíferos contiene muy pocas proteínas y glucosa, pero es rico en iones de potasio, andrógenos y estrógenos.

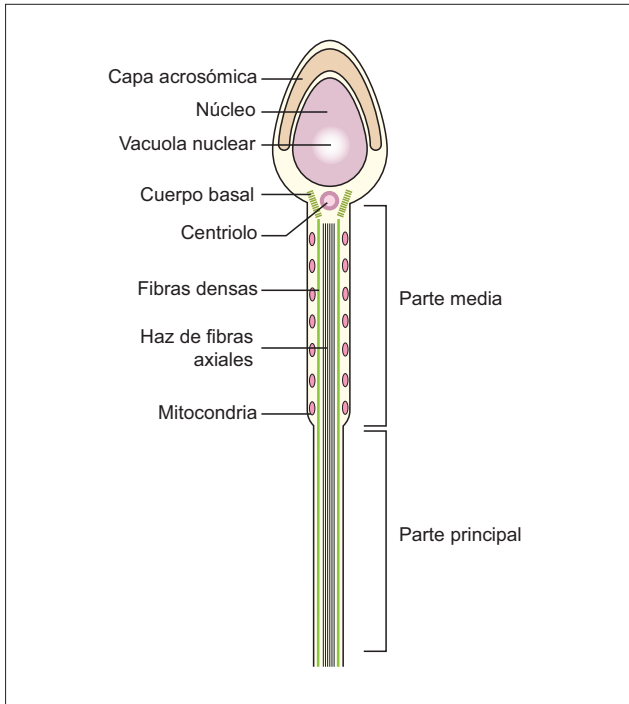


Figura 83-3. Estructura de un espermatozoide.

Espermatozoide (espermatozoo) Cada espermatozoide (figura 83-3) tiene una cabeza y una cola larga. La cabeza contiene un núcleo alargado con cromatina altamente compacta. Cubriendo la cabeza como un capuchón está el acrosoma, un organelo tipo lisosómico rico en enzimas relacionadas con la penetración del espermatozoide en el óvulo. La cola del espermatozoide se divide en una parte media, una principal y el extremo. En su longitud, la cola tiene un axonema central constituido por dos microtúbulos centrales circundados por nueve microtúbulos dobles (véase figura 1-4B). Con excepción de su parte final, el axonema está rodeado de 7 a 9 fibras densas. La parte media se circunscribe por una capa mitocondrial espiral constituida por múltiples mitocondrias estrechamente alineadas de punta a punta.

Espermatogénesis

Los gametos masculinos o espermia se forman en el interior de los túbulos seminíferos. La gametogénesis masculina o espermatogénesis es la formación de espermatozoides maduros desde las células reproductoras primarias o espermatogonios. La espermatogénesis tiene tres fases (figura 83-4): la **fase proliferativa**, en la cual hay una multiplicación mitótica de espermatogonios (células madre) para formar espermatocitos primarios; la **fase miótica**, la cual lleva a la formación de espermátides primarios; y la **fase citodiferenciativa**, en la que los espermátides se transforman en espermatozoides primarios (espermioagénesis).

Los espermatogonios se dividen y multiplican en el compartimento basal de los túbulos. Los espermatocitos formados entran al compartimento adluminal, en donde ocurre el resto de su maduración. Cada espermatogonio se divide siete veces para formar 128 espermatocitos primarios, los cuales se ven sometidos a una primera división miótica para formar 256 espermatocitos secundarios, los cuales entonces completan la segunda división miótica para crear 512 espermátides. Finalmente, cada espermátide se desarrolla hacia un espermatozoide maduro en un periodo aproximado de 74 días.

La **espermioagénesis** es la transformación de los espermátides en espermatozoides maduros o espermia. Los espermátides maduran a espermatozoides dentro de las cavidades membranosas de las células de Sertoli. Los espermatozoides maduros son liberados de las células de Sertoli hacia la luz de los túbulos. La transformación de espermátides a espermatozoides se relaciona con los siguientes cambios. 1) El aparato de Golgi, que contiene hialuronidasa y otras proteasas, es transformado en acrosoma, una estructura con forma de capuchón que cubre las dos terceras partes anteriores de la cabeza del espermatozoide. Al liberar su contenido rico en enzimas durante la fertilización, el acrosoma penetra al óvulo. 2) Los centriolos y mitocondria son transformados en flagelos (colas de los espermatozoides). La mitocondria proporciona energía al movimiento flagelar. Un centriolo es convertido en el cuerpo basal desde el cual

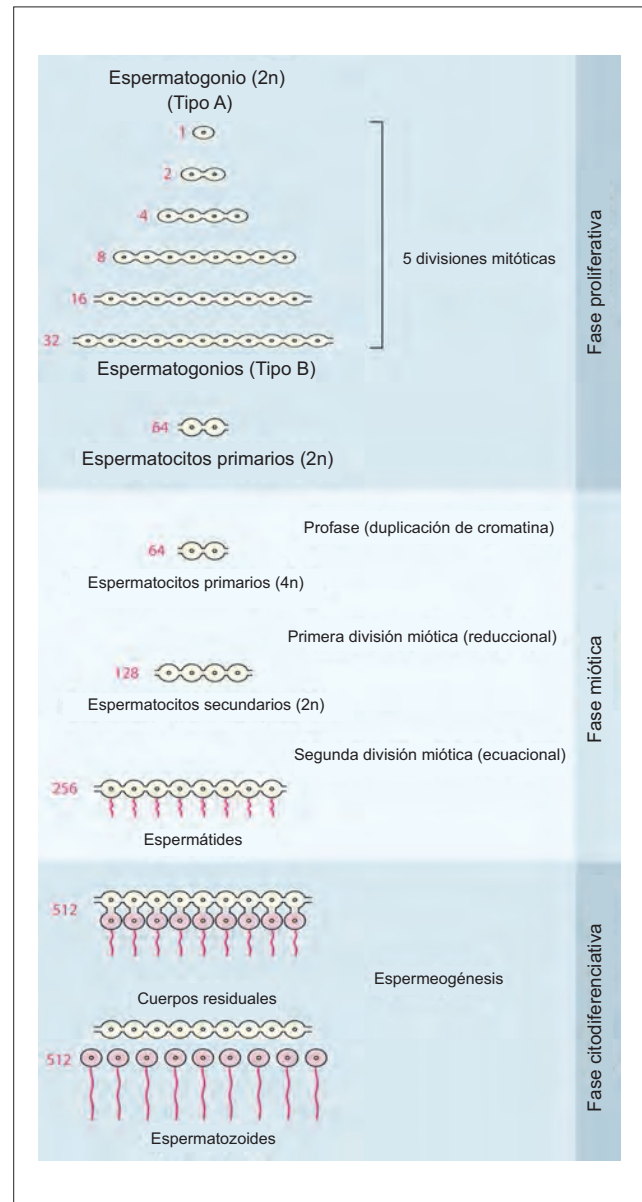


Figura 83-4. Espermatogénesis. La fase proliferativa ocurre en el compartimento basal del túbulo seminífero. Debido a una citocinesis incompleta, todas las células derivadas de un solo espermatogonio permanecen conectadas a través de puentes citoplásmicos. Las conexiones persisten hasta la formación de los espermatozoides.

se originan fibras densas. 3) La proteína histona nuclear es reemplazada por protamina, la cual rodea a la cromatina inactiva y altamente condensada en los espermatozoides. La condensación nuclear en los espermatozoides protege al genoma de los efectos adversos de mutágenos. 4) Los organelos celulares innecesarios como ribosomas, lípidos, mitocondrias y aparatos de Golgi degenerados, son desechados de los espermatozoides como cuerpos residuales. Las células de Sertoli absorben estos cuerpos. 5) Los espermatozoides no crecen ni se dividen.

Factores que afectan la espermatogénesis La maduración de los espermátides a espermatozoides depende de la acción de la testosterona sobre las células de Sertoli, en la cual se impregnan los espermatozoides formados. Una espermatogénesis adecuada requiere que la concentración local de testosterona dentro del túbulo seminífero permanezca elevada. La FSH actúa sobre las células de Sertoli para aumentar su síntesis de PUA y por tanto aumenta la concentración local de testosterona.

Las arterias espermáticas corren en forma paralela a los testículos, aunque en dirección opuesta a las venas espermáticas. Esto permite un mecanismo de intercambio a contracorriente que conserva una elevada concentración local de testosterona en los testículos (figura 83-5A). Se ha observado que la administración sistémica de testosterona inhibe la secreción de FSH y por tanto disminuye la concentración local de testosterona en los testículos.

La **espermatogénesis** requiere una temperatura de $\sim 32^\circ\text{C}$, la cual es menor a la temperatura corporal normal. Esto es factible debido a que los testículos se localizan en el escroto, el cual es externo a la cavidad corporal y se mantiene fresco al enfriarse por evaporación. La falla en el descenso testicular (criptorquidia) produce esterilidad debido al daño térmico que se produce sobre los espermatozoides.

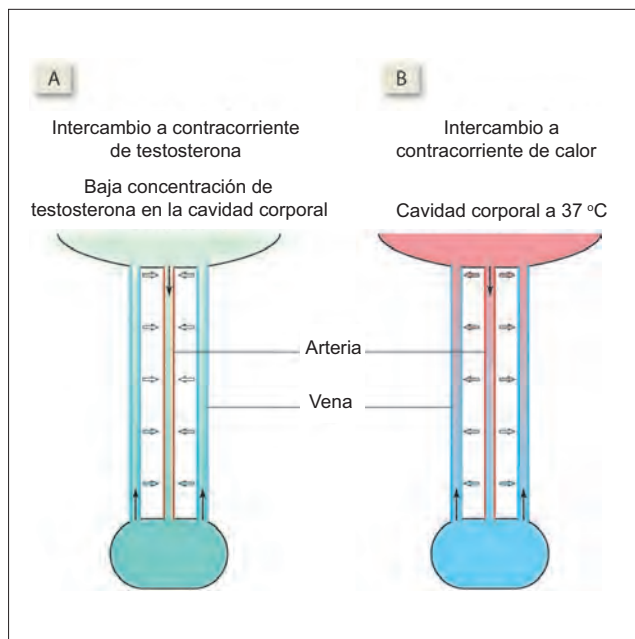


Figura 83-5. Mecanismo de intercambio a contracorriente para **A)** mantener una concentración alta de testosterona en los testículos y **B)** el enfriamiento de los testículos. Las venas que dejan los testículos contienen una elevada concentración de testosterona, la cual se difunde en la arteria que irriga a los testículos. El resultado es una alta concentración de testosterona que se mantiene en los testículos. La sangre caliente en la arteria transmite y pierde calor a las venas contiguas, manteniendo la temperatura de los testículos más baja que en el interior del cuerpo.

La temperatura en el interior del escroto se mantiene baja mediante enfriamiento por evaporación. La sangre arterial a temperatura de 37°C que fluye dentro de los testículos tiende a aumentar la temperatura de estos órganos. Sin embargo, esta tendencia se minimiza por un mecanismo de intercambio de calor a contracorriente entre las arterias y venas espermáticas (figura 83-5B). El varicocele (dilatación de las venas del plexo pampiniforme) se relaciona con una incompetencia de las válvulas venosas, lo cual produce un flujo sanguíneo retrógrado. Esto interfiere con el mecanismo de intercambio de calor a contracorriente, provocando trastornos en la producción del espermatozoide.

También hay un efecto estacional sobre la espermatogénesis, con un aumento en el recuento de espermatozoides en invierno, que guarda relación con la temperatura a la cual se expone el escroto.

La producción espermática continúa hasta los 80 o 90 años, aunque disminuye su ritmo después de los 40 años de edad.

Gametogénesis femenina

Ovogénesis

La célula reproductora femenina se denomina ovogonio, la cual se desarrolla en ovocito primario y después en ovocito secundario. En todas las etapas del desarrollo, se le denomina por lo general como óvulo o huevo (plural: óvulos). Al nacimiento el ovogonio entra a la profase de meiosis I, formando el ovocito primario. Sin embargo, inmediatamente después de completar su profase, la meiosis I se detiene durante muchos años. Las fases restantes de la meiosis I (metafase, anafase y telofase) no ocurren hasta la pubertad.

Cuando la meiosis I se reanuda en la pubertad, se completa rápidamente y da como resultado la formación de dos células hijas; una de éstas, el ovocito secundario, recibe la mayoría del citoplasma; la otra, el primer cuerpo polar, se fragmenta y desaparece. El ovocito secundario entra de inmediato a la meiosis II, pero la división cesa de nuevo, esta vez en la metafase. Ésta es la etapa en la que ocurre la ovulación. La meiosis II se completa sólo después de que un espermatozoide penetra al ovocito. Cuando se reanuda la meiosis II, el segundo cuerpo polar es desechado, y el óvulo fertilizado pasa a formar el embrión.

Foliculogénesis

Al momento del nacimiento, hay dos millones de ovogonios en el ovario, de los cuales menos de 300 000 permanecen hasta la pubertad; los otros empiezan a desarrollarse, pero sin el apoyo de concentraciones cíclicas de hormonas, se degeneran. Después de ello, una vez cada 28 días, un grupo de óvulos que han madurado durante algún tiempo entran en una fase rápida de desarrollo. Sólo un óvulo será liberado; el resto de los folículos desarrollados se degeneran. Un folículo primordial maduro se desarrolla exitosamente en folículo primario, secundario, terciario y antral (figura 83-6).

Los **folículos primordiales** están compuestos de una capa externa simple de células epiteliales planas y un pequeño ovocito inmaduro detenido en la profase de meiosis I. Las células epiteliales y el ovocito están envueltos en una delgada lámina basal. Cuando las células epiteliales planas se convierten en células granulosa cúbicas, el folículo se denomina **folículo primario**.

Los **folículos secundarios** se forman cuando las células granulosa dentro de la lámina basal se dividen en forma mitótica para formar un estrato granuloso con múltiples

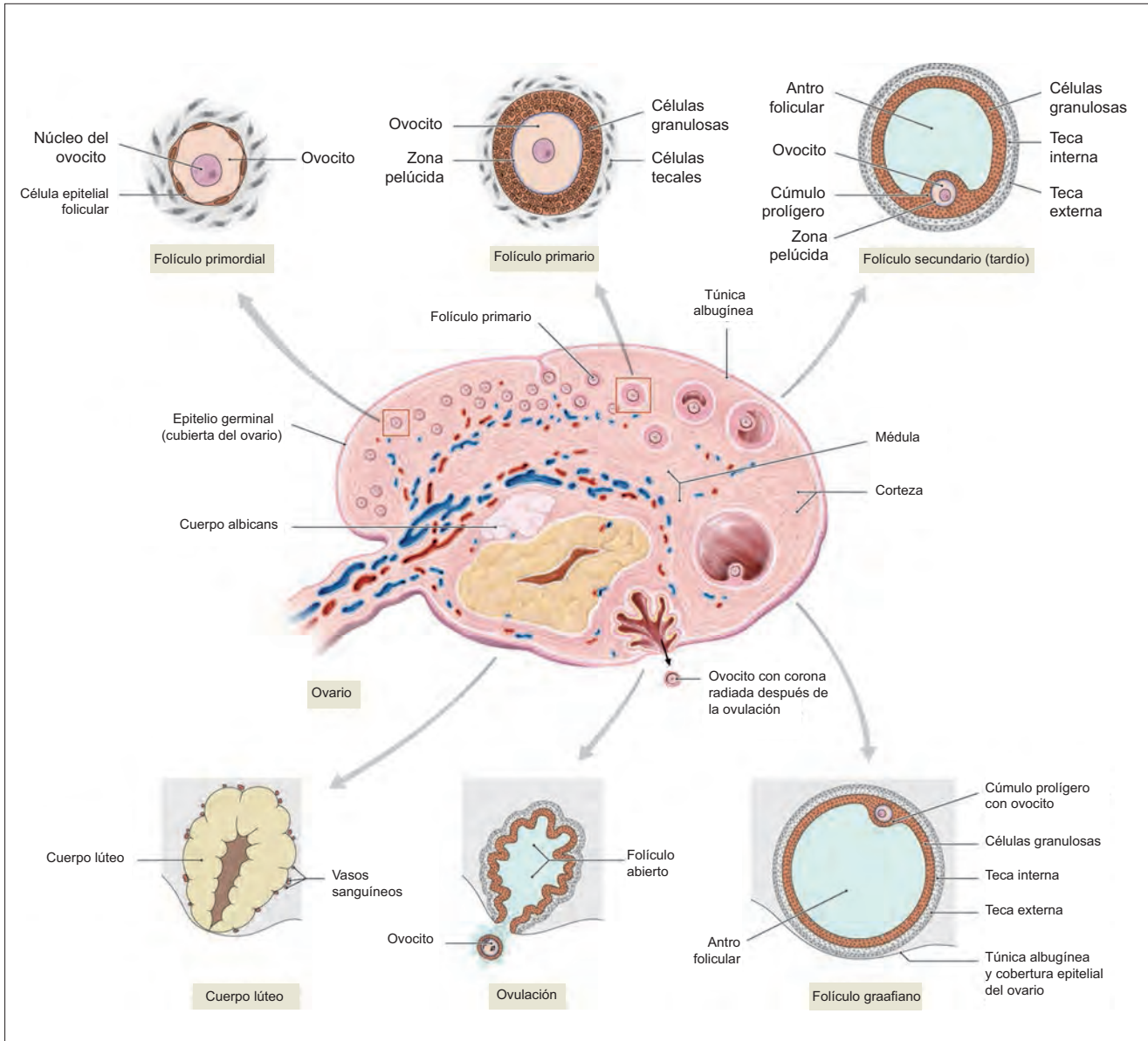


Figura 83-6. Folículos ováricos. Observe que el ovocito liberado del ovario conserva su cubierta de células granulosa, llamada cúmulo prolífero o corona radiada.

capas. El ovocito se agranda y forma una cubierta de sustancia mucosa llamada zona pelúcida, la cual separa a las células granulosa del ovocito.

Los **folículos terciarios** se caracterizan por la formación de una cavidad llena de líquido llamada antro. Las células estromáticas exteriores a la lámina basal se diferencian en dos capas concéntricas de células tecales llamadas teca interna y teca externa. Uno de los múltiples folículos terciarios, llamado el folículo dominante, crece más que el resto para formar un folículo antral (graafiano).

Toma ~14 días para que el folículo primario (~0.4 mm) se desarrolle para ser un folículo graafiano (~20 a 25 mm). Una vez cada 28 días, un folículo, con el óvulo maduro dentro, es liberado del ovario (ovulación) hacia la cavidad abdominal, en donde entra a la trompa de Falopio. Los otros folículos retroceden por medio de apoptosis y forman el cuerpo albicans. Algunos de estos fenómenos se analizan de nuevo en el capítulo 90.

Un folículo primordial puede diferenciarse en folículo primario, secundario y terciario temprano en ausencia de FSH, esto sólo después de alcanzar la etapa terciaria primaria cuyo desarrollo continuo depende de la FSH y su propia capacidad para secretar estrógenos en su interior. Los receptores de FSH se localizan exclusivamente en las células granulosa y los receptores de la LH en las células tecales. La FSH regula el crecimiento y maduración del folículo. La LH regula la función del cuerpo lúteo.

Resumen

- La pubertad (la cual ocurre entre los 8 y 13 años de edad en las niñas y 9 a 14 años en los niños) marca el desarrollo de la fertilidad reproductiva y la aparición de las características sexuales secundarias.

- La gametogénesis implica la transformación de células germinales primordiales, las cuales son células diploides, en células germinales haploides.
- Los gametos masculinos, los espermatozoides, se producen en los testículos bajo el control de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculostimulante (FSH) (y testosterona) en forma continua a partir de la pubertad.
- Los gametos femeninos, los óvulos, son generados bajo la influencia de la LH y FSH (y estrógenos) al inicio de la pubertad y hasta la menopausia.

Aplicación del conocimiento

83-1. ¿Qué cambio en la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona luteinizante (LH) u hormona foliculostimulante (FSH) podría provocar que el recuento espermático del Sr. Anderson disminuya por debajo de lo normal? Explique.

83-2. ¿Hay alguna razón para creer que la Sra. Anderson esté ovulando en forma normal? ¿Cuál es el estado de los cromosomas en el óvulo que se libera durante cada ciclo? ¿Es haploide, diploide o alguna otra cosa?

84 Ciclo menstrual

Las concentraciones plasmáticas de hormonas ováricas no son constantes, pero muestran fluctuaciones cíclicas. Estas fluctuaciones ocurren debido a cambios cíclicos en el ovario (ciclo ovárico). Las hormonas ocasionan cambios cíclicos en el endometrio uterino (ciclo uterino o menstrual), el cuello uterino (ciclo cervical) y en la vagina (ciclo vaginal). Los cambios cíclicos también ocurren en las mamas y en la temperatura corporal.

El inicio de la menstruación en la pubertad se llama **menarquía**. La ocurrencia de los ciclos menstruales marca el inicio de la secreción de estrógenos y progesterona en cantidades sustanciales. Al principio de la adolescencia los ciclos son anovulatorios y las menstruaciones irregulares. La terminación de las menstruaciones se denomina **menopausia**, la cual ocurre por lo regular alrededor de los 50 años de edad y se relaciona con el cese de la secreción de estrógenos y progesterona.

El ciclo menstrual se cuenta desde el primer día de la menstruación (sangrado menstrual). Un ciclo típico dura 28 días, y la ovulación ocurre cerca de la mitad del ciclo (figura 84-1). Todos los ciclos, ovárico, uterino, cervical y vaginal, pueden dividirse en periodos pre y posovulatorios. La duración del periodo posovulatorio es bastante constante ~14 días. Cuando la duración del ciclo menstrual no es de 28 días, el momento de la ovulación se estima restando 14 días de la duración del ciclo menstrual. Por ello, en un ciclo de 30 días, la ovulación ocurre en el día 16.

Periodo preovulatorio

Cambios hormonales Las concentraciones de estrógenos y progesterona son las más bajas al inicio del ciclo menstrual (figura 84-2). Hay una elevación progresiva en los estrógenos plasmáticos hasta la ovulación, debido a la secreción de estradiol por las células granulosas del folículo ovárico creciente. La concentración de progesterona permanece muy baja y casi inalterada durante este periodo. Los cambios preovulatorios en el útero, cuello uterino y vagina son atribuibles en gran parte a las concentraciones crecientes de estrógenos. Por consiguiente, la fase preovulatoria del ciclo ovárico se conoce como la **fase estrogénica**.

El crecimiento temprano del folículo ovárico en el periodo preovulatorio ocurre bajo la influencia combinada de la hormona foliculostimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) sobre las células granulosas y tecaes, de mane-

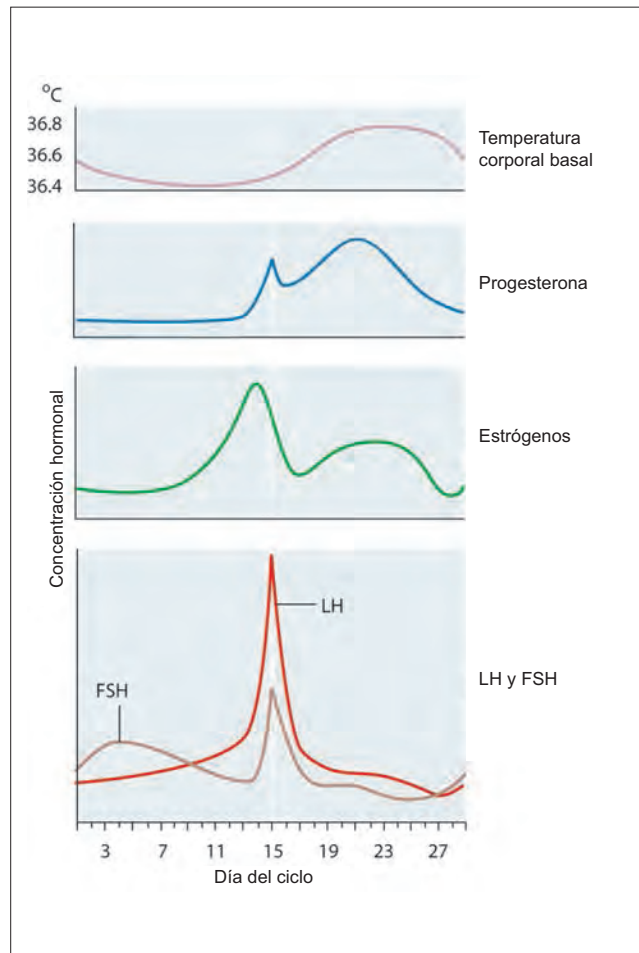


Figura 84-2. Temperatura corporal basal y concentraciones hormonales a lo largo del ciclo menstrual. La progesterona proviene sólo del cuerpo lúteo. El aumento en los estrógenos antes del día 15 desencadena la oleada de hormona luteinizante (LH) que produce la ovulación. FSH, hormona foliculostimulante.

ra respectiva. Sin embargo, la secreción de FSH declina en forma gradual en el periodo preovulatorio debido a una retroalimentación negativa en la hipófisis anterior por los estrógenos y a la inhibina secretada por las células granulo-

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Ovario	Fase folicular														O	Fase lútea												
Útero	Menstruación				Endometrio proliferativo										Endometrio secretor													
Cuello uterino	Secreción mucosa acuosa														Secreción mucosa espesa													
Vagina	Contenido elevado de glucógeno del epitelio														Contenido bajo de glucógeno del epitelio													

Figura 84-1. Fases del ciclo menstrual y su efecto sobre el ovario, útero, cuello uterino y vagina. La ovulación (O) ocurre 14 días antes del final del ciclo.

sas proliferativas. La concentración de LH se eleva lentamente debido a que no hay suficiente secreción de progesterona para suprimir la retroalimentación.

Cambios ováricos El periodo preovulatorio del ciclo ovárico se llama **fase folicular**. Está marcada por un crecimiento folicular y la secreción de estradiol por los folículos desarrollados en respuesta a la FSH y LH de la hipófisis. Al final de esta fase, un folículo alcanza la etapa final de crecimiento. El desarrollo del folículo ovárico se muestra en la figura 83-6. **Cambios uterinos** Durante el periodo preovulatorio, el útero pasa por dos fases: la fase menstrual y la proliferativa. Aunque ocurre en el periodo preovulatorio, la **fase menstrual** se describe en este capítulo en el contexto de cambios uterinos posovulatorios, en donde se explica a detalle.

Durante la **fase proliferativa**, los estrógenos estimulan la mitosis del estrato basal (proliferación endometrial), lo cual regenera al estrato funcional. El endometrio crece ~4 mm de espesor. Los vasos sanguíneos en el estrato funcional se alargan y enroscan, y son llamados arterias espirales. Las glándulas uterinas aumentan su longitud. Las células que recubren a las glándulas acumulan glucógeno, pero permanecen sin secretar en esta fase.

Cambios cervicales Durante la fase preovulatoria, los estrógenos vuelven acuoso y más alcalino al moco cervical. Estos cambios promueven la supervivencia y transporte de los espermatozoides. El moco es más delgado al momento de la ovulación, y su elasticidad o filancia aumenta tanto, que a la mitad del ciclo una gota puede estirarse hasta ser un delgado y largo hilo de 8 a 12 cm. Además, se seca en un patrón arborescente similar a un helecho cuando se coloca como capa delgada en un portaobjetos. El patrón característico de helecho se debe a la cristalización del cloruro de sodio.

Cambios vaginales Las células del epitelio vaginal maduran bajo los efectos de los estrógenos, lo que lleva a un engrosamiento y cornificación de la mucosa vaginal. Al analizar microscópicamente la relación de células maduras e inmaduras en frotis vaginales, esta maduración puede indicar lo que se conoce como índice cariopícnótico (ICP). El máximo del ICP coincide con el máximo de estrógenos, cerca de la ovulación. Los estrógenos pueden aumentar el contenido de glucógeno de las células epiteliales, las cuales son exfoliadas a lo largo del ciclo menstrual. El glucógeno en las células exfoliadas es un sustrato rico para la flora bacteriana, la cual desdobra el glucógeno en ácido láctico y disminuye el pH vaginal.

Cambios mamarios Durante la menstruación, la disminución en el estradiol y progesterona se relaciona con una disminución en el tamaño de los acinos y conductos mamarios. En la fase preovulatoria hay proliferación de los conductos mamarios bajo la influencia de los estrógenos. En cada ciclo sucesivo ocurre un aumento gradual del tejido epitelial.

Ovulación

La ovulación se refiere a la extrusión del ovocito secundario desde el folículo graafiano hacia la cavidad peritoneal. La ovulación es provocada por un fuerte aumento en la concentración de la LH, llamada oleada de LH, la cual ocurre 24 h antes de la ovulación. La oleada de LH ocurre cuando el estrógeno plasmático excede una concentración crítica durante un periodo suficiente, y ejerce una retroalimentación positiva (en lugar de la retroalimentación negativa habitual) sobre el eje hipotálamo-hipófisis, causando una liberación mayor de la hormona liberadora de gonadotropi-

na (GnRH) y 24 h después una oleada concomitante en la secreción de LH hipofisaria (figura 84-3). Una oleada menor de FSH también ocurre en forma simultánea. La oleada de LH a la mitad del ciclo requiere una concentración de estradiol de ~150 pg/mL por al menos 36 h, una situación que por lo general se registra por el día 13. El inicio de la oleada de LH es un indicador bastante preciso de la ovulación.

Modelos generales: comunicación

La información química (hormonal) involucrada en el impulso del ciclo reproductivo femenino es una de las más complejas del organismo, ya que implica tanto retroalimentación negativa (común en el cuerpo) como retroalimentación positiva (inusual).

Pruebas para ovulación La progesterona se relaciona con una elevación de 0.5 °C en la **temperatura corporal basal**, la cual ocurre inmediatamente después de la ovulación y persiste durante la mayor parte de la fase lútea. La temperatura corporal basal disminuye durante la fase folicular. El aumento en la temperatura se utiliza clínicamente como una prueba para la ovulación. La otra prueba para ovulación es el **adelgazamiento del moco cervical**: la persistencia de filancia y la forma de helecho del moco cervical en la fase secretora indican que no hay ovulación.

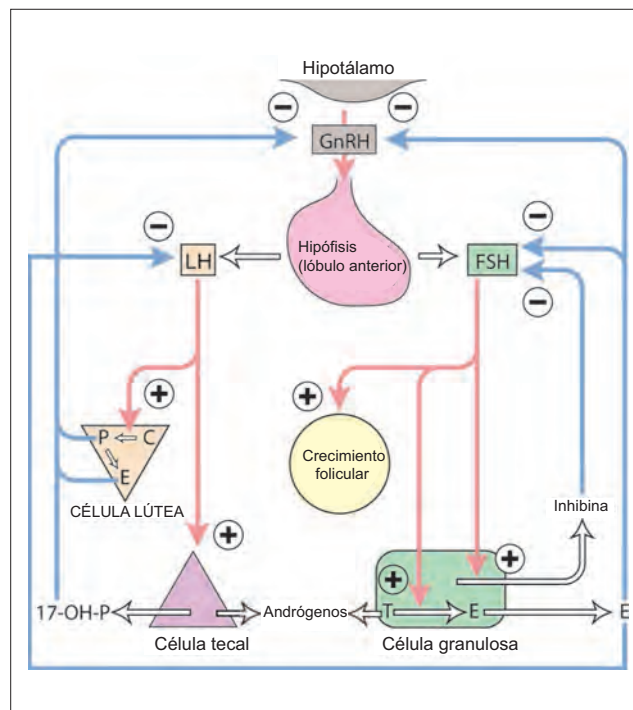


Figura 84-3. Control hormonal de la ovulación. A lo largo de la mayoría del ciclo ovárico de 28 días, el efecto de los estrógenos sobre la liberación hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es inhibitorio (retroalimentación negativa). Sin embargo, por el día 13 (véase figura 84-2), los estrógenos se elevan a tal punto que estimulan a las células hipotalámicas y alteran su función, de modo que el efecto de los estrógenos se vuelve estimulante (retroalimentación positiva). La retroalimentación positiva también se presenta en la hipófisis anterior. El resultado es un rápido aumento en la liberación de GnRH y en la hormona luteinizante (LH), y en la oleada de hormona foliculostimulante (FSH).

Periodo posovulatorio

Cambios hormonales La oleada de LH no sólo provoca la ovulación, sino que inicia el proceso de luteinización de las células granulosas y tecaes. La FSH y LH estimulan al cuerpo lúteo para secretar progesterona y estradiol. La concentración plasmática tanto de la progesterona como del estradiol alcanza su máximo a la mitad de la fase lútea (día 21). Debido a que la progesterona se secreta en grandes cantidades (figura 84-2), a la fase posovulatoria también se le llama **fase prostestacional**. Las concentraciones de FSH y LH continúan declinando durante la fase lútea debido a una retroalimentación negativa de estrógenos y progesterona.

Cambios ováricos El folículo roto de inmediato se llena con sangre, formando el cuerpo hemorrágico. Un sangrado menor del folículo en la cavidad abdominal puede provocar irritación peritoneal y un dolor abdominal bajo, efímero, llamado dolor **intermenstrual**. Este dolor a la mitad del ciclo puede ser unilateral, lo que indicaría cuál de los ovarios ha ovulado. Después de esto, el coágulo sanguíneo es reemplazado por células amarillentas, ricas en lípidos (derivadas de las células granulosas y tecaes), formando el cuerpo lúteo. Por tanto, la fase posovulatoria del ciclo ovárico se denomina **fase lútea**.

El ovocito que es liberado del ovario es recogido por las terminales fimbriadas de las trompas de falopio y transportado al útero. La fertilización ocurre en la ampolla de la trompa uterina. **Si no ocurre la fertilización**, el cuerpo lúteo empieza a degenerarse por el día 24 (luteólisis) y poco a poco es reemplazado por tejido fibroso, formando el cuerpo albicans. La luteólisis al parecer es mediada por la PGF_2 (un tipo de prostaglandina). **Si ocurre la fertilización**, el tiempo de vida funcional del cuerpo lúteo se extiende bajo la influencia trófica de la gonadotropina coriónica humana (HCG) de la placenta, y continúa secretando estradiol y progesterona hasta el tercer mes del embarazo, cuando la placenta lleva a cabo su función endocrina (desplazamiento lúteo-placentario, véase figura 87-3).

Cambios uterinos El endometrio inicia su fase secretora y se prepara para una posible implantación del óvulo fecundado. El endometrio (figura 84-4), con un espesor de ~5 mm, se vuelve hiperémico y desarrolla una apariencia de "queso suizo". La progesterona detiene la mitosis endometrial y hace madurar al endometrio. Las glándulas se alargan más y se hacen tortuosas. Su luz se ensancha y se llena con moco y una secreción rica en glucógeno. Las arterias espirales se alargan, son más enroscadas y dilatadas. Aproximadamente dos días antes de la menstruación, el endometrio es infiltrado por neutrófilos.

Si hay luteólisis, se presenta una caída súbita en las concentraciones de estrógenos y progesterona, lo cual causa constricción arteriolar, que provoca isquemia y necrosis del estrato funcional, el cual se desprende. El estrato basal permanece intacto, y el grosor total del endometrio disminuye ~2 mm. El vasospasmo al parecer es mediado por la PGF_2 . La hemorragia inicia cuando se relajan las arteriolas. Debido a que la hemorragia menstrual es seguida de una fuerte caída en la concentración plasmática de hormonas ováricas, también se le llama **hemorragia por privación**. La sangre menstrual coagula en el útero, pero se diluye de nuevo en la vagina mediante fibrinólisis. La pérdida sanguínea promedio durante la menstruación es de 40 mL (10 a 200 mL) durante un periodo de cuatro días.

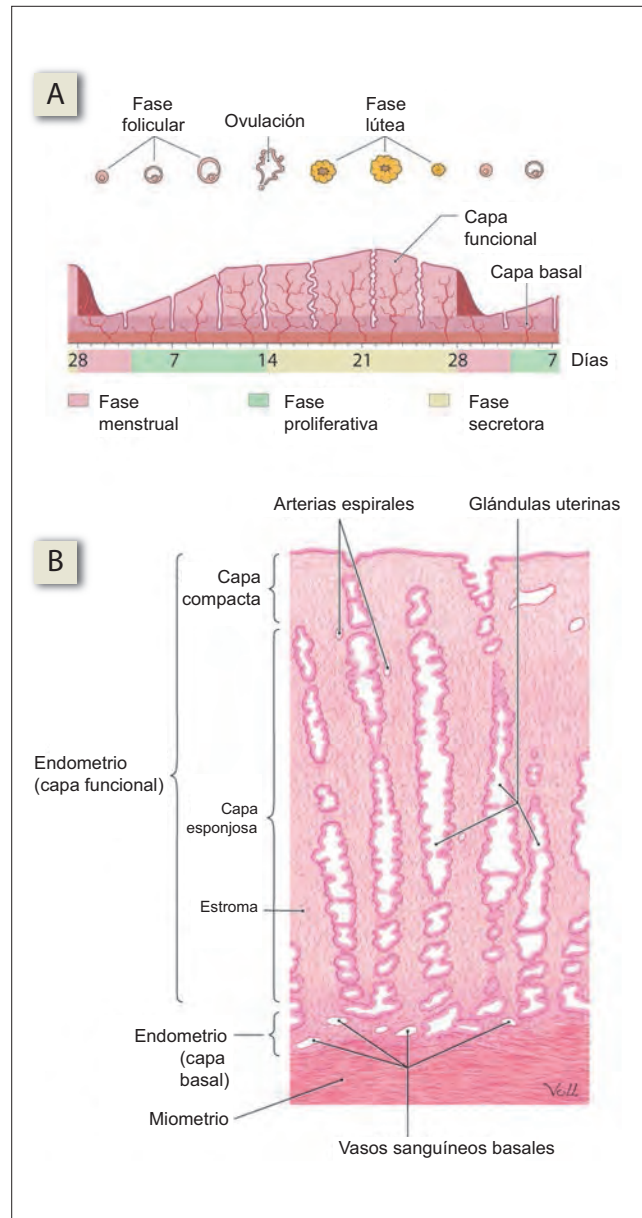


Figura 84-4. A) Cambios ováricos y endometriales durante el ciclo menstrual. B) Estructura del endometrio en el máximo de la fase secretora.

Cambios cervicales La progesterona hace al moco cervical espeso, tenaz y celular. No forma el patrón de helecho al secarse y no presenta filancia.

Cambios vaginales El contenido de glucógeno de las células epiteliales disminuye durante esta fase. En consecuencia, la flora bacteriana produce menos ácido láctico en la vagina. La elevación del pH en la vagina la vuelve propensa a infección por *Trichomonas vaginalis*. El epitelio se ve infiltrado por leucocitos.

Cambios mamarios En la fase lútea del ciclo, la progesterona estimula la proliferación del conducto terminal y los alvéolos, la distensión de los conductos, y la hiperemia y edema del tejido intersticial de la mama. Todos estos cambios, los cuales causan una sensación de plenitud mamaria, regresan durante la menstruación.

Resumen

- El ciclo menstrual, o ciclo ovárico, es resultado de la interacción de gran número de hormonas cuya concentración cambia en un ciclo aproximado de 28 días.
- El ciclo es impulsado por una producción aumentada de estrógenos por el folículo dominante.
- Cuando las concentraciones de estrógenos son lo suficientemente elevadas y prolongadas, hacen que la retroalimentación normalmente negativa de estrógenos sobre el hipotálamo se vuelva positiva y genere la oleada hormonal luteinizante que produce la ovulación.

Aplicación del conocimiento

84-1. Antes de su primer matrimonio, la Sra. Anderson había tomado anticonceptivos orales. ¿Qué contienen estas pastillas y cómo evitan la ovulación?

85 Transporte de espermatozoides y fertilización

Transporte de espermatozoides en el tracto masculino

Los espermatozoides maduran conforme pasan a través de los conductos masculinos (figuras 85-1 y 85-2). El transporte del espermatozoides a través de los conductos masculinos no requiere mucha movilidad, ya que es impulsado en forma pasiva. Hay una presión elevada que se crea por la secreción de líquido en los vasos elásticos, así como en los cilios pulsátiles. Los espermatozoides inician una motilidad importante sólo después de que son eyaculados.

Modelos generales: elasticidad y flujo

El transporte del espermatozoides a través del tracto reproductor masculino es un proceso pasivo en el cual diversos mecanismos crean un gradiente de presión, lo que hace que ocurra el flujo. Un mecanismo que genera una presión elevada es el aumento en el volumen del líquido en los vasos que componen el tracto reproductor masculino; el aumento en el volumen de una estructura elástica produce una alta presión dentro de la estructura.

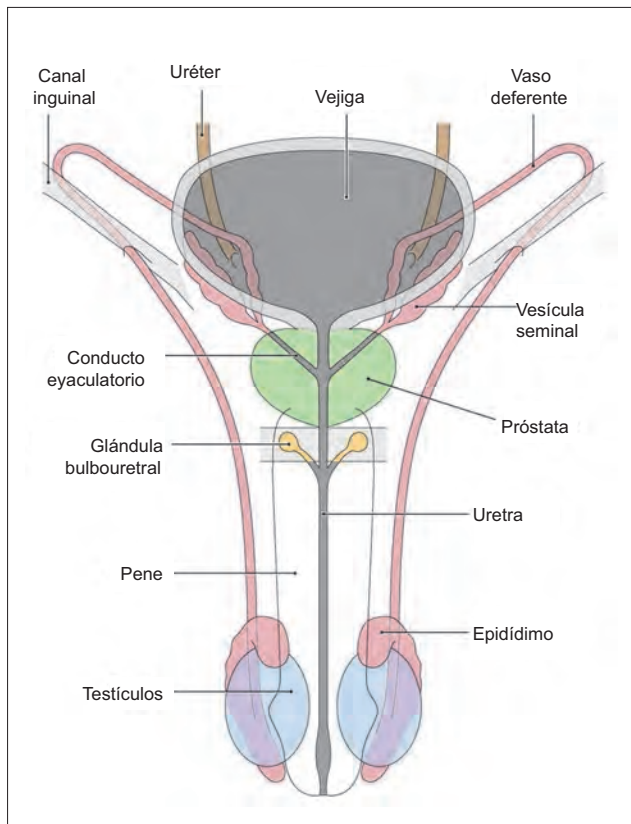


Figura 85-1. Tracto reproductor masculino. El conducto del epidídimo continúa en los conductos deferentes, los cuales tienen paredes gruesas. Cerca de su terminación, los conductos deferentes se unen con el conducto de las vesículas seminales para formar el conducto eyaculatorio, el cual se abre en la uretra.

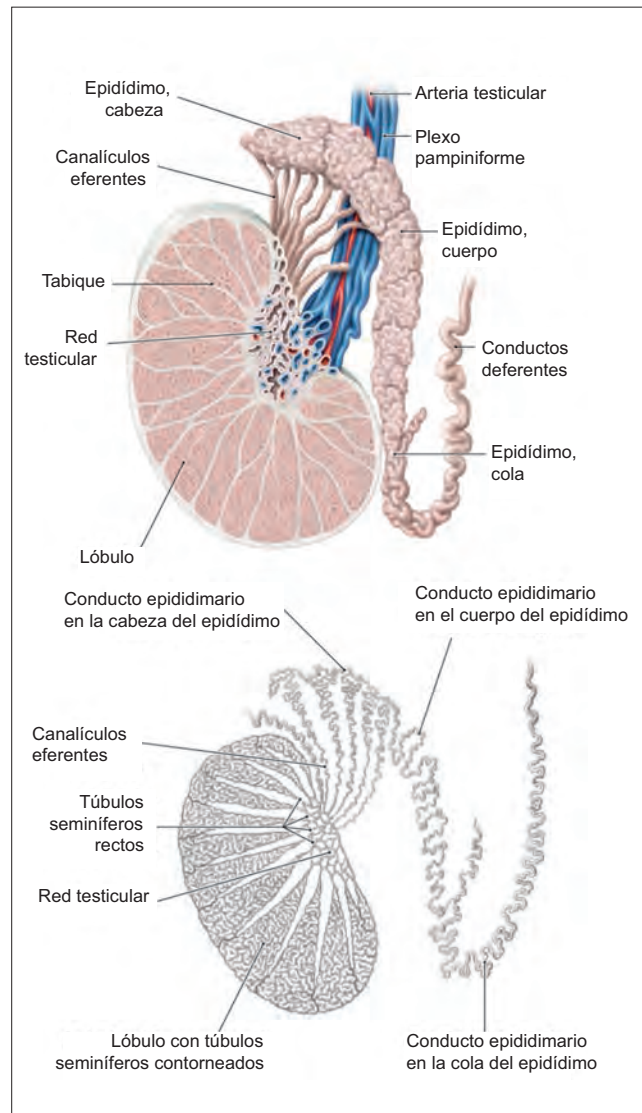


Figura 85-2. Túbulos seminíferos, red testicular y epidídimo. Los túbulos seminíferos en los testículos drenan en un plexo de espacios recubiertos de epitelio llamados la red testicular. Cerca de una docena de conductos eferentes de la red testicular drenan en el epidídimo. El epidídimo se divide en la cabeza, el cuerpo y la cauda (cola). Está compuesto de más de 6 m de conducto enroscado (el conducto epididimario).

Paso del espermatozoides a través de la red testicular

El espermatozoides se concentra conforme pasa a través de la red testicular; si no ocurre la concentración, entra al epidídimo y se diluye en un gran volumen de líquido, produciéndose infertilidad. Se produce la concentración debido a la reabsorción de sodio (Na^+) y agua bajo la influencia de estrógenos. Al dejar la red testicular, los espermatozoides no son del todo móviles y por tanto son incapaces de fertilizar al óvulo.

Paso del espermatozoide a través del epidídimo

El espermatozoide continúa madurando y adquiere motilidad durante su paso entre el día 2 a 11, a través del epidídimo. Durante este tránsito, el epidídimo ofrece cuatro funciones mayores relacionadas con el espermatozoide: maduración, almacenamiento, descapacitación y protección del daño inmunológico.

La **maduración espermática** ocurre en el epidídimo proximal (cabeza y cuerpo del epidídimo), en donde adquiere su capacidad para fertilizar al óvulo. Implica 1) el desarrollo de la motilidad espermática con una mayor velocidad de progresión de avance y una vía recta; 2) desarrollo de una capacidad de zona de unión gracias al impulso de una zona pelúcida con receptores de 3 proteínas sobre el espermatozoide; 3) desarrollo de la capacidad de someterse a una reacción acrosómica; 4) desarrollo del potencial para fusionarse con el óvulo; y 5) la condensación de la cromatina espermática, la cual posteriormente es descondensada por el citoplasma del huevo.

Almacenamiento de espermatozoide La capacidad de almacenamiento del epidídimo humano es limitada y es excedida después de dos semanas de abstinencia. La abstinencia continua produce un desborde de espermatozoide en la orina. Debido a que estos espermatozoides aún retienen su viabilidad, se recomiendan dos semanas de abstinencia para aumentar el recuento de espermatozoides en pacientes oligospermicos. Por la misma razón, los espermatozoides continúan liberándose en el semen durante algunas semanas después de la vasectomía y con frecuencia provocan embarazos indeseados, a menos que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

Durante su almacenamiento en el epidídimo, el espermatozoide tiene contacto con antioxidantes, como el superóxido dismutasa y el glutatión peroxidasa (que lo protegen de la peroxidación lipídica) y con el inhibidor de acrosina (el cual lo resguarda del daño causado por fugas de enzimas acrosómicas).

Descapacitación de espermatozoide Los espermatozoides se vuelven móviles sólo después de ser eyaculados. La motilidad del espermatozoide, la cual se adquiere en la cabeza y cuerpo del epidídimo, se suprime (descapacita) de nuevo en la cola del epidídimo. La descapacitación mantiene inactivo al espermatozoide hasta que llega al lugar y momento adecuados para la fertilización. La motilidad espermática se inhibe cuando el pH intracelular es ácido, y se estimula cuando el pH intracelular es alcalino. El líquido epididimario contiene lactatos (e iones H^+), los cuales se difunden en el espermatozoide (figura 85-3) y disminuyen el pH. Una vez fuera del epidídimo, el espermatozoide se encuentra en un ambiente rico en Na^+ , similar al plasma. El Na^+ es transportado hacia la célula con un ion bicarbonato (HCO_3^-), elevando el pH intracelular y estimulando la motilidad espermática. Este

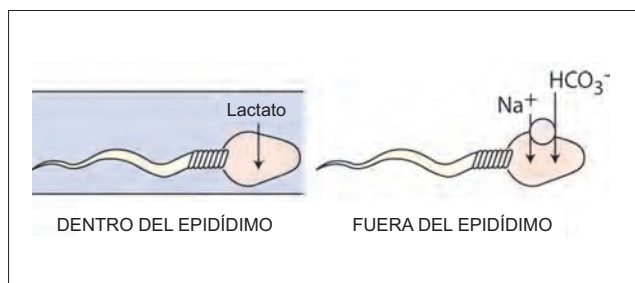


Figura 85-3. En el epidídimo, la entrada de lactato (y su ion H^+ acompañante) en el espermatozoide disminuye su pH. Una vez que pasa el epidídimo el cotransportador de sodio (Na^+) y el ion carbonato de hidrógeno (HCO_3^-) en el espermatozoide, aumenta su pH.

cotransporte de HCO_3^- con Na^+ no puede ocurrir dentro del epidídimo debido a que el líquido epididimario tiene una concentración baja de Na^+ y alta de potasio (K^+), en comparación con el plasma.

Protección inmunitaria de los espermatozoide La tolerancia inmunitaria a uno mismo se desarrolla en la etapa fetal. Debido a que los espermatozoide sólo se forman varios años después del desarrollo de la tolerancia inmunitaria, el espermatozoide se considera "cuerpo extraño" si es detectado por el sistema inmunitario. Para evitar un daño inmunológico, el espermatozoide está separado dentro del epidídimo de las células inmunitarias circulantes. Hay estrechas uniones en el epidídimo que evitan el transporte paracelular. Si el túbulo epididimario se rompe, como ocurre después de la vasectomía, los antígenos espermáticos pueden encontrar células inmunitarias. En realidad, los anticuerpos anti-espermatozoide están presentes en el suero de los varones con oclusión epididimario.

Paso del espermatozoide a través de la uretra

Durante su paso a través de la uretra, el espermatozoide se pone en contacto con las secreciones de las vesículas seminales, próstata y glándulas bulbouretrales. El plasma seminal proviene principalmente de estas glándulas accesorias. Durante la eyaculación, las glándulas accesorias contribuyen en forma secuencial al plasma seminal. Primero, las glándulas bulbouretrales secretan una solución alcalina con glucoproteínas (el líquido pre-eyaculatorio) para neutralizar la acidez del tracto urinario y lubricar el tracto antes de la eyaculación. Después, el epidídimo y la próstata se contraen al mismo tiempo, descargando espermatozoide y secreciones prostáticas. Finalmente, las vesículas seminales se contraen y expelen los espermatozoide al exterior con sus secreciones.

Semen

El análisis de líquido seminal se realiza con muestras obtenidas por masturbación después de 24 a 36 horas de abstinencia. Debe realizarse en el transcurso de 1 hora. El semen normal es blanco u opalescente, con una gravedad específica de 1.028 y pH de 7.35 a 7.50. El volumen eyaculado normal es mayor a 2 mL. Inmediatamente después de la eyaculación el líquido seminal se coagula, y después de 30 minutos se fluidifica.

Espermatozoide El recuento espermático normal es de 40 a 100 millones/mL, con menos de 20% de morfología anormal. Por cuestiones de fertilidad, el recuento espermático debe estar por lo menos en 20 millones/mL, y al menos 60% de los espermatozoide deben ser móviles, con morfología normal. Sin embargo, muchos varones fértiles tienen recuentos bajos y muchos varones infértiles presentan recuentos elevados.

Plasma seminal Se desconoce el papel fisiológico de varios constituyentes del plasma seminal, aunque son elementos que se estudian para valorar la función de las glándulas accesorias.

El **epidídimo** contribuye al líquido seminal con carnitina, glicerosfosfolina y glucosidasa α neutral.

La **próstata** aporta ~20% al volumen del semen. El líquido prostático es ligeramente ácido (pH 6.5) debido a la presencia de ácido cítrico. Contiene sustancias importantes para la movilidad espermática (notablemente, albúmina), fibrinolisisina, fosfatasa ácida y una sustancia antibacteriana. También contribuye al plasma seminal con zinc y un antígeno próstata-específico.

La **vesícula seminal** contribuye con 70% del volumen del semen. Contiene fructosa, citrato, ácido ascórbico, prostaglandinas, hialuronidasa, seminogelina y fibrinolisisina. La fructosa es una fuente de energía para los espermatozoide.

Se desdobra en lactato por medio de glucólisis anaeróbica. Las prostaglandinas promueven el transporte espermático al inducir contracciones tubáricas. La hialuronidasa se desdobra en el ácido hialurónico que se encuentra en el moco cervical y por tanto permite al esperma pasar fácilmente a través del cuello uterino. La seminogelina coagula al semen, y poco después la fibrinolisisa disuelve el coágulo.

Inseminación

El coito permite la transferencia de esperma del tracto masculino al femenino. El coito exitoso es la culminación de la excitación sexual, el cual en ambos géneros tiene cuatro etapas: excitación, meseta, orgasmo y resolución.

Durante la **excitación sexual**, aumenta la actividad parasimpática, lo que produce vasocongestión en los genitales. En los **varones**, hay dilatación de las arterias del pene y acumulación de sangre en los cuerpos cavernosos y esponjosos, lo que produce una erección (tumesencia peneana). El péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico son importantes para la erección peneana. El aumento del flujo sanguíneo a los testículos provoca una acentuación en el tamaño testicular. La contracción de los músculos longitudinales de los conductos deferentes eleva los testículos y los acerca al cuerpo.

En las **mujeres**, la vasocongestión de la vagina causa trasudación de líquidos del epitelio vaginal, lo que produce lubricación vaginal, que facilita la inserción del pene sin molestias. También hay vasocongestión en los genitales externos y en las mamas. Hay aumento general en el tono muscular, lo que lleva a erección de los pezones, en ocasiones también en los varones.

La **fase de meseta** se caracteriza por la intensificación de los cambios observados durante la fase de excitación. En los **varones**, el estancamiento sanguíneo hace que el glande se alargue y oscurezca su color. El líquido pre-eyaculatorio de las glándulas bulbouretrales gotea fuera del pene; contiene algunos espermatozoides y por ello el *coitus interruptus* tiene un margen bajo de eficacia como método anticonceptivo.

En las **mujeres**, el aumento en el flujo sanguíneo a los labios produce una intensificación de color de los labios menores y mayores. El clítoris se retrae. La hinchazón de las paredes vaginales estrecha el orificio vaginal. El útero se aleja de la vagina. Hay aumento en el tamaño de la areola mamaria y enrojecimiento de la piel (rubor sexual).

El **orgasmo** es el clímax de la excitación sexual durante el coito. En los **varones** culmina con la eyaculación, una fuerte expulsión de esperma de la uretra. Sólo el esperma de la cauda distal del epidídimo entra en el eyaculado. La eyaculación involucra dos procesos: la emisión y expulsión del líquido eyaculado. La **emisión** es la entrada del líquido eyaculatorio en la uretra. Se produce por contracciones musculares rítmicas del conducto deferente, vesículas seminales y próstata. La **expulsión** es la eyección de líquido eyaculatorio de la uretra. Es provocada por contracciones musculares rítmicas de la uretra, auxiliadas por la contracción de los músculos bulbocavernosos. El esfínter vesical se contrae durante la eyaculación, evitando que el líquido eyaculatorio entre a la vejiga.

En las **mujeres**, el orgasmo se caracteriza por contracciones musculares rítmicas del útero y la vagina. En contraste con los varones, las mujeres son multiorgásmicas: son capaces de experimentar más de un orgasmo en un periodo breve.

En la **fase de resolución**, todos los cambios relacionados con la excitación sexual se revierten al estado preexcitatorio. En los **varones**, la detumescencia peneana obedece a un aumento en la actividad nerviosa simpática, que contrae las arterias peneanas. La eyaculación es seguida por un periodo refractario durante el cual no es posible un nuevo orgasmo. Las mujeres por lo general no experimentan el periodo refractario.

Transporte del esperma en el tracto femenino

La movilidad del esperma es esencial para la migración espermática fuera del moco cervical. Ayuda en el transporte del esperma al sitio de la fertilización y es esencial para penetrar la cubierta del óvulo. Durante el coito, los espermatozoides son depositados en la parte superior de la vagina. Poco después de ello, el semen coagula debido a la presencia en el líquido prostático de enzimas tipo trombina y sustratos tipo fibrinógeno (seminogelina) en el líquido vesical seminal. La coagulación ayuda a retener el esperma en la vagina y lo protege en contra del pH vaginal ácido. En el transcurso de 1 hora de haberse depositado, el coágulo se disuelve por la fibrinolisisa presente en las secreciones prostáticas, y el esperma migra fuera del coágulo.

Durante la fase secretora, el moco cervical es acuoso y favorece el paso del esperma a través de éste. Sin embargo, el mismo moco evita el paso de espermatozoides con cabeza anormal o flagelos subnormales, así como espermatozoides recubiertos con anticuerpos. Esta observación tiene un uso diagnóstico en la prueba de contacto con moco cervical *in vitro*.

El esperma llega a la cavidad uterina en la siguiente hora posterior al coito. Los espermatozoides eyaculados tienen que llegar a la ampolla de las trompas de Falopio para fertilizar al óvulo (figura 85-4). El movimiento de los espermatozoides es además auxiliado por contracciones del tracto femenino, las cuales son estimuladas por prostaglandinas presentes en el semen. El líquido tubárico evita la capitación de los espermatozoides hasta la ovulación. Tras la ovulación, la progesterona presente en el líquido folicular, la cual es liberada con la ovulación, estimula la capacitación espermática.

Capacitación | El esperma eyaculado habitualmente no es capaz de fertilizar al óvulo *in vitro*. El espermatozoide sometido a capacitación: obtiene la capacidad de fertilizar óvulos durante su paso a través del tracto femenino. Para que ocurra la capacitación, deben haberse retirado los factores incapacitantes adquiridos en el epidídimo y en la vesícula seminal. El líquido folicular que entra en el tracto femenino durante la ovulación contiene proteínas unidas a esterol que extraen colesterol de las membranas espermáticas. Los factores incapacitantes se pierden con el colesterol. Una vez que el espermatozoide es capacitado (figura 85-5), su cola muestra hiperactividad, y su cabeza adquiere la capacidad de someterse a una reacción acrosómica.

Fertilización

La fertilización es la fusión de la cromatina haploide de los gametos masculinos y femeninos. El esperma habitualmente se encuentra con el óvulo en la ampolla de la trompa de Falopio. La fertilización ocurre a lo largo de los siguientes pasos.

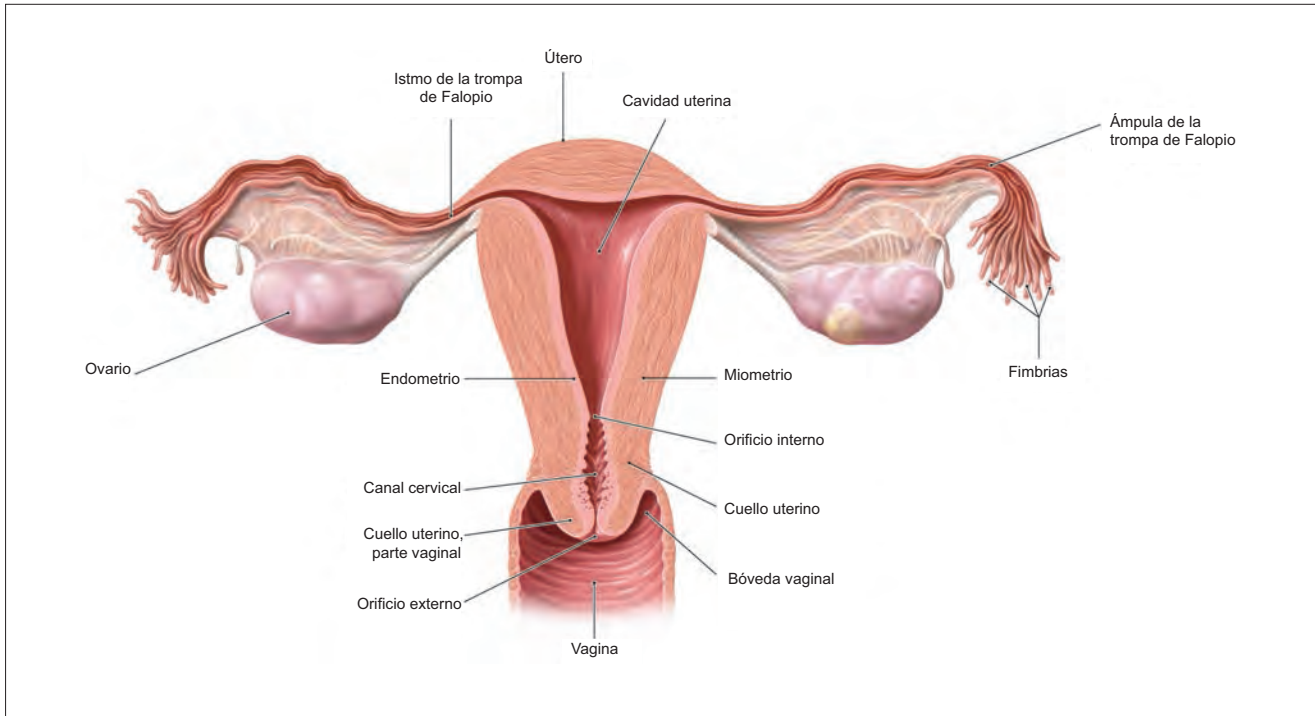


Figura 85-4. Tracto reproductivo femenino. El útero consiste del cuerpo (que incluye el fondo) y el cuello, separados por un istmo estrecho. La cavidad cervical se comunica con la cavidad uterina a través de un orificio, y se abre en la vagina por medio del orificio externo. La parte superior de la cavidad vaginal se extiende alrededor del cuello uterino como bóvedas vaginales. La trompa de Falopio consiste del infundíbulo, ampulla, istmo y parte uterina. La abertura del infundíbulo en la cavidad peritoneal está rodeada por fimbrias.

Penetración de las cubiertas ovulares

El espermatozoide debe pasar a través de dos capas de cubiertas ovulares antes de que pueda contactar directamente con el ovocito. La capa externa es el cúmulo prolífero (véase figura 83-6,

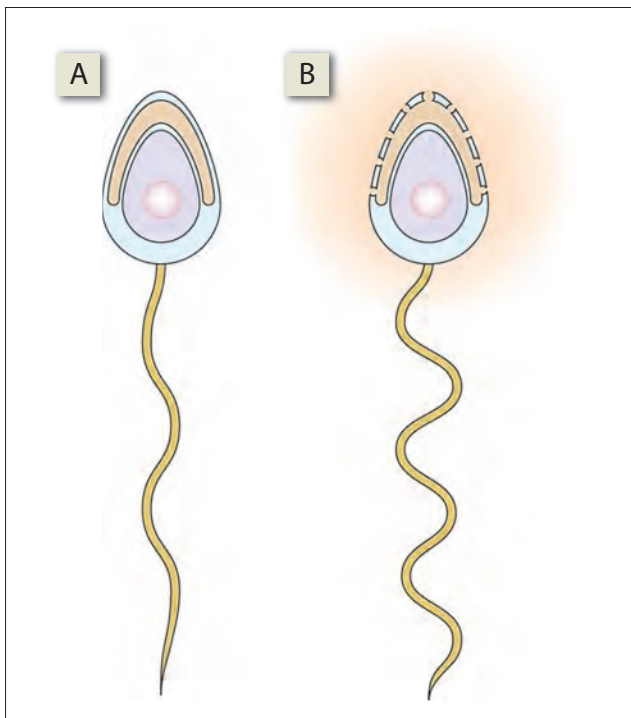


Figura 85-5. Capacitación del espermatozoide. **A)** Espermatozoide antes de la capacitación. **B)** Espermatozoide capacitado que muestra hiperflagelación y reacción acrosómica.

derecha inferior), el cual consiste de células granulosas integradas en una matriz compuesta principalmente de ácido hialurónico. La capa interna es la zona pelúcida (figura 85-6A), la cual es acelular y consiste de una malla de glucoproteínas.

La **penetración del cúmulo prolífero** se logra por la hialuronidasa presente en la superficie espermática. La penetración también es auxiliada por la hiperactivación del espermatozoide, el cual produce el empuje penetrante requerido por medio de contracciones vigorosas de la cola del espermatozoide.

Penetración de la zona pelúcida | El contacto inicial del espermatozoide con la zona pelúcida (ZP) es suelto; se hace firme por la unión de ZP3 (una glucoproteína de la zona pelúcida) al receptor ZP3 sobre el espermatozoide. La interacción desencadena la reacción acrosómica (figura 85-5) en la que se libera una proteasa llamada acrosina, la cual produce una abertura para penetrar en la zona pelúcida. Una vez dentro del espacio perivitelino, el espermatozoide se fusiona con la membrana vitelina (óvulo). La unión ocurre debido a la interacción de desintegrinas (por ejemplo, fertilina) presentes sobre la superficie del espermatozoide reactivo a acrosomas con integrinas sobre la membrana vitelina. En consecuencia, la reacción acrosómica es importante no sólo para la penetración de la zona pelúcida, sino también para la eventual fusión del espermatozoide con la membrana del óvulo.

Activación del óvulo

La fusión de la membrana ovular con la membrana espermática despolariza la membrana, estimulando la liberación intracelular de Ca^{2+} en el óvulo. Ciertos componentes del espermatozoide llamados factores de activación del ovocito relacionados al espermatozoide (FAORE) son necesarios para la liberación de Ca^{2+} . Un número insuficiente de FAORE produce infertilidad que puede ser tratada mediante la inyección de FAORE de otro espermatozoide.

Bloqueo de la polispermia | El aumento en el calcio intracelular promueve la exocitosis de los gránulos corticales que se sitúan superficialmente en el óvulo no fertilizado. Los gránulos corticales inhiben la poliploidía al impedir que un segundo espermatozoide penetre al óvulo. El bloqueo ocurre a dos niveles (figura 85-6B): en la membrana vitelina y en la zona pelúcida. 1) Cuando los gránulos corticales se fusionan con la membrana vitelina, partes de esta membrana son reemplazadas por las membranas de los gránulos corticales, por lo cual el esperma no tiene afinidad. Esto constituye el **bloqueo vitelino a la polispermia**. 2) Los gránulos liberan glucosidasas y proteasas en el espacio perivitelino. Las glucosidasas alteran la zona ZP3 de glucoproteínas de forma que pierde su afinidad para los receptores de esperma, mientras que las proteasas degradan la ZP3 de modo que no es capaz de unirse a los espermatozoides reactivos a acrosomas. Esto constituye el **bloqueo de zona a la polispermia**.

Desarrollo embrionario temprano

Al momento de la ovulación, la meiosis II se encuentra en metafase y se forman husillos para separar el segundo cuerpo polar. Sin embargo, es sólo después de la entrada del espermatozoide que el óvulo expele el segundo cuerpo polar (figura 85-7). Los cromosomas del óvulo adoptan la forma de un núcleo llamado el pronúcleo femenino. Al mismo tiempo, el núcleo de los espermatozoides se transforma a sí mismo en el pronúcleo masculino. Los pronúcleos masculino y femenino se jun-

tan, pero no se fusionan para formar un solo núcleo. Sus membranas nucleares desaparecen y sus cromosomas se vuelven distintos. En esta etapa ocurre la mitosis, formando la etapa embrionaria bicelular, en la que cada célula tiene un núcleo distinto que contiene 46 cromosomas. El embrión aún está circundado por la zona pelúcida.

Mediante sucesivas divisiones, se forma la **mórula** de 16 células (*morum* = mora) (figura 85-8). La mórula consiste de una masa celular interna rodeada por una capa externa. El líquido de la cavidad uterina entra a la mórula y separa parcialmente la masa celular interna de la externa, etapa a la cual se denomina el **trofoblasto**. Conforme aumenta el líquido, la mórula se asemeja a un quiste y se le llama **blastocito**.

Implantación

Al momento de que el óvulo fertilizado llega al útero (figura 85-9) ya es una mórula, pero aún está rodeado por la zona pelúcida, la cual le impide adherirse a las paredes de la cavidad uterina. El trofoblasto tiende a invadir cualquier tejido al que se ponga en contacto. Una vez que ha desaparecido la zona pelúcida, el trofoblasto se adhiere al endometrio uterino. A esto se le llama **implantación**. El trofoblasto invade al endometrio y el blastocito se anida profundamente en la mucosa uterina hasta que es cubierto por completo por el endometrio. A esto se le llama **implantación intersticial**, para diferenciarla de la implantación central, la cual ocurre en algunos mamíferos en donde el blastocito permanece en la cavidad uterina.

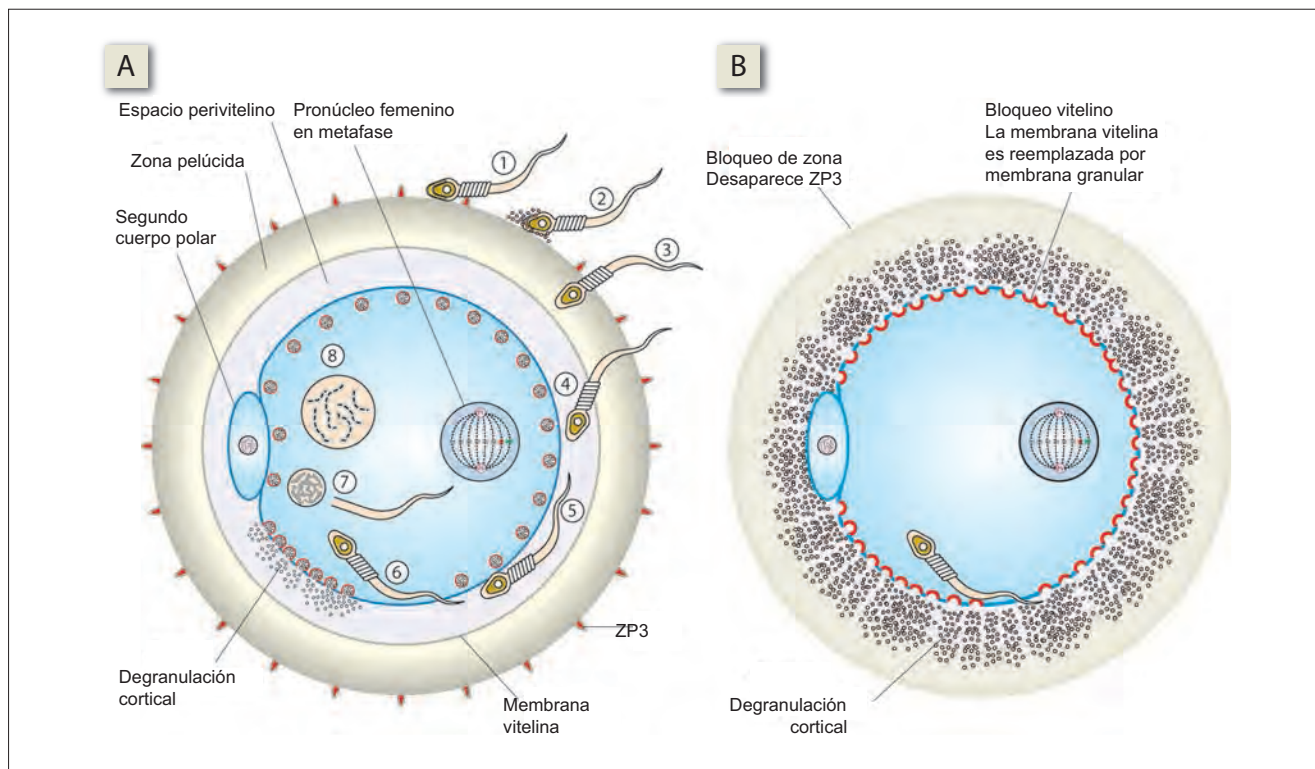


Figura 85-6. **A)** Etapas de la fertilización. (1) La cabeza del espermatozoide se une a la zona pelúcida. (2) La cabeza del espermatozoide es sometida a reacción acrosómica. (3) El espermatozoide penetra la zona pelúcida. (4) La cabeza del espermatozoide entra en el espacio perivitelino. (5) La cabeza del espermatozoide se une a la zona pelúcida. (6) Espermatozoide en el citoplasma del óvulo. (7) Desaparece la cola del espermatozoide y el núcleo se descondensa. (8) El núcleo descondensado evoluciona para formar el pronúcleo masculino. **B)** Bloqueos de zona y vitelinos a la polispermia. El bloqueo de zona ocurre debido a la desaparición de ZP3, como se muestra en color tenue. El bloqueo vitelino se presenta por un reemplazo extenso de la membrana vitelina (azul) por la membrana de los gránulos corticales (rojo).

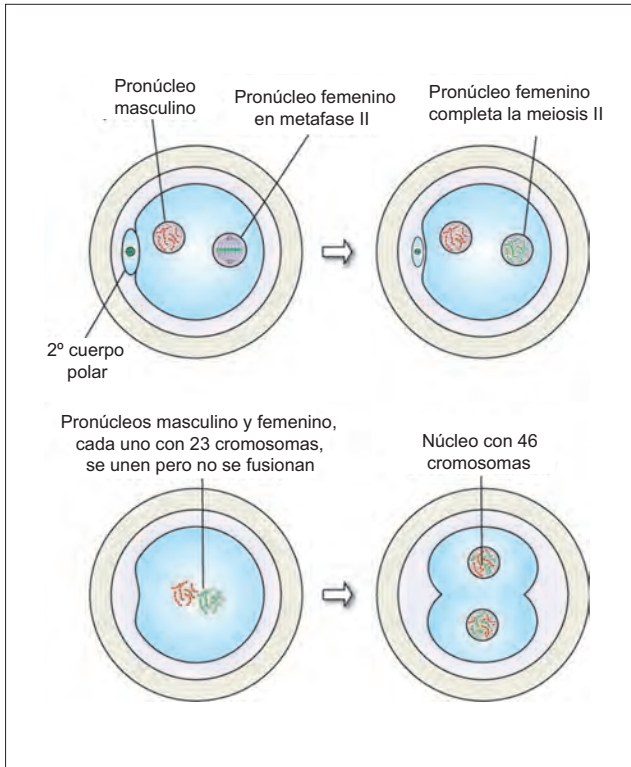


Figura 85-7. Pasos iniciales en la formación del embrión en etapa bicelular.

Veinte pasos a la fertilización

1. El espermatozoide es depositado en lo alto de la vagina.
2. El semen primero se coagula y después se licua, permitiendo escapar al espermatozoide.
3. El espermatozoide sano pasa a través de la barrera de moco cervical.
4. El espermatozoide se desplaza a la ampolla, auxiliado por contracciones inducidas por las prostaglandinas que contiene.
5. El líquido tubárico inhibe la activación del espermatozoide durante la ovulación.
6. Las proteínas unidas a esterol presentes en el líquido folicular (liberadas con la ovulación) extraen colesterol del espermatozoide, y los factores incapacitantes presentes en el espermatozoide se pierden con el colesterol.
7. La capacitación causa hiperflagelación y la capacidad para unirse al óvulo.
8. La hialuronidasa presente en el espermatozoide desdobra la matriz del cúmulo prolífero.
9. Los espermatozoides penetran al cúmulo prolífero por medio de hiperflagelación.
10. El espermatozoide se pone en contacto con la zona pelúcida del óvulo, y la ZP3 presente en la zona pelúcida se une a sus receptores sobre la superficie espermática.
11. Se desencadena la reacción acrosómica y se libera acrosina.
12. La acrosina produce una abertura penetrante en la zona pelúcida.

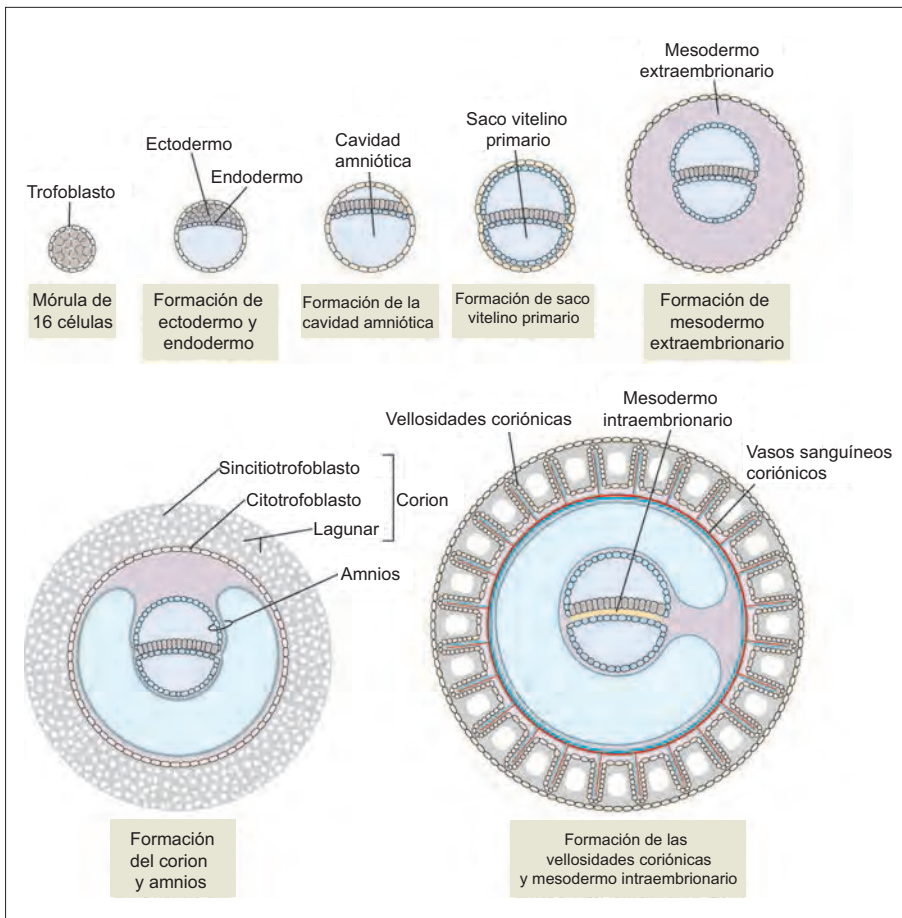


Figura 85-8. Desarrollo de una mórula (arriba a la izquierda) en un blastocito (abajo a la derecha).

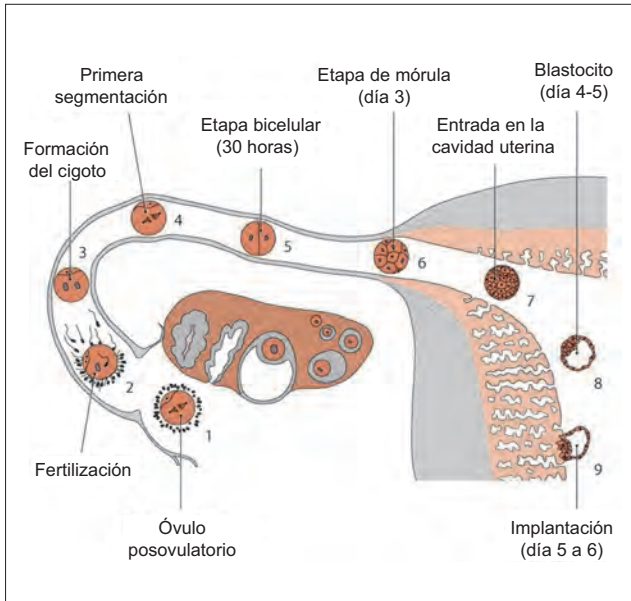


Figura 85-9. Pasos en la progresión del óvulo fertilizado (2) a la implantación intersticial en la pared uterina (9). El período desde la fertilización a la implantación del blastocito en la pared del útero es de 5 a 6 días.

13. El espermatozoide entra al espacio perivitelino, y las desintegrinas presentes en el espermatozoide se unen a las integrinas de la membrana vitelina.
14. La membrana espermática se fusiona con la membrana vitelina.
15. El Ca^{2+} es liberado de las reservas intracelulares del óvulo.
16. Los gránulos corticales ovulares son exocitados.
17. La membrana vitelina es reemplazada con membrana de los gránulos corticales, lo que resulta en el **bloqueo vitelino** a la polispermia.
18. La ZP3 desaparece de la zona pelúcida bajo la influencia de los gránulos corticales, lo que produce el **bloqueo de zona** a la polispermia.
19. La cola de los espermatozoides desaparece y su núcleo se descondensa para formar el pronúcleo masculino.
20. La mitosis da como resultado la formación de un embrión bicelular.

Reproducción asistida

En la **inseminación intrauterina (IIU)**, el espermatozoide se coloca directamente en el útero y por tanto no se expone al ambiente ácido de la vagina. Cuando el recuento espermático es muy bajo, el espermatozoide se coloca directamente en la cavidad uterina para evitar su paso tanto cervical como uterino, como en la **transferencia intratubárica de gametos (TITG)**. Con la **fertilización in vitro (FIV)**, el espermatozoide evita todo contacto con el tracto genital femenino; para este procedimiento, el espermatozoide se obtiene del epidídimo (aspiración microepidídima de espermatozoides) o de los testículos (extracción testicular de espermatozoides). El espermatozoide de regiones más proximales al tracto no es muy competente para producir fertilización *in vitro*. El espermatozoide así obtenido se introduce directamente en el espacio perivitelino (**inseminación subzonal [ISU]**), evitando al cúmulo prolífero y a la zona pelúcida.

Por tanto, aun el espermatozoide inmóvil puede prepararse para ser fusionado con el óvulo. En forma alterna, el espermatozoide se inyecta directamente en el citoplasma del óvulo, obviando incluso a la membrana ovular. El procedimiento se denomina **inyección intracitoplásmica de espermatozoides (IIE)** y permite incluso a una célula reproductora inmadura iniciar el embarazo.

Anticoncepción

Anticonceptivos femeninos

Los **anticonceptivos de barrera** como el diafragma y los capuchones cervicales evitan que el espermatozoide se junte con el óvulo. El diafragma es un anillo elástico con una cúpula de hule. Estos métodos se relacionan con índices más elevados de falla que la pastilla o el dispositivo. La crema espermicida se aplica en el centro del diafragma para aumentar su eficacia.

Los **dispositivos intrauterinos (DIU)** se insertan en la cavidad endometrial para proporcionar una anticoncepción a largo plazo (hasta por varios años). Estos dispositivos están hechos básicamente con plástico, ya sea en forma de serpentina (asa de Lippes) o de T, de polipropileno con brazos en forma helicoidal. Los DIU disponibles hoy día (la T de cobre, 7 de cobre, etc.) tienen una gran eficacia debido a que se les añade progesterona o cobre. Los DIU actúan evitando la implantación y crecimiento del óvulo fertilizado al provocar una respuesta inflamatoria estéril del endometrio. El espermatozoide es fagocitado por las células inflamatorias en el endometrio.

Los **anticonceptivos orales** contienen estrógenos, progesterona o ambos. Los estrógenos inducen retroalimentación negativa en la secreción de la hormona foliculostimulante (FSH) e inhiben el desarrollo del folículo ovárico, mientras que la progesterona inhibe la secreción de la hormona luteinizante (LH) y por tanto evita que ocurra un aumento de LH. Con ello se evita la ovulación. La progesterona hace la secreción cervical espesa y viscosa, bloqueando el paso de espermatozoides. Los estrógenos tornan proliferativo al endometrio, evitando la implantación. En la práctica, ambas hormonas se combinan, con progesterona para inhibir la ovulación, y con estrógenos para asegurar que el sangrado por privación sea rápido y breve.

La **píldora combinada monofásica** es el tipo más común de anticonceptivo oral. La pastilla combinada se toma durante 21 días, iniciando desde el quinto día del ciclo menstrual, seguida por un intervalo de siete días durante el cual se produce el sangrado por suspensión. La **píldora de fase**, la cual puede ser bifásica o trifásica, usa distintas combinaciones hormonales durante diferentes fases del ciclo menstrual y se le relaciona con una baja incidencia de sangrado inesperado. La **píldora poscoito** ("de la mañana siguiente") sólo contiene estrógeno, y se toma dentro de las 72 h siguientes al coito; la **mini-píldora** (sólo progesterona) se toma diario, sin interrupción. Estas pastillas hacen al endometrio hiperproliferativo o hipersecretor, de manera respectiva, y por tanto incapacitan la implantación del blastocito. Por otra parte, la hipermotilidad de las trompas uterinas causa un rápido paso del óvulo al útero, expulsando al embrión, si lo hubiera.

Los **inyectables de larga acción e implantes** son elegidos como anticonceptivos por aquellas que no desean tomar pastillas orales de manera diaria. Los ejemplos incluyen progestágenos como el acetato de medroxiprogesterona o el enantato de noretindrona, los cuales se administran por vía intramuscular cada tres meses. Actúan inhibiendo la ovulación y espesando las secreciones cervicales. Los implantes subdérmicos de levonorgestrel (un progestágeno) ofrecen

una anticoncepción eficaz en un lapso de 24 h y su efecto dura de 5 a 6 años. Se han discontinuado en algunos mercados debido a sus efectos adversos. Los DIU que contienen progesterona liberan en forma continua progesterona en la cavidad uterina durante un año. Sin embargo, hay un riesgo elevado de embarazo ectópico con estos aparatos.

Los anticonceptivos hormonales de largo plazo, principalmente con componente de estrógeno, tienen varios efectos adversos, como ganancia de peso, diabetes mellitus, alteración en la función hepática, hipertensión, incidencia elevada de tromboembolia y un riesgo marcado de carcinoma cervical, endometrial y mamario. Estos efectos adversos no son causados por los anticonceptivos no esteroides, los cuales actúan como antagonistas estrogénicos e interfieren con la implantación del óvulo fecundado.

La **tubectomía** (salpingectomía) es un método quirúrgico de esterilización que implica el corte de un pequeño segmento de la trompa uterina.

Anticoncepción masculina

El **coitus interruptus** es el retiro del pene justo antes de la eyaculación, durante el acto sexual. Con frecuencia no se consigue una satisfacción sexual plena con este método. Tiene además una elevada tasa de fracaso, debido en parte a la falla del retiro exacto y por otra a la presencia de espermatozoides en las emisiones preyaclatorias.

Los **dispositivos mecánicos** como los condones, son vainas de látex que se colocan sobre el pene erecto para evitar que el espermia penetre al tracto genital femenino. Al aplicar una crema espermicida dentro del condón se aumenta la eficacia del método. Es una forma económica y razonable de anticoncepción masculina. También ofrece cierta protección en contra de enfermedades de transmisión sexual.

Métodos térmicos | El baño del escroto en agua caliente (46 °C) durante algunas semanas disminuye la fertilidad en varios meses. Los suspensorios deportivos que usan los varones acercan los testículos al cuerpo y debido a que adquieren la temperatura corporal, el recuento espermático desciende paulatinamente. La confiabilidad de estos métodos no ha sido establecida.

Los **tapones oclusivos de conductos** están fabricados de poliuretano o goma de silicón. Se inyectan en forma líquida en los conductos deferentes, en donde se endurecen en los siguientes 20 minutos, formando una barrera en contra del espermia. La anticoncepción es reversible y se restablece la fertilidad una vez que se retiran los tapones.

La **inhibición reversible guiada del espermia (IRGE)** utiliza anhídrido de estireno maleico (AEM), un copolímero que se inyecta en combinación con dimetil sulfóxido en los conductos deferentes, en donde recubre las paredes y bloquea parcialmente la luz. La IRGE no es un tapón oclusivo de conductos debido a que ocluye sólo en forma parcial la luz de los conductos deferentes. Tiene otros efectos anticonceptivos. 1) El pH básico del compuesto interfiere con el pH ácido del espermia. 2) La carga eléctrica positiva relacionada con el AEM rompe las membranas espermáticas. El AEM puede ser removido mediante lavado de los conductos deferentes con un solvente inyectado y por tanto permite múltiples oclusiones reversibles. Es un anticonceptivo masculino fisiológicamente promisorio, aunque se requieren más estudios que demuestren su eficacia reversibilidad, junto con niveles adecuados de seguridad y conveniencia.

Los **fármacos** que causan azoospermia no han demostrado su eficacia y confiabilidad como anticonceptivos masculinos. Los fármacos azoospermicos incluyen a la testosterona, ciproterona, gossipol (un compuesto fenóli-

co extraído de la planta del algodón), *Trypterigium wilfordii* (una parra que se utiliza en la medicina china tradicional) y nifedipina (fármaco antihipertensivo).

La **vasectomía** es un método quirúrgico de esterilización irreversible que implica el corte de un pequeño segmento de los conductos deferentes.

Resumen

- El transporte del espermia en el tracto reproductor masculino es un proceso pasivo que **no** depende de la movilidad del espermia.
- La inseminación, ya sea natural como resultado del acto sexual o artificial, es necesaria para permitir que el espermatozoide y el óvulo se contacten y fusionen.
- El espermia debe ser sometido a diversas transformaciones, algunas en el tracto reproductor masculino y otras en el tracto femenino, para ser capaz de fertilizar al óvulo.
- La fertilización del óvulo por el espermatozoide debe ser seguida de la implantación del embrión desarrollado, en la pared del útero.

Aplicación del conocimiento

85.1. La morfología de los espermatozoides del Sr. Anderson al parecer es normal. Sin embargo, los espermatozoides deben someterse a diversos cambios para poder fertilizar un óvulo. ¿Cuáles son estos cambios y cuáles son dependientes de las funciones masculinas y cuáles de las funciones femeninas?

85.2. Postule algunos mecanismos posibles fisiológicos o fisiopatológicos que puedan explicar la dificultad de la Sra. Anderson para embarazarse. Indique en cada caso si se trata de un problema masculino o femenino.

86 Diferenciación sexual del feto

Diferenciación sexual normal

La diferenciación sexual normal en el embrión se lleva a cabo en forma secuencial. Los cromosomas sexuales (genotipos) determinan el sexo gonadal: hacen que las gónadas indistintas se desarrollen hacia un ovario o testículo. El sexo gonadal determina el sexo fenotípico –los genitales internos y externos. El sexo psicológico está determinado tanto por el sexo gonadal (hormonas) como por el sexo fenotípico (apariciencia). El desarrollo del cerebro se ve afectado por andrógenos al inicio de la vida. La exposición temprana del feto humano femenino a los andrógenos tiene efectos virilizantes posteriores sobre la conducta, en la pubertad.

Modelos generales: comunicaciones

La diferenciación sexual está determinada por la presencia de cromosomas XX o XY y comunicaciones hormonales entre células.

Determinación del cromosoma sexual

El cromosoma sexual se establece al momento de la fertilización. El óvulo contiene 22 cromosomas autosómicos, más un cromosoma sexual (X). Sin embargo, los espermatozoides son de dos tipos: 50% de los espermatozoides tienen 22 cromosomas autosómicos más un cromosoma X; el resto tiene 22 cromosomas autosómicos más un cromosoma Y. Si el óvulo es fecundado por un espermatozoide portador de X, el cigoto tiene 44 + XX cromosomas, y su cromosoma sexual es femenino. Por otro lado, si el espermatozoide es portador de Y, el cigoto tiene 44 + XY cromosomas y su cromosoma sexual será masculino. El cromosoma humano Y es más pequeño que el cromosoma X. Por tanto, el espermatozoide que contiene un cromosoma Y es más ligero y se desplaza más rápidamente en el tracto genital femenino, alcanzando al óvulo antes que los cromosomas que portan X. Esto puede contribuir al hecho de que la tasa global de nacimientos de varones sea ligeramente mayor que la de mujeres.

Cromatina sexual | Poco después de la división celular que inicia durante el desarrollo embrionario, uno de los dos cromosomas X en la mujer se vuelve funcionalmente inactivo. Incluso en individuos normales con más de dos cromosomas X, sólo uno permanece activo. La elección de cuál cromosoma X permanece activo es aleatorio; por lo que, aproximadamente la mitad de las células somáticas contienen un cromosoma X activo de origen paterno, y el resto contiene un cromosoma X activo de origen materno. En las células normales, el cromosoma X inactivo se condensa y está presente cerca de la membrana nuclear como cromatina sexual o corpúsculo de Barr. Por ello, en una célula anormal con tres o más cromosomas X, hay dos o más cromatinas sexuales. El cromosoma X inactivo también puede adoptar otras formas. Hasta en 15% de los neutrófilos, el cromosoma X inactivo forma un apéndice en forma de palillo de tambor que se proyecta desde el núcleo (figura 86-1).

Si sólo es necesario un cromosoma X activo para el desarrollo femenino normal, es difícil explicar por qué las alteracio-

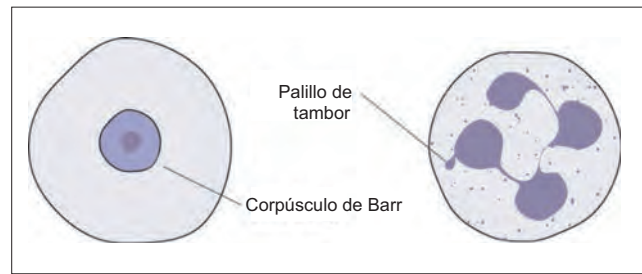


Figura 86-1. Corpúsculo de Barr y apéndice nuclear.

nes cromosómicas relacionadas con un cromosoma X único, como en el síndrome de Turner (44 + XO) deben ser anormales. Por tanto, hoy se cree que para un desarrollo normal son necesarios tanto los cromosomas X como que la cromatina sexual sea reactivada antes de la ovogénesis.

Diferenciación del sexo gonadal

Hasta la sexta semana de vida intrauterina, las gónadas fetales son bipotenciales (indiferenciadas): tienen los rudimentos gonadales tanto masculinos como femeninos (figura 86-2). La gónada bipotencial consiste de una médula de tejido mesenquimatoso y un epitelio cortical con células germinales primordiales integradas a éste. En la genética masculina, la médula de la gónada bipotencial empieza a diferenciarse en un testículo, mientras que la corteza se retrae. En la genética femenina, la corteza de la gónada bipotencial se diferencia en el ovario, mientras que la médula regresa. La diferenciación testicular requiere el factor de determinación testicular (FDT), el cual está codificado por el gen SRY (región determinante sexual del cromosoma Y), localizado cerca del extremo del brazo corto del cromosoma humano Y. Bajo la influencia del FDT, las células de Sertoli aparecen por la séptima semana e inician secretando una hormona inhibitoria mülleriana (MIS; véase abajo). Las células de Leydig aparecen a la octava semana e inician secretando testosterona. El ovario embrionario, en contraste, no secreta hormona alguna.

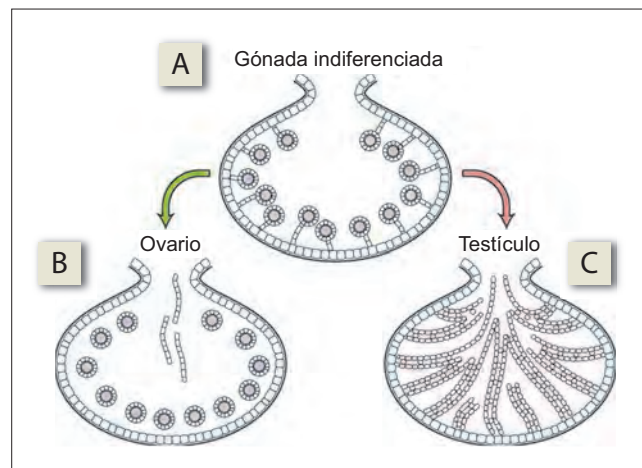


Figura 86-2. A) La gónada indiferenciada (bipotencial) puede diferenciarse en B) un ovario con ovogonias o C) un testículo con espermatogonias.

Diferenciación de los genitales internos

Los **genitales internos masculinos** son la red testicular, epidídimo, conducto deferente y vesículas seminales. Hasta la séptima semana de vida intrauterina, los genitales internos del feto tienen rudimentos tanto de genitales masculinos (los conductos mesonéfricos) como femeninos (conductos de Müller o paramesonéfricos). Un feto genéticamente masculino con testículos funcionales secreta testosterona y MIS. La testosterona (secretada por las células de Leydig, en los testículos) estimula el desarrollo de los conductos mesonéfricos en los genitales internos masculinos (figura 86-3A). La MIS provoca regresión de los conductos paramesonéfricos por apoptosis. La acción tanto de la testosterona como de la MIS sobre los genitales internos tiene naturaleza paracrina y es unilateral: si se secretan del testículo izquierdo causan el desarrollo de los genitales internos izquierdos, y viceversa.

Los **genitales internos femeninos** son las trompas uterinas, útero y los dos tercios superiores de la vagina.

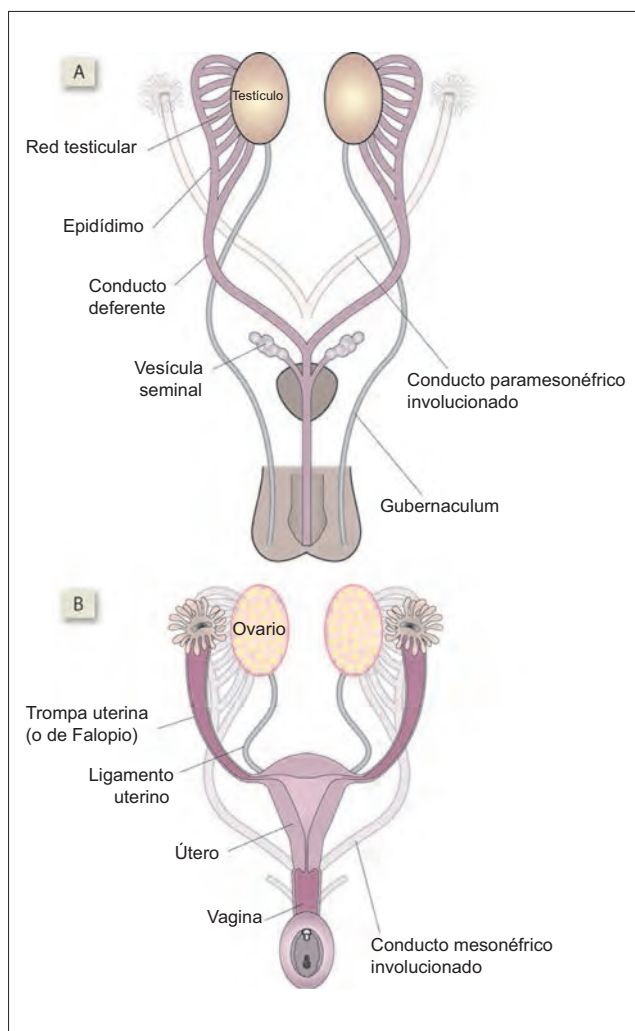


Figura 86-3. Diferenciación de los genitales internos. **A)** En el varón genético, los conductos mesonéfricos se diferencian en los genitales internos masculinos (red testicular, epidídimo, conductos deferentes, vesículas seminales) bajo el efecto de la testosterona, mientras que los conductos paramesonéfricos regresan bajo el efecto de la hormona inhibitoria mülleriana. **B)** En la mujer genética, los conductos paramesonéfricos se desarrollan en los genitales internos femeninos (trompas uterinas, útero y dos tercios superiores de la vagina).

En ausencia de MIS, proliferan los conductos paramesonéfricos para formar las trompas uterinas, el útero y los dos tercios superiores de la vagina. El desarrollo de los genitales externos femeninos es independiente de la influencia ovárica. A la octava semana, los conductos paramesonéfricos se involucran por completo en el desarrollo de los genitales internos femeninos. Ante la ausencia de andrógenos, los conductos mesonéfricos se degeneran, y los genitales externos permanecen femeninos (figura 86-3B).

Diferenciación de los genitales externos

Hasta la octava semana de vida intrauterina, los genitales externos del feto son bipotenciales; esto es, pueden desarrollarse bien sea como masculinos o femeninos. En contraste con los genitales internos, los cuales tienen rudimentos distintos masculinos y femeninos, los genitales externos en ambos géneros se desarrollan a partir de rudimentos comunes, los cuales son los senos urogenitales, protuberancias genitales, pliegues genitales y el tubérculo genital. En ausencia de hormonas virilizantes, los genitales externos femeninos se desarrollan a lo largo de líneas femeninas. Por otro lado, si el embrión tiene testículos funcionales que secretan testosterona, la dihidrotestosterona (DHT) transforma los genitales externos fetales en caracteres masculinos (figura 86-4, cuadro 86-1).

Diferenciación sexual anormal

Alteraciones de los cromosomas sexuales

Las alteraciones de los cromosomas sexuales habitualmente son resultado de disfunciones cromosómicas durante la gametogénesis –un par de cromosomas falla al separarse, de modo que ambos se dirigen a las células hijas durante la meiosis. Los cigotos anormales que pueden resultar de la no disyunción de uno de los cromosomas X durante la ovogénesis se muestran en la figura 86-5.

Al **síndrome de Klinefelter** también se le conoce como disgenesia tubular seminífera. Su genotipo es 47,XXY (es decir, 44+XXY), y tiene una incidencia de 1 en 500 varones. Ocurre en dos formas: la forma clásica y en mosaico. La **forma clásica** se debe a una no disyunción meiótica, esto es, una no disyunción cromosómica después de la formación cigótica. Ocurre debido a un retraso en la anafase. La no disyunción meiótica puede ocurrir en un cigoto 46,XY normal

Cuadro 86-1. Efecto de la dihidrotestosterona (DHT) sobre la diferenciación de los genitales externos

	En presencia de DHT	En ausencia de DHT
Seno urogenital	Desarrolla la próstata y uretra prostática	Desarrolla el tercio inferior de la vagina
Protuberancias genitales	Se fusionan para formar el escroto	Se desarrollan en los labios mayores
Pliegues genitales	Se alargan y fusionan para formar el tallo del pene.	Se desarrollan en los labios menores
Tubérculo genital	Desarrolla el glande del pene	Desarrolla el clítoris del pene

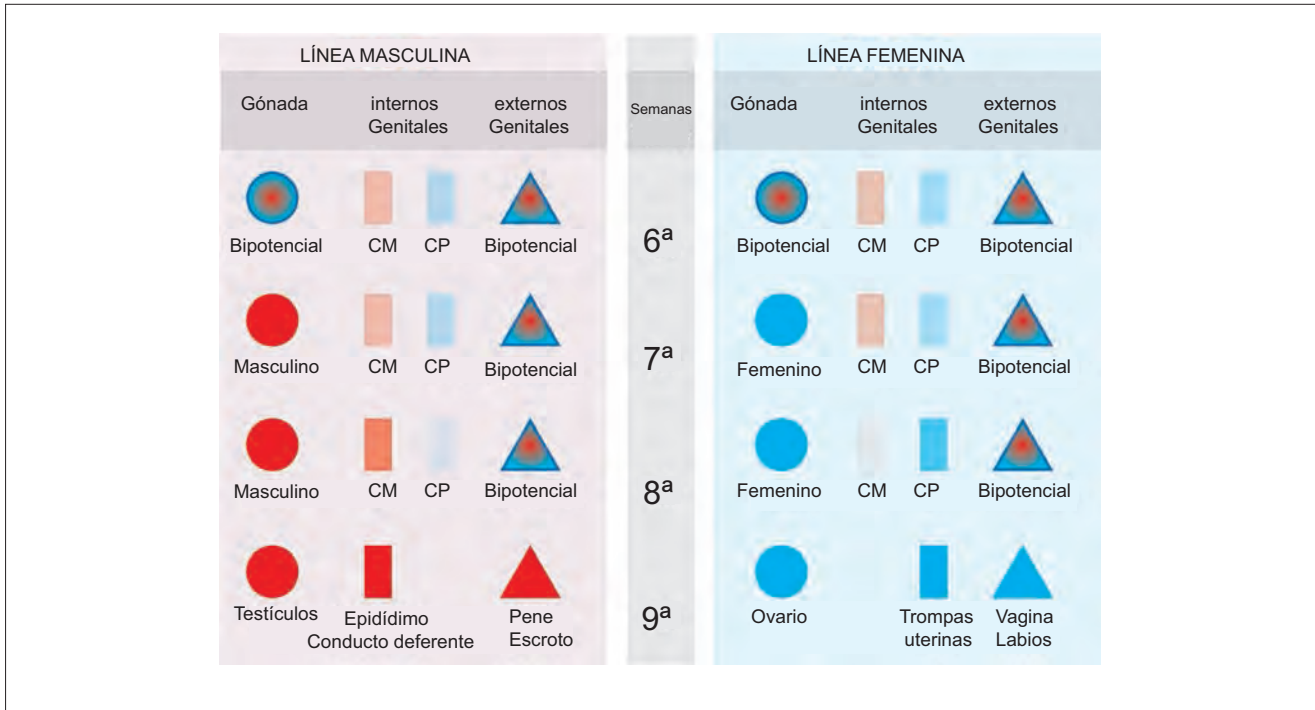


Figura 86-4. Resumen de la diferenciación sexual entre la 6 y 9 semana de vida intrauterina. Rojo = masculino, azul = femenino. CP, conducto paramesonefrico; CM, conducto mesonefrico.

o en un 46,XXY anormal. A este último caso se le denomina no disyunción doble.

El síndrome de Klinefelter se caracteriza por 1) genitales masculinos internos y externos, y características psicosexuales normales; 2) testículos subdesarrollados, hialinización de los túbulos, azoospermia (no hay espermatozoides en el líquido seminal) e infertilidad; 3) bajas concentraciones de testosterona, con elevadas concentraciones de gonadotropinas y estradiol; 4) talla alta (debido a un aumento en el segmento corporal inferior) y obesidad; 5) venas varicosas, diabetes mellitus, alteraciones tiroideas y neumopatías; y 6) deficiencia mental.

El **síndrome de Turner** tiene una incidencia de 1 en 3 000 mujeres. La mitad de ellas tienen un cariotipo de 45,XO debido a una disyunción meiótica en cualquiera de los progenitores. Otro 25% presenta cariotipo en mosaico 46,XX/45,XO debido a disyunción mitótica. El restante 25% tiene un cromosoma X estructuralmente anormal, con o sin mosaicismo.

El síndrome de Turner se caracteriza por 1) genitales femeninos internos y externos, y características psicosexuales normales; 2) gónadas con estrías fibrosas bilaterales, con infertilidad, amenorrea primaria y amastia; 3) facies característica con línea capilar baja posterior, ptosis, epicantero,

Cuadro 86-2. Características fenotípicas en distintos tipos de pseudohermafroditismo

	TST	MIS	DHT	Genitales internos femeninos	Genitales internos masculinos	Genitales externos
Pseudohermafroditismo femenino (XX genético)						
Exposición a TST en la vida fetal	+	-	+	Presentes, debido a que no hay MIS	Ausentes, debido a que la exposición a TST por lo general es tardía	Masculinos, ya que la DHT está formada
Pseudohermafroditismo masculino (XY genético)						
Secreción de testosterona alterada	-	+	-	Ausentes, debido a que la secreción de MIS no se afecta	Ausentes, debido a que no hay TST	Femeninos, debido a que no hay DHT
Síndrome de conducto paramesonefrico persistente	+	-	+	Presentes, debido a que no hay MIS	Presentes, debido a que hay TST	Masculinos, ya que hay DHT
Deficiencia de 5 α -reductasa	+	+	-	Ausentes, debido a que hay MIS	Presentes, debido a que la secreción de TST es normal	Femeninos, debido a que la DHT no está formada
Defecto del receptor	+	+	+	Ausentes, debido a que hay MIS	Ausentes, debido a que la TST es ineficaz	Femeninos, debido a que la DHT es ineficaz

Abreviaturas: DHT, dihidrotestosterona; MIS, hormona inhibitoria mülleriana; TST, testosterona.

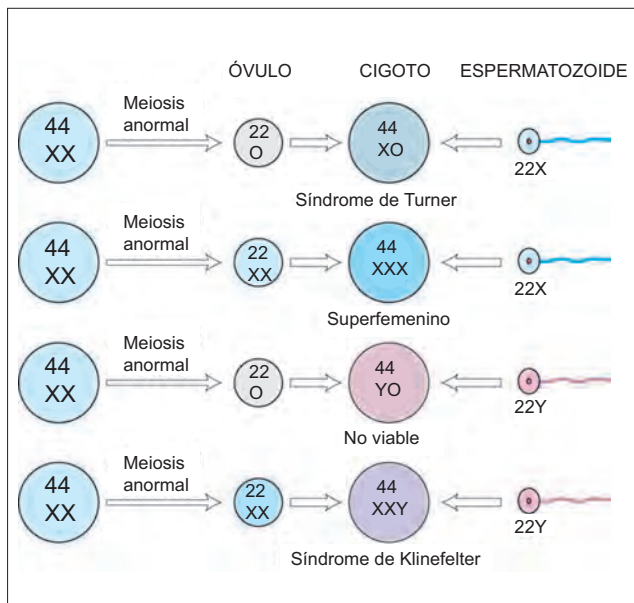


Figura 86-5. Alteraciones del cromosoma sexual. El patrón XXX (superfemenino) es segundo en frecuencia sólo después del patrón XXY, y no se relaciona con alteraciones obvias. El cigoto YO no sobrevive.

orejas situadas inferiormente, boca de carpa y micrognatia (maxilar pequeño); 4) estatura corta, cuello palmeado, tórax en escudo y codo valgo (una deformación de los codos); y 5) coartación de la aorta.

Los **hermafroditas verdaderos** tienen tanto gónadas masculinas como femeninas. Algunos de ellos tienen testículos de un lado y ovarios en el otro. Otros tienen ootestículos, gónadas que contienen tejidos ováricos y testiculares. Los genitales internos corresponden a la gónada ipsilateral. Los genitales externos son ambiguos. La mayoría de los hermafroditas crecen como varones, pero en la pubertad se vuelven femeninos, desarrollan mamas, menstrúan y en ocasiones ovulan. En su mayoría tienen el genotipo 46,XX; el resto tiene ya sea 46,XY o mosaico. No está del todo claro por qué un genotipo normal pudiera relacionarse con un hermafroditismo verdadero. Estos genotipos XX probablemente tienen material genético suficiente, derivado del cromosoma Y, que induce el crecimiento de tejido testicular.

Alteraciones del sexo fenotípico

Un **seudohermafrodita** es un individuo con los cromosomas y gónadas de uno de los sexos y los genitales del otro (cuadro 86-2).

Un **seudohermafrodita femenino** es genéticamente femenino, con gónadas y genitales internos femeninos, pero genitales externos masculinos. Ocurre en mujeres genéticas expuestas a niveles elevados de andrógenos durante la 8a y 13a semana de gestación. Después de la semana 13, los genitales se forman por completo, pero la exposición a los andrógenos puede causar hipertrofia del clitoris. El pseudohermafroditismo femenino puede deberse a hiperplasia suprarrenal virilizante congénita, o puede ser causada por andrógenos administrados a la madre.

Un **seudohermafrodita masculino** es genéticamente varón con gónadas masculinas, pero genitales internos o externos femeninos. Ocurre por una deficiencia de 17 α -hidroxilasa (que altera la secreción de testosterona), deficiencia de 5 α -reductasa (disminuye la formación

periférica de dihidrotestosterona) o debido a receptores de testosterona no funcionales (producción ineficaz de andrógenos).

En **ausencia de testosterona**, no se desarrollan conductos mesonéfricos en los genitales internos masculinos. Tampoco se forman genitales internos femeninos, debido a que la secreción de la MIS en los testículos por lo general no se ve afectada y se produce una regresión del conducto paramesonéfrico. Si la secreción de MIS está alterada, pero la secreción de testosterona es normal, se produce el síndrome de conducto paramesonéfrico persistente, en el cual tanto los conductos mesonéfricos como paramesonéfricos se desarrollan en los genitales internos masculinos y femeninos, respectivamente.

En **ausencia de dihidrotestosterona**, los genitales internos son masculinos, y los genitales externos son femeninos.

En el **síndrome de insensibilidad a los andrógenos**, antes llamado síndrome **feminizante testicular**, hay pérdida funcional de los receptores a testosterona, debido a mutación. Por tanto, los genitales internos no son ni masculinos (debido a que la testosterona es ineficiente) ni femeninos (ya que hay MIS). Los genitales externos son femeninos (ya que no se forma DHT), pero la vagina termina a ciegas debido a que no hay genitales internos femeninos. Los individuos con este síndrome presentan desarrollo de mamas en la pubertad y por lo general se consideran mujeres normales hasta que son diagnosticadas cuando solicitan consulta médica ante la ausencia de menarquía.

Resumen

- El cromosoma sexual está determinado por la presencia (varón) o ausencia (mujer) de un cromosoma Y.
- El sexo gonadal, si desarrolla un tracto masculino o femenino, está determinado por la presencia (varón) o ausencia (mujer) de testosterona y el factor antimülleriano.

Aplicación del conocimiento

86.1. ¿Qué factores determinan si el niño de la Sra. Anderson se desarrolla en un fenotipo femenino? Explique.

87 Embarazo

Placenta

Después de la implantación del embrión, el endometrio se denomina decidua, debido a que se desecha al final del embarazo. La decidua se asemeja al endometrio secretor del ciclo menstrual. Conforme el blastocito crece, la capa del trofoblasto se diferencia en dos capas, la exterior (sincitiotrofoblasto) y la interior (citotrofoblasto). El **sincitiotrofoblasto** es una capa de citoplasma que contiene múltiples núcleos. Está formada por la fusión de varias células trofoblásticas. La capa de **citotrofoblasto** a la larga se diferencia en las vellosidades coriónicas. Los vasos sanguíneos fetales se desarrollan en las vellosidades coriónicas (figura 87-1).

En la placenta totalmente formada, la sangre materna circula a través de los espacios intervillosos (trofoblásticos); la sangre fetal fluye a través del centro de las vellosidades coriónicas. Por tanto, la sangre fetal y materna no se mezclan (figura 87-2). La membrana placentaria que separa la circulación materna y fetal está integrada por cuatro capas: sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto, capa de tejido conjuntivo y endotelio, y una membrana basal de los vasos sanguíneos fetales.

Hormonas placentarias

El sincitiotrofoblasto de la placenta actúa como un órgano endocrino que secreta gonadotropina coriónica humana, somatomamotropina coriónica humana, tirotropina coriónica humana, relaxina, estrógenos y progestágenos (figura

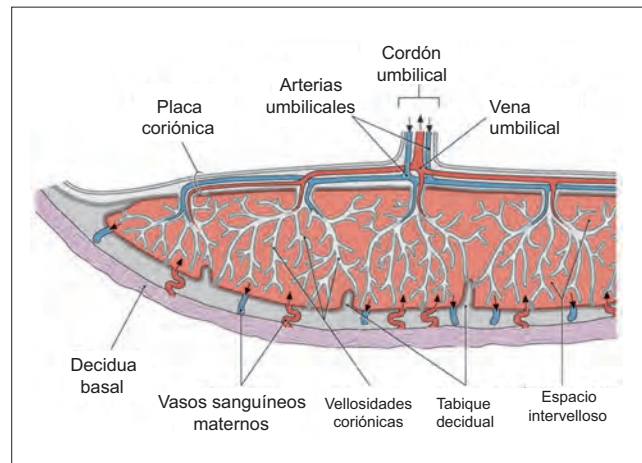


Figura 87-2. Estructura de la placenta que muestra los vasos sanguíneos maternos y fetales.

87-3). Tanto los estrógenos como la progesterona son necesarios para iniciar y mantener el embarazo. En los primeros 60 días de la gestación, estas hormonas son producidas principalmente por el cuerpo lúteo. Después de ello, la unidad fetoplacentaria se encarga de la formación de estrógenos y progestágenos. A esto se le conoce como el **desplazamiento**

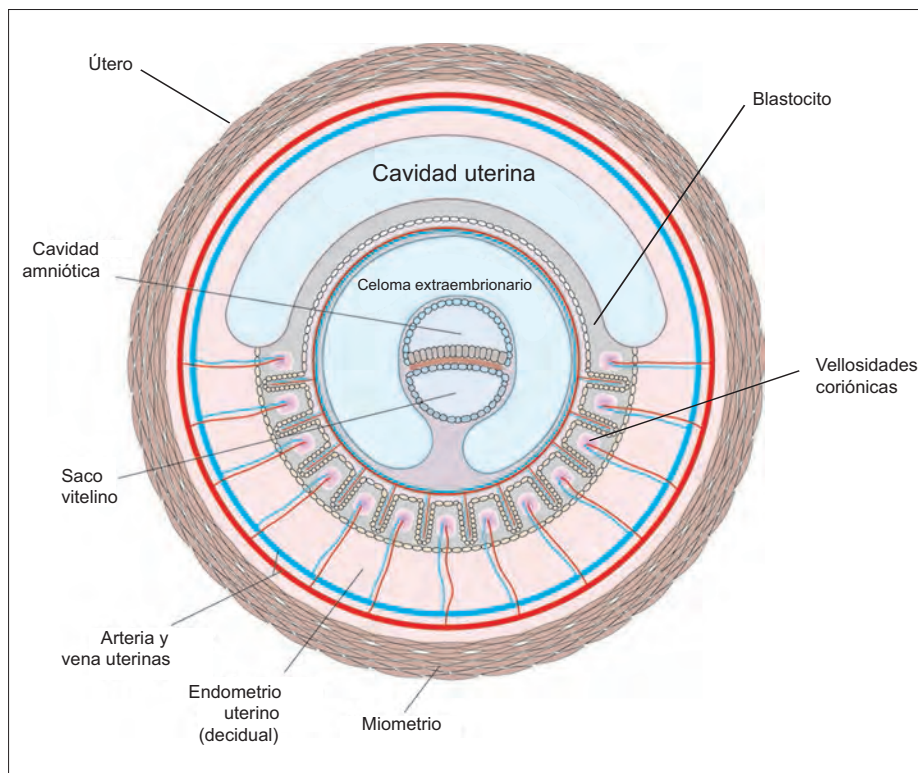


Figura 87-1. Un blastocito en la pared del útero después de la implantación. Compárese con la figura 85-8.

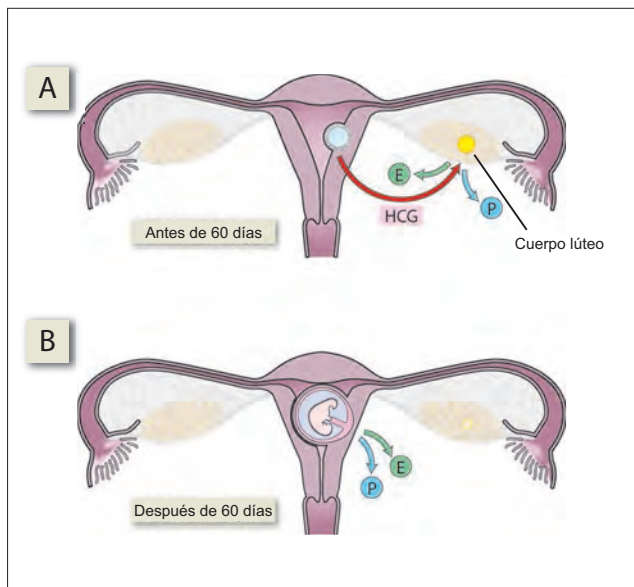


Figura 87-3. Desplazamiento lúteo-placentario. **A)** Los estrógenos y progesterona son producidos por el cuerpo lúteo durante los primeros 60 días del embarazo, estimulado por la gonadotropina coriónica humana (HCG) del cuerpo lúteo. **B)** Alrededor de los 90 días, estas hormonas empiezan a ser producidas por la placenta, conforme el cuerpo lúteo se degenera. E, estrógenos; P, progesterona.

lúteo-placentario. Por consiguiente, la ovariectomía después de dos meses no interrumpe el embarazo. La presencia de hormonas placentarias en la sangre materna indica que la placenta funciona con normalidad.

La **gonadotropina coriónica humana (HCG)** es una hormona peptídica secretada por el sincitiotrofoblasto poco después de la fertilización. Se detecta en la orina materna a los 14 días después de la concepción, por lo que sirve como prueba diagnóstica de embarazo. Al momento en que la mujer pierde su periodo, sus concentraciones urinarias de HCG son lo suficiente altas para ser detectadas. La HCG alcanza su máximo en plasma entre los 60 a 90 días de la gestación. De ahí en adelante, la concentración descende a niveles bajos y desaparece después del parto.

La HCG tiene acciones similares a las de la hormona luteinizante (LH). Extiende la vida del cuerpo lúteo hasta 60 días después de la concepción, hasta que la unidad fetoplacentaria es capaz de sintetizar sus propios estrógenos y progesterona. 1) La HCG estimula al cuerpo lúteo para secretar 17α -hidroxiprogesterona (véase figura 82-1) y una pequeña cantidad de progesterona. La concentración sanguínea de 17α -hidroxiprogesterona es un indicador confiable del funcionamiento del cuerpo lúteo, debido a que no es producida por la placenta, la cual carece de 17α -hidroxilasa. 2) En el feto masculino, la HCG estimula a los testículos para secretar testosterona, la cual es importante para la diferenciación sexual. 3) La HCG también estimula a la corteza suprarrenal fetal para que secreta sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), que es importante para la síntesis placentaria de estríol.

La **somatomotropina coriónica humana (HCS)** se semeja estructuralmente a la hormona de crecimiento hipofisaria. Su concentración en suero se eleva en forma sostenida desde la octava semana al término del embarazo. Aunque es menos activa que la prolactina, se produce en cantidades tan elevadas que puede ejercer un efecto lactogénico. También se le llama lactógeno placentario humano (HPL).

La **tirotrópica coriónica humana (HCT)** es una hormona placentaria semejante a la hormona estimulante de la

tiroideas (TSH). Su concentración sérica sigue una curva similar a la de HCG. Se desconoce el papel fisiológico de la HCT.

La **relaxina** se analiza en el siguiente capítulo.

Estrógenos | Los tres tipos de estrógenos, estrona, estradiol y estríol, son producidos en grandes cantidades durante el embarazo, y su concentración se eleva en forma sostenida a lo largo de la gestación, llegando a su punto máximo al término (figura 87-4) y disminuyendo rápidamente después del parto. El estríol, que es el estrógeno más débil, se produce sólo durante el embarazo. Su secreción no sólo indica la salud placentaria, sino también se correlaciona bien con el crecimiento fetal. La caída en las concentraciones de estríol indica una inminente muerte fetal.

Progesterona | La placenta secreta sólo progesterona, en contraste con el cuerpo lúteo, el cual secreta tanto progesterona como 17α -hidroxiprogesterona (la cual tiene poca actividad biológica). Por tanto, después del desplazamiento lúteo-placentario, la concentración de 17α -hidroxiprogesterona descende, pero la concentración de progesterona continúa elevándose hasta antes del parto (figura 87-4).

Unidad fetoplacentaria

El feto, la placenta y la madre son interdependientes y constituyen una unidad funcional llamada unidad fetoplacentaria-materna o simplemente unidad fetoplacentaria. Esta interdependencia es especialmente aparente en la síntesis placentaria de progesterona y estrógenos, y en la síntesis fetal de cortisol, como se explica a continuación (figura 87-5).

Modelos generales: reservorio

Para comprender los orígenes de los estrógenos, progesterona y otras hormonas en el embarazo, es importante tener en cuenta que hablamos de un reservorio en el que las hormonas fluyen desde los ovarios de la mujer y desde la unidad fetoplacentaria.

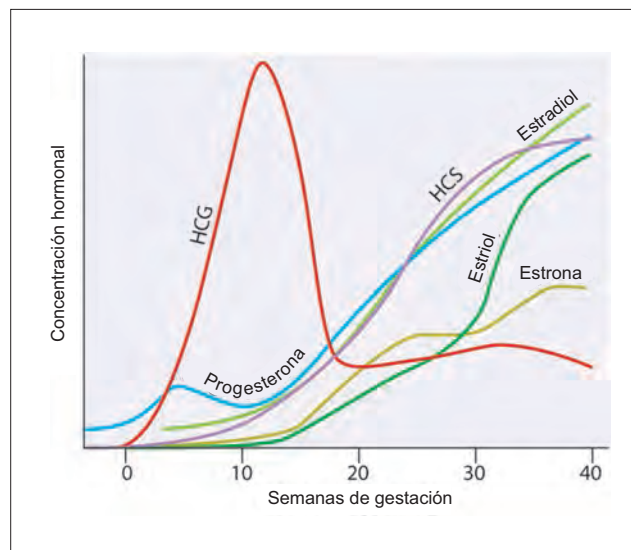


Figura 87-4. Cambios en la concentración hormonal durante el embarazo. Obsérvese el ligero descenso de progesterona alrededor de la semana 10 de gestación. El descenso coincide con el desplazamiento lúteo-placentario y ocurre debido a una disminución en la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo. HCG, gonadotropina coriónica humana; HCS, somatotropina coriónica humana.

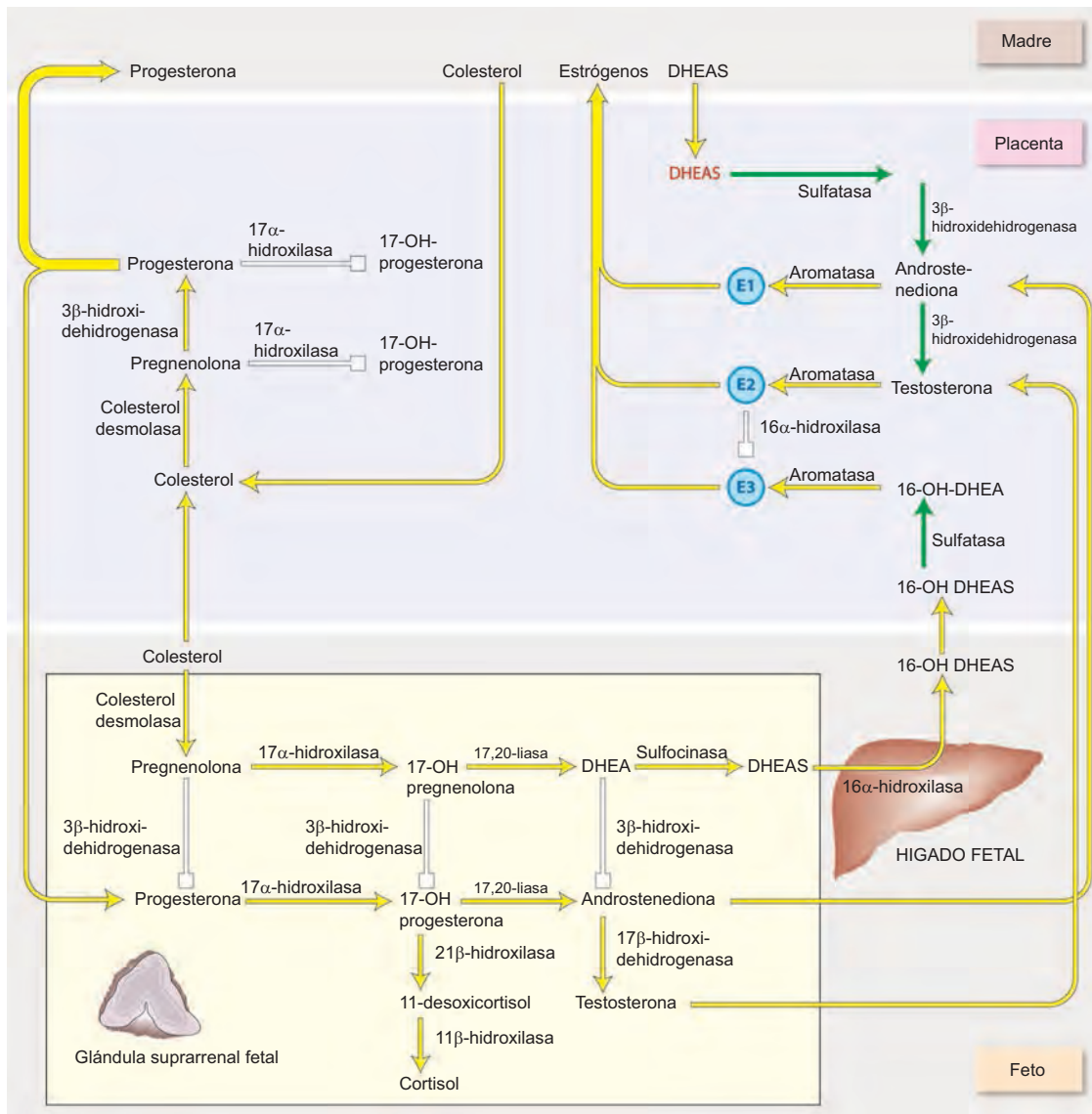


Figura 87-5. Síntesis hormonal en la unidad fetoplacentaria. La madre provee mucho del colesterol necesario para la producción de esteroides por la placenta, y el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) necesario para producir testosterona y estrógenos. La madre recibe grandes cantidades de estrógenos y progesterona de la unidad fetoplacentaria. DHEA, dehidroepiandrosterona.

Síntesis placentaria de progesterona | La placenta sintetiza progesterona a partir de colesterol. Debido a que no puede sintetizar su propio colesterol del acetato, lo obtiene de la circulación materno-fetal. 90% de la progesterona sintetizada en la placenta se difunde de nuevo en la circulación materna, lo que produce los cambios maternos característicos del embarazo; el otro 10% entra a la circulación fetal, en donde es convertida a cortisol. Hasta la 10a semana de gestación el feto depende de la progesterona fetal para sintetizar corticosteroides, debido a que su propia corteza suprarrenal carece de 3 β -hidroxidehidrogenasa. Después de

10 semanas, el feto puede sintetizar su propia progesterona. También es capaz de sintetizar androstenediona y testosterona. Estos andrógenos se difunden en la placenta, en donde son convertidos en estrógenos.

Síntesis placentaria de estrona y estradiol | La placenta no puede sintetizar estrona y estradiol del colesterol debido a que carece de 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa. La placenta sintetiza estrona y estradiol a partir de sulfato de DHEAS, el cual obtiene de la circulación materna. De manera similar a los progestágenos, 90% de los estrógenos placentarios entran a la circulación materna, y el resto entra al feto.

Síntesis placentaria de estriol | La placenta no puede sintetizar estriol a partir de estrona debido a que carece de 16α -hidroxilasa. Por lo que, obtiene sulfato de 16 -hidroxi DHEA (16 -OH DHEAS) de la circulación fetal, remueve el sulfato y lo aromatiza a estriol. Debido a que la síntesis placentaria de estriol depende por completo del 16 -OH DHEAS producido en la glándula suprarrenal fetal, la excreción urinaria de estriol en la madre es un indicador de la salud del feto.

Producción fetal de cortisol | La corteza suprarrenal fetal produce cortisol por medio de las mismas vías que operan en las glándulas suprarrenales del adulto (compare las figuras 82-1 y 87-5). El cortisol es esencial para la maduración de los pulmones fetales (la producción de surfactante) y el cierre del conducto arterioso, al nacimiento.

Pruebas diagnósticas de embarazo

Todas las pruebas diagnósticas de embarazo se basan en la presencia de HCG en la orina, la cual puede ser detectada

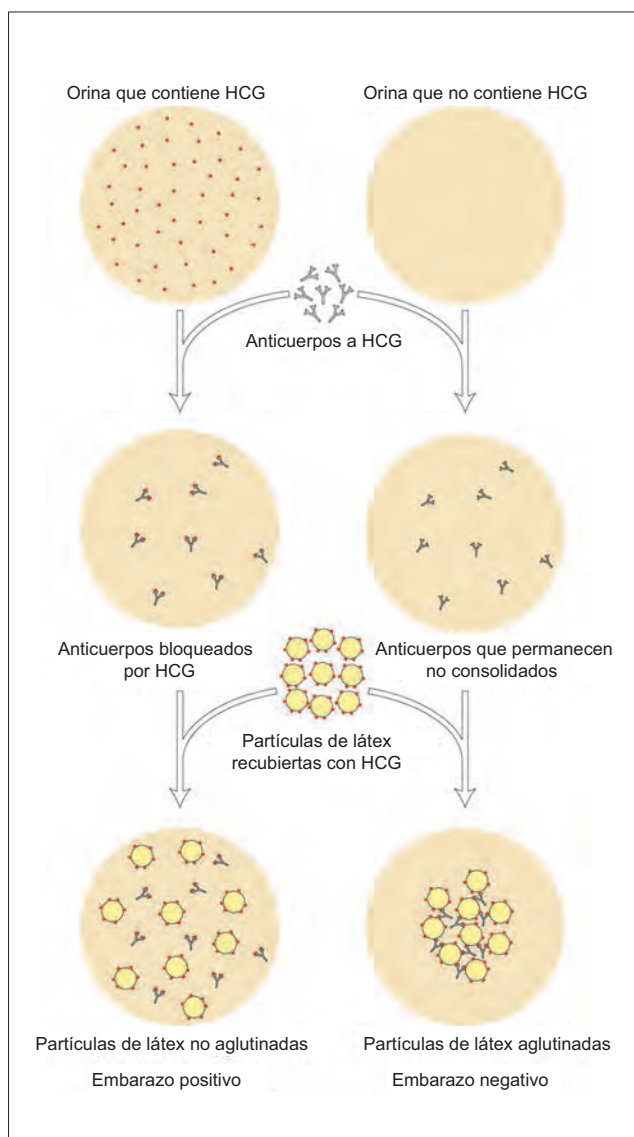


Figura 87-6. Bases inmunológicas de la prueba Gravindex. La detección de gonadotropina coriónica humana (HCG) en la orina de la embarazada puede ocurrir a los 14 días posteriores a la concepción.

a los 14 días después de la concepción, con 1 o 2 días de margen de error. La exactitud de estas pruebas es de ~99%.

En las **pruebas biológicas**, animales de laboratorio (ranas, ratones o conejos) son inyectados con orina de la paciente y se observa su respuesta fisiológica, como la ovulación o liberación de esperma. Aunque son muy sensibles, han sido abandonadas por ser imprácticas.

Las **pruebas inmunológicas** son rápidas (dan resultados en minutos), baratas y exactas, y han reemplazado a las pruebas biológicas. La prueba inmunológica más común utilizada es el Gravindex. El equipo consiste de antígeno Gravindex (partículas de látex recubiertas con HCG), anticuerpo Gravindex (suero que contiene anticuerpos HCG), portaobjetos oscuro, hisopos y una pipeta. Si el suero contiene anticuerpos a HCG reacciona con las células rojas o partículas de látex recubiertas con HCG, y ocurre aglutinación de las células rojas o de las partículas de látex. Sin embargo, si se permite que el suero reaccione con la orina que contiene HCG antes de la reacción con las células rojas o partículas de látex, se inhibe la aglutinación debido a que los anticuerpos son bloqueados por la HCG de la orina (figura 87-6). Por tanto, la inhibición de la aglutinación confirma el embarazo.

Cambios maternos en el embarazo

La mayoría de los cambios fisiológicos relacionados con el embarazo están directa o indirectamente relacionados con las elevadas concentraciones de progesterona y estrógenos en la sangre materna, la dilatación de los vasos sanguíneos uterinos y la elevación del diafragma. Esto se explica a continuación.

Efectos de la progesterona y los estrógenos

Amenorrea es el primer y mejor cambio conocido en relación con el embarazo. Ocurre debido a que las elevadas concentraciones circulantes de progesterona y estrógenos evitan el ciclo normal del sistema reproductor femenino.

Respiración | La progesterona estimula directamente el centro respiratorio, lo que lleva a un aumento en la ventilación, mayor a la requerida para depurar el CO_2 extra que produce el feto. Por ello, la hiperventilación materna causa hipocapnia y alcalosis respiratoria, con bicarbonaturia.

Circulación | Los estrógenos aumentan el flujo sanguíneo uterino y ayudan a proporcionar nutrientes al feto a través de la placenta. La aldosterona, que es secretada en grandes cantidades durante el embarazo, provoca retención de líquidos y electrolitos, lo que provoca hipervolemia, aumento en el flujo sanguíneo renal y elevación del índice de filtración glomerular (IFG). La retención de agua excede la retención de sodio, lo que lleva a hiposmolaridad del líquido extracelular (LEC). La retención de agua también provoca anemia por hemodilución, la cual se denomina **anemia fisiológica del embarazo**. La anemia hipóxica resultante causa vasodilatación, reduciendo la resistencia periférica. El flujo sanguíneo aumentado a través del útero (umbilical) también contribuye a la disminución de la resistencia periférica. En consecuencia, la presión venosa central (PVC) aumenta. La PVC también se eleva como resultado directo del aumento en el volumen sanguíneo. El aumento en la PVC eleva el gasto cardíaco. A pesar del aumento en el gasto cardíaco, la presión arterial promedio e incluso la presión arterial sistólica permanecen normales debido a la importante caída de la resistencia periférica. La resistencia periférica también disminuye como consecuencia

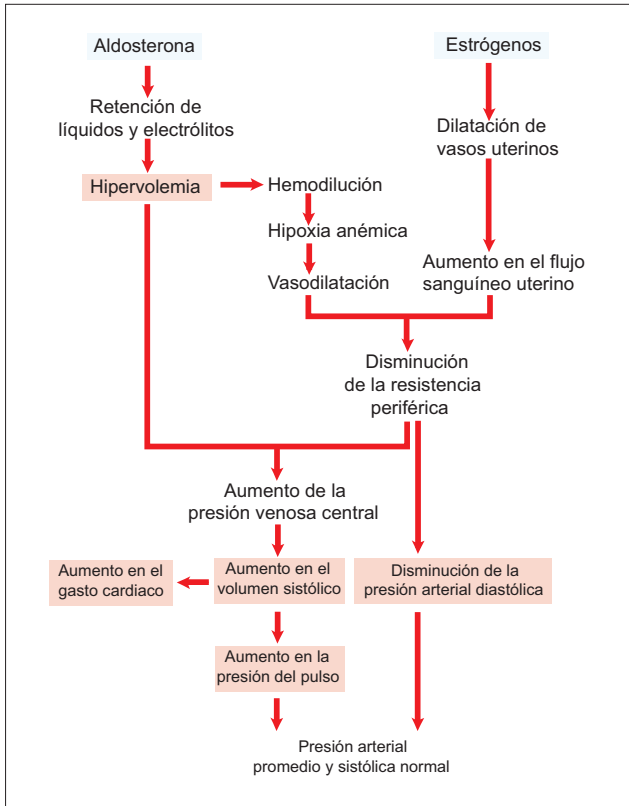


Figura 87-7. Cambios cardiovasculares en el embarazo. Los cambios producidos por los estrógenos y la progesterona aumentan el gasto cardíaco de la madre, lo cual es necesario para perfundir la placenta y mantener al feto.

directa del aumento en el flujo sanguíneo uterino. Estos fenómenos se resumen en la figura 87-7.

Proteínas plasmáticas | Los estrógenos estimulan a las enzimas hepáticas para aumentar la síntesis de globulinas transportadoras que se unen a la tiroxina (TBG), corticosteroides y progestágenos (transcortina), y estrógenos (globulina unida a esteroides). A pesar del aumento en la transcortina, las embarazadas con frecuencia se encuentran en un estado de **hiperadrenocorticismio leve (síndrome de Cushing)**. Esto se debe a que la progesterona placentaria elevada compite con el cortisol por sitios de unión sobre la transcortina, y en consecuencia aumenta el cortisol libre del plasma. Los estrógenos también aumentan la síntesis de fibrinógeno, lo que lleva a **hipercoagulabilidad sanguínea** y a un aumento en la velocidad de sedimentación globular (VSG). La hipercoagulabilidad sanguínea es importante para prevenir la pérdida excesiva de sangre durante la separación placentaria. El aumento en la síntesis de globulina unida a tiroxina produce un aumento en la unión de la tiroxina y una elevación compensadora en la secreción de tiroxina. Los estrógenos aumentan también la síntesis de angiotensina II y la secreción de aldosterona.

Tolerancia a la glucosa | La tolerancia a la glucosa se reduce en las embarazadas debido a los efectos antiinsulínicos de la progesterona, estrógenos y somatomatotropina coriónica humana. Durante el embarazo puede presentarse una diabetes transitoria, a la cual se le denomina **diabetes gestacional**.

Vejiga | La progesterona disminuye el tono muscular liso de la vejiga y por tanto predispone a estasis de la vejiga. En las mujeres que se han embarazado en repetidas ocasiones es común la presencia de cálculos vesicales.

Efectos de la elevación diafragmática

Conforme el útero grávido crece, el diafragma se eleva; esta elevación afecta el volumen y capacidad pulmonar de las embarazadas (figura 46-5). También se gira la punta del corazón hacia arriba y a la izquierda, lo que provoca un desplazamiento hacia afuera del latido de la punta, una desviación en el eje izquierdo en el electrocardiograma (ECG) y un aumento en la silueta cardíaca en las radiografías.

Resumen

- La placenta proporciona al embrión/feto todos los materiales que necesita para su crecimiento y desarrollo, y retira los productos de desecho que produce.
- La placenta es una fuente de hormonas necesarias para el mantenimiento del embarazo.
- La unidad materno-placenta-fetal es un “órgano” endocrino que produce las hormonas importantes para el desarrollo fetal y los cambios en la fisiología materna necesarios para sustentar el embarazo y llegar a término hasta el parto.

Aplicación del conocimiento

87.1. Durante el embarazo de la Sra. Anderson, la placenta sirvió como barrera para el intercambio entre su circulación y la circulación del feto. ¿Qué sustancia es capaz de cruzar esta barrera?

88 Parto y lactancia

Hormonas del parto y lactancia

Oxitocina

La oxitocina es un no péptido que se sintetiza en el núcleo paraventricular y supraóptico del hipotálamo y se almacena en el lóbulo posterior de la glándula hipófisis. Causa 1) galactocinesis (ver después) al estimular las células mioepiteliales de la glándula mamaria y 2) estimula las contracciones uterinas. Juega un papel en el parto y es un medio terapéutico útil en la inducción del parto. Junto con los estrógenos, la oxitocina se utiliza terapéuticamente para detener la hemorragia uterina.

La secreción de oxitocina es estimulada durante la succión del amamantamiento y en la estimulación genital, como sucede durante el coito y el parto. La oxitocina también se libera en los varones durante la estimulación genital, aunque se desconoce su función. La secreción de oxitocina es inhibida por una descarga simpática y las catecolaminas circulantes; por dolor y encefalinas; por estrés emocional, en especial el miedo; y por el consumo de alcohol.

Relaxina

La relaxina es una hormona polipeptídica secretada por el cuerpo lúteo y la placenta en las mujeres y por la próstata en los varones. Durante el embarazo, relaja la sínfisis púbica y otras articulaciones pélvicas, y reblandece el cuello uterino, facilitando el parto. En los varones, probablemente juega un papel en la motilidad espermática y en la penetración del espermatozoide al óvulo.

Prolactina

La prolactina es una hormona polipeptídica secretada por los acidófilos de la hipófisis anterior. Sus acciones fisiológicas son 1) mamogénesis, lactogénesis y galactopoyesis; y 2) supresión funcional de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), lo cual lleva a amenorrea por lactancia.

En condiciones normales, el control de la secreción de prolactina está en constante inhibición por el factor inhibitorio de prolactina (PIF) secretado por el hipotálamo. El PIF

ahora se sabe que es dopamina, la cual actúa a través de receptores D₂. Por lo que, la secreción de prolactina se desinhibe por antagonistas de dopamina como la metoclopramida. La secreción de prolactina es estimulada por la serotonina, la cual probablemente media el aumento en la secreción de prolactina durante el sueño, y por un péptido intestinal vasoactivo (PIV), el cual media el reflejo de succión. La secreción de prolactina también es estimulada por estrógenos y por la hormona liberadora de tirotrópica (TRH).

Las concentraciones plasmáticas de prolactina empiezan a elevarse a la octava semana de embarazo y alcanzan su máximo dos semanas antes del periodo a término (véase figura 87-4). El aumento es provocado por los estrógenos, los cuales estimulan directamente a la prolactina hipofisaria para sintetizar y secretar más prolactina. Después del parto, la secreción de prolactina desciende, aunque de manera gradual, debido a que es estimulada durante cada sesión de amamantamiento. La secreción de prolactina también es estimulada por otros factores de significado fisiológico desconocido; por ejemplo, aumenta durante el sueño, el ejercicio y el estrés.

En la **hiperprolactinemia**, ocurre galactorrea en sólo ~30% de los casos. En las mujeres, la prolactina elevada causa infertilidad y amenorrea; en los varones, impotencia y disminución de la libido. El tratamiento para la hipersecreción de prolactina incluye la administración de un agonista de dopamina como la bromocriptina.

Parto

Fases de parto

El parto, el proceso del nacimiento, abarca tres fases: 1) la preparación del útero para el parto, 2) el proceso real del parto, y 3) la recuperación del parto. Durante el parto, el miometrio y cuello uterino se ven sometidos a diversos fenómenos que se dividen en cuatro fases (figura 88-1).

La **fase uterina 0 del parto** es el prelude del inicio del parto y se extiende desde antes de la implantación hasta el

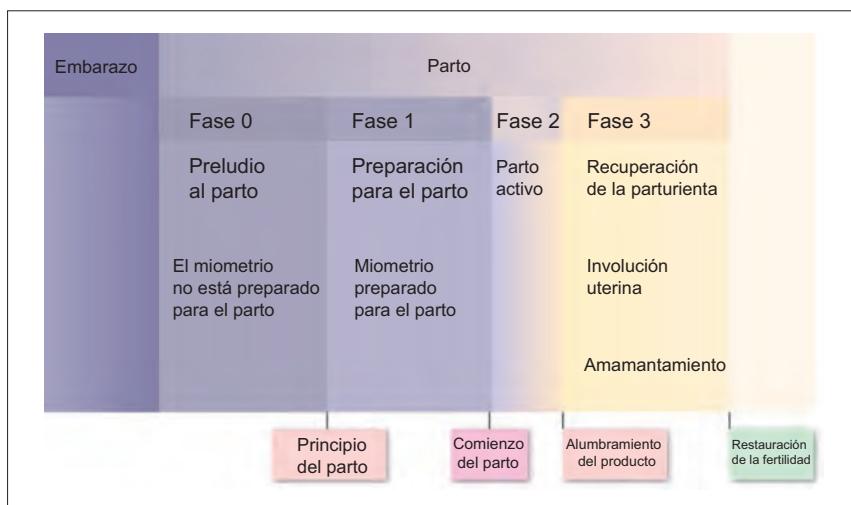


Figura 88-1. Etapas del parto.

final de la gestación. Durante esta fase el miometrio permanece relajado y el cuello uterino es rígido e inflexible, bajo el estímulo de la progesterona. La conducción de los potenciales de acción por las células del miometrio es lenta, así como la contractilidad del miometrio. Hay una intensa degradación de las **uterotoninas** (sustancias que actúan sobre el útero) producidas endógenamente, como las prostaglandinas, oxitocina e histamina, por medio de la prostaglandina deshidrogenasa, oxitocinasa y oxidasa de diamina, respectivamente.

La **fase uterina 1 del parto** es el periodo de preparación uterina para el parto. Se caracteriza por una respuesta aumentada del miometrio a la oxitocina y maduración cervical (reblandecimiento). La **respuesta del miometrio** a la oxitocina se eleva debido a un aumento en el número de receptores a oxitocina en el miometrio. Aumenta el número y tamaño de las conexiones comunicantes entre las células miométricas, lo que provoca una conducción más rápida de los potenciales de acción entre estas células. La **madurez cervical** está mediada por las prostaglandinas, cuya liberación está mediada por los estrógenos. El cuello uterino se reblandece y se vuelve flexible debido al desdoblamiento de colágeno y a un aumento en el ácido hialurónico, el cual tiene una elevada capacidad de retención de agua.

Modelos generales: comunicaciones

Los procesos necesarios para preparar al útero para el parto implican ejemplos distintos de comunicaciones célula a célula. Algunos son ejemplos de comunicación hormonal de información; otros son casos de interacciones eléctricas entre las células adyacentes.

La **fase 2 del parto** está regida bajo la influencia de la oxitocina y prostaglandinas (figura 88-2). Éste es el periodo de parto activo, cuando las contracciones uterinas ocasionan dilatación cervical progresiva, descenso fetal y alumbramiento del producto –el feto, cordón umbilical y placenta (figura 88-3). Además, se ha dividido en tres etapas. La etapa I es el estado de eficacia y dilatación cervical. La abertura externa del cuello uterino normalmente está cerrada; durante el parto, el canal cervical se dilata y se acorta, y el útero, vagina y cuello uterino se convierten en un canal continuo en el cual el cuello uterino casi es indistinguible como una parte separada. A esto se le conoce como borradura cervical. La etapa II se caracteriza por la expulsión del feto. La etapa III es el estado de separación y expulsión de la placenta.

Tras la expulsión de la placenta, si el cordón no se ha pinzado hasta cesar las pulsaciones, pueden transferirse al recién nacido 100 mL adicionales de sangre. Sin embargo, el pinzamiento no debe retrasarse más de un minuto, debido a que un exceso de sangre (> 100 mL) provoca trastornos en la respiración y circulación. Existe un riesgo de pérdida sanguínea a la placenta si el recién nacido es elevado por arriba del nivel del útero o si el cordón está parcialmente comprimido, bloqueando el retorno venoso de la placenta, aunque no el flujo arterial a la placenta.

La **fase uterina 3 del parto** es el momento de recuperación de la madre. Implica la contracción y retracción uterinas a fin de prevenir la hemorragia posparto, el inicio de la lactación y la expulsión de leche que facilitan el amamantamiento, la involución del útero y la restaura-

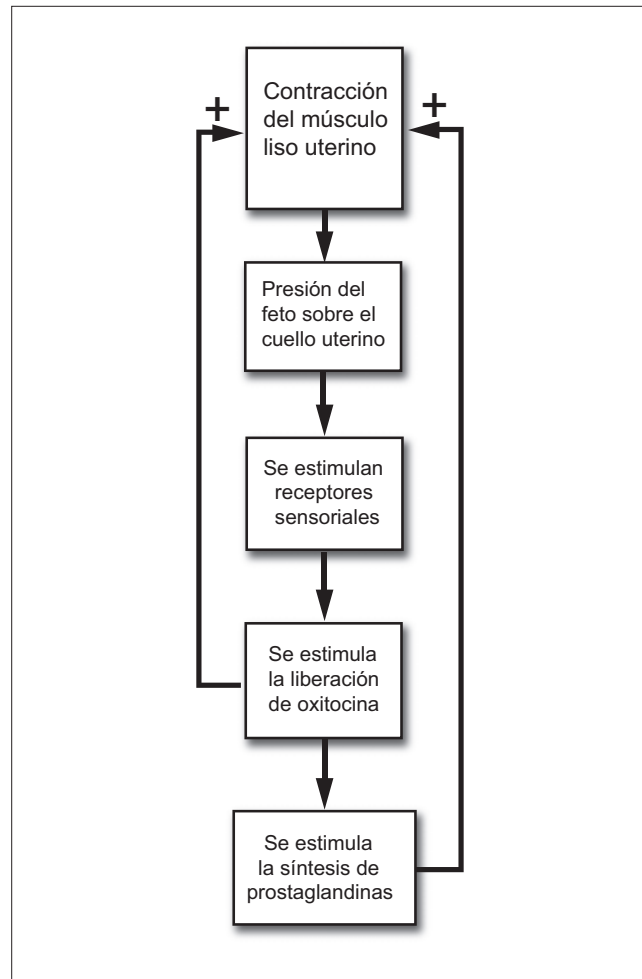


Figura 88-2. Los mecanismos de retroalimentación positivos que rigen al parto (el parto y el alumbramiento del feto).

ción de la fertilidad. La oxitocina y la endotelina 1 son importantes reguladores de la fase 3 del parto.

Inicio del parto

El estímulo que inicia el parto –que provoca el inicio de este trabajo– en el momento apropiado para el feto, no ha sido identificado claramente en los humanos.

Efectos de una relación elevada estrógenos-progesterona (E:P) Una relación elevada E:P estimula la contracción uterina de la siguiente forma. La progesterona relaja a los músculos lisos uterinos. Por otro lado, los estrógenos aumentan la secreción de oxitocina, la síntesis de receptores de oxitocina en el miometrio y decidua, la síntesis de prostaglandinas en la decidua y la síntesis de proteína contráctil del miometrio. Las prostaglandinas aumentan la formación de conexiones comunicantes en el miometrio, lo que permite una conducción más rápida de los impulsos.

Causas de relación E:P elevada | La relación de estrógenos a progesterona se eleva hacia el final del embarazo, debido a un aumento exagerado en la secreción de estrógenos plasmáticos y a una lenta elevación en la concentración de progesterona (véase figura 87-4). La elevación en la concentración de estrógenos maternos se desencadena por un aumento en la secreción fetal de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). El aumento en la CRH eleva la secreción de corticotropina fetal (ACTH), lo cual a su vez aumenta la secreción de andrógenos de la corteza suprarrenal.

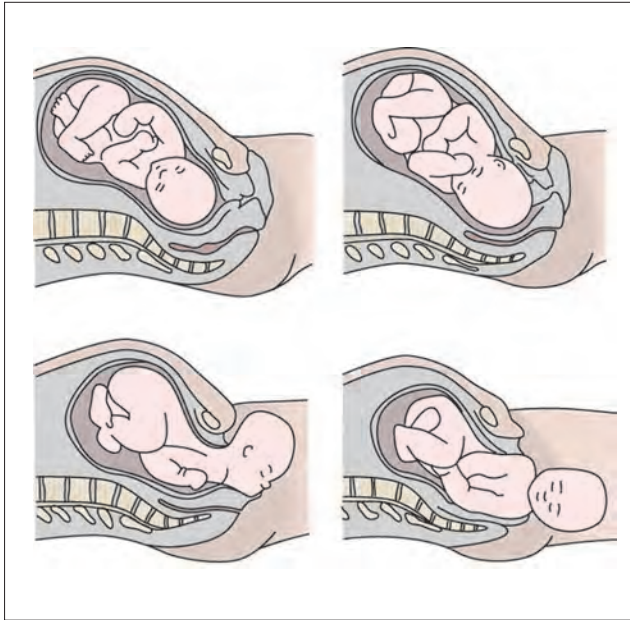


Figura 88-3. Etapas en el nacimiento de un neonato (fase 2).

nal fetal. La placenta convierte estos andrógenos a estrógenos, los cuales se difunden en la circulación materna (véase figura 87-5). Al mismo tiempo, la concentración materna de progesterona desciende debido a una aportación menor de la progesterona fetal. La producción fetal de progesterona disminuye porque una gran cantidad de cortisol producida por el feto inhibe la conversión de pregnenolona fetal a progesterona.

Reflejo de parto | Una vez que inicia el parto, las contracciones uterinas dilatan el cuello uterino, al empujar la cabeza del feto hacia éste. La dilatación establece señales en nervios aferentes que aumentan la secreción de oxitocina de la hipófisis posterior. A esto se le conoce como **reflejo de parto**. La oxitocina liberada contrae aún más al miometrio, aumentando la intensidad del dolor de parto, aunque culmina en la expulsión del feto.

Lactancia

Fases de la lactancia

La lactancia se divide en cuatro fases: mamogénesis, lactogénesis, galactocinesis y galactopoyesis.

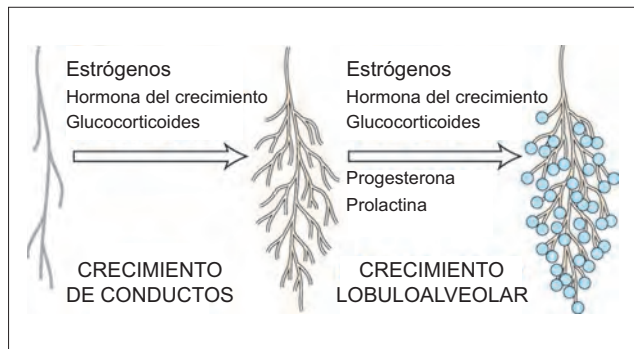


Figura 88-4. Efecto de las hormonas sobre el desarrollo de las mamas.

La **mamogénesis** es la preparación de las mamas. Implica tanto el crecimiento de conductos como lobuloalveolar. El crecimiento de conductos es provocado por los estrógenos, la hormona del crecimiento y glucocorticoides. El crecimiento lobuloalveolar requiere, además de las hormonas mencionadas, progesterona y prolactina (figura 88-4).

La **lactogénesis** es la síntesis y secreción de leche desde los alvéolos mamarios. Alrededor de la mitad del embarazo, los alvéolos se diferencian lo suficiente para secretar pequeñas cantidades de caseína y lactosa. Después del parto, las mamas secretan leche bajo la influencia de la prolactina, la cual estimula la actividad de la enzima galactosil transferasa, que provoca la síntesis de lactosa. La hormona del crecimiento y la hormona tiroidea aumentan la producción láctea.

Aunque la concentración de prolactina es elevada durante el embarazo, no hay secreción láctea debido a que los estrógenos y progesterona tienen una acción inhibitoria directa sobre la lactogénesis. Después del parto, hay una intensa caída en las concentraciones de estrógenos y progesterona. Esto neutraliza el efecto inhibitorio sobre la lactogénesis. Debido a que la concentración de prolactina aún es alta y se ha completado la mamogénesis, se presenta la lactogénesis. Una vez que inicia la lactancia no es inhibida por la progesterona administrada, ya que los receptores de progesterona se pierden en la mujer que lacta. Una secreción limitada de leche, llamada **galactorrea neonatal**, también se presenta en las mamas del recién nacido debido a la influencia de la prolactina materna.

La **galactocinesis** también es conocida como emisión de leche o salida de leche (figura 88-5). Es provocada por la oxitocina, la cual estimula la contracción de las células mioepiteliales en los conductos y alvéolos mamarios. La oxitocina es liberada cuando se estimula el pezón durante la succión, que estimula las terminaciones nerviosas sensitivas del pezón y la aréola. Los impulsos viajan al hipotálamo y causan reflejos de liberación de prolactina y oxitocina en la hipófisis. La secreción de oxitocina también puede volverse condicionada de modo que no resulte necesaria la estimulación física del pezón. En consecuencia, las mujeres que lactan pueden experimentar salida de leche en respuesta a imágenes, sonidos o incluso pensamientos acerca del bebé. Esta liberación espontánea de leche está relacionada con un aumento en la secreción de oxitocina, no con la secreción de prolactina.

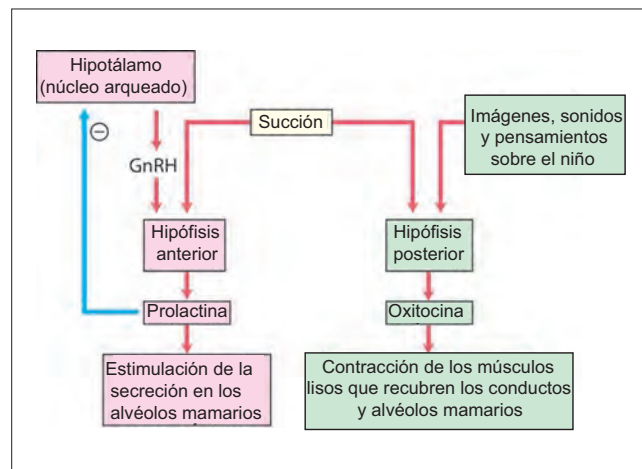


Figura 88-5. Control de la expulsión láctea por un mecanismo reflejo neuroendocrino. GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

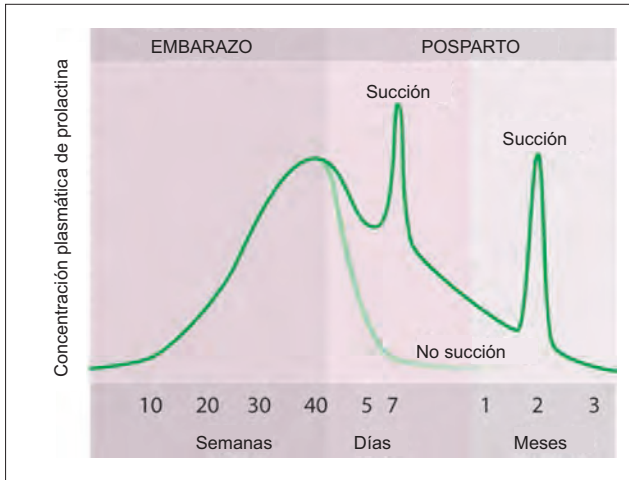


Figura 88-6. Concentraciones de prolactina durante el embarazo y el amamantamiento.

La **galactopoyesis** es el mantenimiento de la lactancia, la cual es sustentada por prolactina. Después del parto, descienden las concentraciones de estrógenos y progesterona, y junto con éstas, también declina la concentración de prolactina. Sin embargo, hay oleadas periódicas de prolactina que se relacionan con cada episodio de amamantamiento (figura 88-6). Estas oleadas mantienen la lactancia. De hecho, la lactancia puede continuar en forma indefinida en relación a que continúe el amamantamiento, como es el caso de las nodrizas, quienes se contratan u ofrecen para amamantar a otro bebé. La suspensión de la prolactina está relacionada con la involución de las mamas. El tejido alveolar se ve sometido a apoptosis y remodelación, y la glándula se revierte a su estado previo al embarazo.

Modelos generales: comunicaciones y energía

La capacidad de la madre para proporcionar leche que nutra al recién nacido depende de una compleja interrelación de información neuronal y química (hormonal). Además, la producción de leche por la madre requiere disponibilidad de energía y los sustratos necesarios para sintetizar los componentes de la leche. Éste es un desafío definitivo a la fisiología de la madre.

La concentración elevada de prolactina inhibe la secreción de GnRH, lo cual lleva a concentraciones bajas de hormona foliculostimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH). Por tanto, el amamantamiento, que estimula la secreción de prolactina, se relaciona con anovulación y amenorrea. A esta amenorrea comúnmente se le llama **amenorrea por lactancia**.

Resumen

- El parto, el alumbramiento del feto a término, posiblemente se desencadena por un aumento en la relación de estrógenos a progesterona.
- La oxitocina estimula las contracciones del útero, y su liberación es estimulada por el feto al empujar sobre el cuello uterino.

- La lactancia requiere de estrógenos (para estimular el desarrollo de las mamas para producir leche), prolactina (para estimular la producción de leche) y oxitocina (para estimular la expulsión de leche).

Aplicación del conocimiento

88.1. El parto de la Sra. Anderson fue inducido por medio de fármacos. ¿Qué fármacos se utilizan para realizar esto, y qué mecanismo inician el parto?

Respuestas para aplicar su conocimiento

Capítulo 82

1. El Sr. Anderson puede producir espermatozoides sólo si su concentración de testosterona es suficientemente alta. ¿Qué cambios en el sistema endocrino reproductivo del varón pueden disminuir la concentración de testosterona?

La disminución de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) por un trastorno primario en el hipotálamo podría provocar una disminución en la liberación de la hormona luteinizante (LH) y en la hormona foliculostimulante (FSH), desde la hipófisis. Ante una estimulación disminuida de los testículos, la testosterona circulante puede atenuarse.

Si el trastorno primario está en la hipófisis, habrá disminución de la LH; por tanto, la FSH sufrirá el mismo efecto.

Dos tercios de la testosterona circulante van unidos a la albúmina, con excepción de 2% que se une a otra proteína transportadora SHBP. Una disminución en la albúmina podría, al menos al principio, disminuir la cantidad del reservorio de testosterona que circula y que por tanto está libre en solución.

Por último, si aumenta el número de receptores de testosterona sobre las células en la hipófisis anterior, la intensidad de la retroalimentación negativa de testosterona sobre la secreción de LH, podría aumentar; por tanto, las concentraciones de LH disminuirían, al igual que la testosterona.

2. La Sra. Anderson al parecer produce cantidades adecuadas de estrógenos y progesterona para mantener una función reproductiva normal. ¿Una baja en la actividad de qué enzimas daría como resultado una disminución tanto de los estrógenos como de progesterona?

La androstenediona es el precursor tanto de la testosterona como del estradiol. El principal precursor de la androstenediona es la dehidroepiandrosterona (DHEA), de modo que una disminución en la actividad de la 3 β -hidroxidehidrogenasa, la cual convierte DHEA a androstenediona, podría disminuir tanto la testosterona como el estradiol.

Capítulo 83

1. ¿Qué cambio en la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona luteinizante (LH) u hormona foliculostimulante (FSH) podría provocar que el recuento espermático del Sr. Anderson disminuya por debajo de lo normal? Explique.

La espermatogénesis por las células de Sertoli requiere cantidades adecuadas tanto de FSH (que estimula a las células de Sertoli para producir esperma) como de LH (que estimula a las células de Leydig para producir la testosterona necesaria para la espermatogénesis). La carencia de cualquiera de éstas obstaculiza el proceso. Por ello, si hay un trastorno primario en el hipotálamo, disminuye la GnRH; por tanto, disminuiría la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculostimulante (FSH). Un problema de origen hipofisario tendrá los mismos resultados. En cualquiera de estos casos habría una alteración en el recuento espermático.

2. ¿Hay alguna razón para creer que la Sra. Anderson esté ovulando en forma normal? ¿Cuál es el estado de los cro-

mosomas en el óvulo que se libera durante cada ciclo? ¿Es haploide, diploide o alguna otra cosa?

Al momento de la ovulación, el ovocito ha iniciado, aunque no ha completado, la segunda etapa de meiosis. Como resultado, el ovocito tiene un número haploide de cromosomas. La meiosis sólo se completa cuando el óvulo es fecundado por el espermatozoide.

Capítulo 84

1. Antes de su primer matrimonio, la Sra. Anderson había tomado anticonceptivos orales. ¿Qué contienen estas pastillas y cómo evitan la ovulación?

En principio, hay varios sitios en el sistema reproductor femenino en donde la manipulación farmacológica podría ya sea bloquear la ovulación o evitar la concepción. Al inhibirse la liberación de FSH y LH por estrógenos y progesterona exógenos, respectivamente, se evita la oleada de LH; por tanto, no habría ovulación. El bloqueo de los receptores para estrógenos, progesterona o ambos, en las células tecales y granulosa, evitaría el ciclo normal del sistema y evitaría la ovulación. Otra forma de bloquear la concepción es evitar los cambios al cuello uterino, al útero o ambos, que son necesarios para que la concepción se lleve a cabo.

La “pastilla” de uso universal que se utiliza en nuestros días contiene estrógenos y progesterona en cantidades en que ambas actúan.

Capítulo 85

1. La morfología de los espermatozoides del Sr. Anderson al parecer es normal. Sin embargo, los espermatozoides deben someterse a diversos cambios para poder fertilizar un óvulo. ¿Cuáles son estos cambios y cuáles son dependientes de las funciones masculinas y cuáles de las funciones femeninas?

Los espermatozoides pasan por procesos de maduración, capacitación y activación. La **maduración** ocurre en el epidídimo e implica la adquisición de movilidad, la capacidad de unirse a la zona pelúcida del óvulo, de someterse a la reacción acrosómica, de fusionarse con el óvulo y la condensación de la cromatina espermática. La **capacitación** del espermatozoide ocurre en el tracto reproductor femenino y comprende el retiro de los factores que fueron añadidos a la cabeza del espermatozoide en el epidídimo. Puede ocurrir una falla debido a “defectos” en el espermatozoide (un problema masculino) o a trastornos registrados a lo largo del tracto femenino. La **activación** del espermatozoide ocurre cuando el espermatozoide se fusiona con el óvulo. Debido a que esto implica la señalización espermática al óvulo para que libere calcio, un trastorno aquí podría deberse ya sea al espermatozoide o al óvulo.

2. Postule algunos mecanismos posibles fisiológicos o fisiopatológicos que puedan explicar la dificultad de la Sra. Anderson para embarazarse. Indique en cada caso si se trata de un problema masculino o femenino.

El varón debe producir “buenos” espermatozoides y “buen” semen. La mujer debe generar moco en el cuello uterino y suficiente fluido para que los espermatozoides lo penetren para entrar al útero. Las trompas de Falopio deben ser permeables y su contractilidad normal, para auxiliar al movimiento de los espermatozoides hacia el óvulo. La mujer debe producir el factor de decapitación y el esperma del varón debe poder ser decapitado. El espermatozoide debe ser capaz de penetrar al óvulo y éste responder para prevenir la polispermia, y el ácido desoxirribonucleico (ADN) del espermatozoide y del óvulo deben poder combinarse. Es obvio que hay grandes y variados pasos, algunos relacionados con el varón y otros con la mujer, que deben ocurrir para que la concepción se lleve a cabo.

Capítulo 86

1. ¿Qué factores determinan si el niño de la Sra. Anderson se desarrolla en un fenotipo femenino? Explique.

El desarrollo del tracto reproductor masculino requiere la presencia de testosterona (o dihidrotestosterona [DHT]) y del factor antimülleriano. En ausencia de estas dos sustancias humorales (las cuales podrían ser el caso en un cigoto con cromosomas XY), se desarrolla el tracto reproductor femenino.

Capítulo 87

1. Durante el embarazo de la Sra. Anderson, la placenta sirvió como barrera para el intercambio entre su circulación y la circulación del feto. ¿Qué sustancia es capaz de cruzar esta barrera?

La barrera a la difusión representada por la placenta debe permitir la transferencia de oxígeno (de la madre al feto) y el dióxido de carbono (del feto a la madre). En forma similar, nutrientes como los carbohidratos, ácidos grasos y aminoácidos, deben poder cruzar la placenta. Además, hay un gran número de hormonas y precursores químicos hormonales que cruzan entre la madre y el feto.

Por otro lado, algunas hormonas al parecer no cruzan la placenta; algunos virus y anticuerpos pueden cruzarla, pero otros no.

Capítulo 88

1. El parto de la Sra. Anderson fue inducido por medio de fármacos. ¿Qué fármacos se utilizan para realizar esto, y qué mecanismo inician el parto?

La oxitocina se utiliza habitualmente para inducir el parto; estimula la contracción del músculo liso uterino y la liberación de prostaglandinas, que también estimulan las contracciones. Por ello, se puede esperar que la oxitocina endógena induzca el parto.

Sección X Análisis de caso:

La Sra. Anderson tiene problemas para embarazarse.

Resumen clínico

Revisión del estado de la paciente | El Sr. y la Sra. Anderson, ambos de 27 años, están preocupados debido a que la Sra. Anderson no ha podido embarazarse en los dos últimos años.

Etiología | La infertilidad puede tener diversas causas. En aproximadamente un tercio de los casos el problema tiene su origen en la mujer y en otro tercio en el varón; el otro tercio es propio de la pareja o simplemente es de origen desconocido.

Para que ocurra la concepción, el varón debe producir un número adecuado de espermatozoides capaces de fertilizar un óvulo; la mujer debe liberar un óvulo viable cada ciclo mensual, que no debe tener barreras estructurales o funcionales para poder ser alcanzado por los espermatozoides. Entonces, los orígenes de la infertilidad abarcan problemas endocrinos y trastornos anatómicos, tanto del varón como de la mujer.

Prevalencia | La infertilidad, de manera habitual se define en una pareja que no puede concebir después de un año de intentarlo, puede afectar a más de 10% de las parejas.

Diagnóstico | El diagnóstico del origen de la infertilidad obviamente debe considerar tanto problemas masculinos como femeninos. En este caso, el antecedente previo en la esposa, de un embarazo exitoso, sugeriría que el problema radica en el marido. Sin embargo, es posible que puedan haber surgido otros problemas después del embarazo de la esposa. Por ello, deben explorarse posibles causas de ambas partes.

Tratamiento | Está claro que no puede planearse tratamiento alguno hasta haber realizado un diagnóstico del caso.

Entendiendo la fisiología

Para que un varón produzca espermatozoides requiere la liberación de LH y FSH de la hipófisis anterior que estimulen la producción de testosterona de las células de Leydig, y la espermatogénesis de las células de Sertoli de los testículos. Debe producir un número adecuado de espermatozoides (el recuento de espermatozoides del Sr. Anderson es bajo) que deben estar presentes en la eyaculación, para que la probabilidad de fertilización sea adecuada. Además, el esperma producido debe ser capaz de pasar por procesos de maduración, capacitación y activación, que ocurren en el tracto reproductor masculino y en el tracto femenino. (La motilidad de los espermatozoides del Sr. Anderson está por debajo de lo normal.) Adicionalmente, el tracto reproductor masculino debe producir semen con concentraciones adecuadas de distintas sustancias que apoyan su viabilidad.

Anatómicamente, el problema más común que se encuentra en estudios de varones infértiles es la presencia de varicocele, venas anormales dentro del cordón espermático, lo cual produce una elevación de la temperatura en los testículos.

Las mujeres deben ovular en forma regular a la mitad de su ciclo menstrual. Esto requiere la liberación adecuada de GnRH desde el hipotálamo, la secreción de LH y FSH de la hipófisis anterior, y la producción de estrógenos en los ovarios. El óvulo liberado debe ser capaz de ser fertilizado. Al ser liberado, el óvulo debe viajar a través del tracto reproductor femenino y debe unirse a los espermatozoides que se mueven desde la vagina (en donde fueron depositados) hasta las trompas de Falopio.

Cuando el óvulo es fertilizado, debe implantarse correctamente en la pared uterina, la cual se ha preparado para ello mediante cambios hormonales que ocurren en la mujer.

Si alguno de estos pasos falla no se produce el embarazo y la pareja será infértil.

En la figura X-1 se muestra un diagrama de flujo que ilustra tanto la distribución de los problemas que causan fertilidad como la batería de pruebas que deben seguirse para diagnosticar el problema.

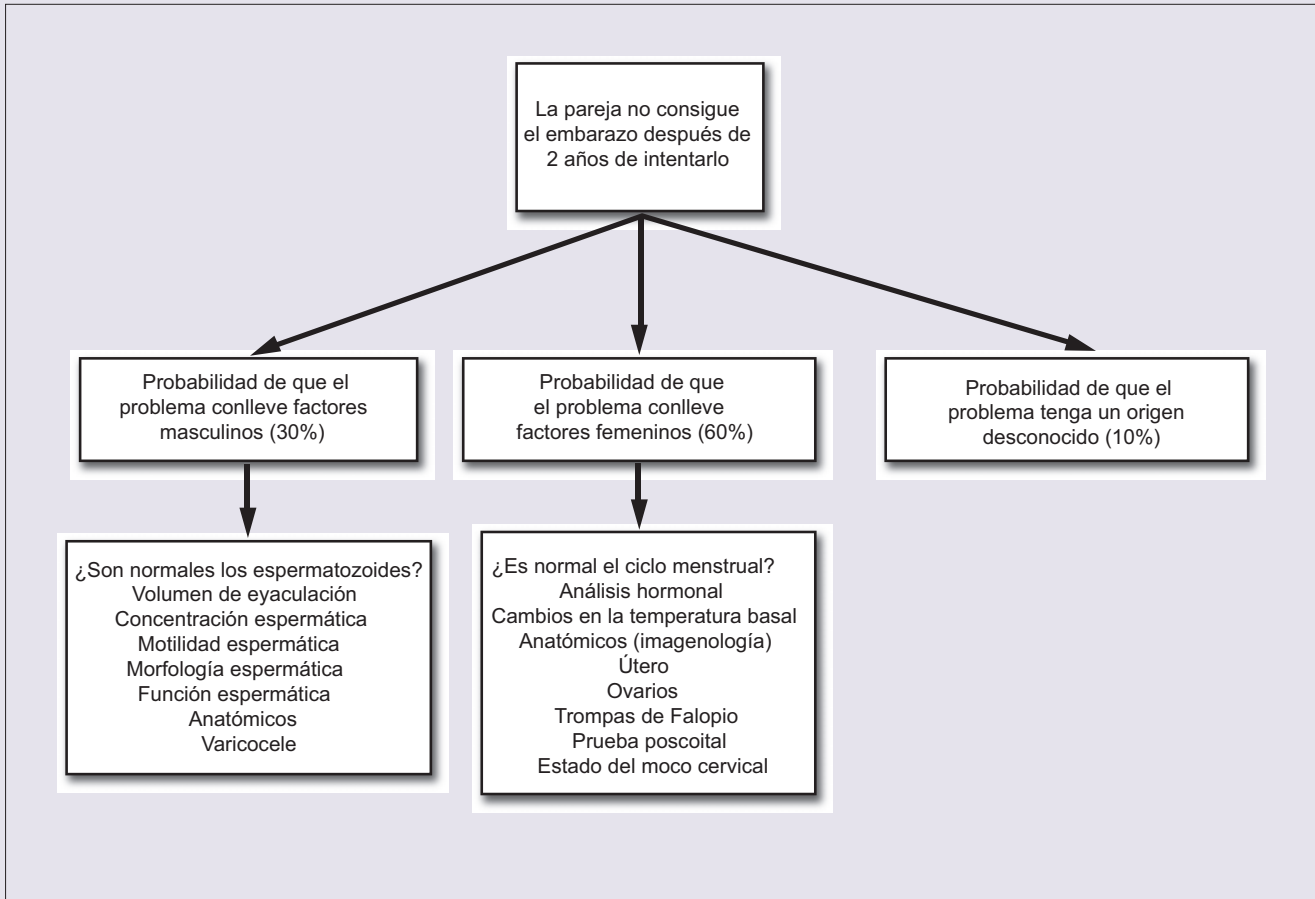


Figura X.1. Diagrama de flujo que muestra los procedimientos diagnósticos que pueden aplicarse para determinar la causa de la infertilidad.

Apéndice A Principios de física en fisiología

La física es una ciencia que busca entender la materia y la energía, las fuerzas y el movimiento, el calor y la luz, y otros procesos fundamentales que se observan en nuestro mundo. Las leyes e interrelaciones que se han descubierto se aplican no sólo a los objetos inanimados que nos rodean, sino a todos los sistemas vivientes. Diversas áreas de la fisiología no pueden entenderse bien sin un conocimiento elemental de la física. A continuación se analizan brevemente los principios básicos de la física que son importantes para entender la fisiología.

Mecánica

Leyes del movimiento

La **primera ley de movimiento de Newton** establece que un cuerpo sigue inmóvil o se mueve en línea recta con velocidad uniforme hasta que es presionado por una fuerza externa. La ley ayuda a definir la fuerza por sí misma (véase abajo). A esta ley también se le conoce como la **ley de la inercia**. Debido a la inercia, un cuerpo estacionado no puede empezar a moverse por sí mismo y un cuerpo en movimiento no puede detenerse por sí mismo.

La **segunda ley de movimiento de Newton** menciona que la aceleración o desaceleración de un cuerpo es directamente proporcional a la fuerza aplicada a éste y es inversamente proporcional a la masa del cuerpo. El producto de la masa y la aceleración de un cuerpo dan la fuerza que actúa sobre éste.

La **tercera ley de movimiento de Newton** establece que cada acción tiene una reacción igual y opuesta.

Las tres leyes de Newton, descritas primero en el siglo XVII, son la base de nuestro entendimiento de muchos fenómenos físicos y representan los fundamentos de gran parte de la física.

Fuerza

La fuerza es cualquier cosa que cambie o tienda a cambiar el movimiento uniforme de un cuerpo en una línea recta. Cuando se “empuja” o “jala” el sofá de la sala, se está aplicando una fuerza, y el sofá empezará a moverse; se acelerará. Hay diferentes tipos de fuerzas que pueden afectar el movimiento de los objetos. La fricción, el resultado de la interacción entre un objeto y la superficie en la cual se encuentra, actúa como una fuerza y altera el movimiento de los objetos que se mueven. La gravedad (véase abajo) es una fuerza, y los fenómenos eléctricos y magnéticos también actúan como fuerzas. Los enlaces químicos que mantienen unidas a las moléculas también son fuerzas.

La **fuerza gravitacional**, como la aplicable sobre la tierra, es un tipo especial de fuerza que tiene dos características destacables: 1) Siempre se dirige hacia el centro de la tierra y por ello define la vertical. 2) Es directamente proporcional a la masa del cuerpo. La aceleración producida por la fuerza gravitacional se conoce como **aceleración debida a la gravedad**. Un cuerpo pesado es empujado con una mayor fuerza gravitacional (según la ley de Newton de gravitación). Sin embargo, para una fuerza dada, un cuerpo pesado tiene menos aceleración (según segunda ley de movimiento de Newton). Por tanto, la aceleración debida a la gravedad no varía con la masa de un cuerpo y permanece absolutamente constante a 9.8 m/seg^2 . En otras palabras,

todos los objetos, sin importar su masa, caen a la misma velocidad. Esta aceleración debida a la gravedad, designada como g , es el peso de un objeto.

Bajo ciertas condiciones (viajar en un ascensor o en una montaña rusa), nos sentimos más pesados o livianos que lo habitual, debido a lo que se llama la **g aparente**, la cual se denomina G_z . Cualquier cambio en la G_z tiene importantes efectos sobre el gasto cardíaco y la presión arterial. La G_z difiere de la g sólo cuando el cuerpo es sujeto a otras fuerzas verticales aceleradoras, además de la fuerza gravitacional.

Fluidos

Un objeto sólido tiene una masa fija y una forma y volumen fijos. Los átomos o moléculas que constituyen un sólido no son libres para moverse mucho debido a fuerzas intramoleculares presentes. Un líquido (fluido) tiene una masa fija y un volumen constante, pero su forma está determinada por la forma de su contenedor. Las moléculas de un líquido tienen una mayor libertad para moverse uno a otro que la que tienen los sólidos. El agua, la cual obviamente contiene los líquidos corporales, es el líquido más común encontrado en la tierra.

Presión

La presión es la fuerza por unidad de área ejercida sobre una superficie. La presión de una columna de líquido (presión hidrostática) depende sólo de su altura vertical; ni el ancho de su columna ni su inclinación representan diferencia alguna a la presión ejercida (figura A-1A). Este concepto es importante para entender la medición de la presión venosa yugular y la manometría directa de la presión arterial. La dependencia de la presión del líquido sobre la altura de la columna de líquido también explica porqué la presión venosa es más elevada en las partes dependientes del cuerpo (por debajo del corazón) y porqué la presión atmosférica disminuye en altitudes elevadas. Su conocimiento ayuda a estimar la presión a distintas profundidades marítimas, lo cual es importante en el buceo de aguas profundas.

La presión del líquido con frecuencia se expresa en términos de la altura vertical de una columna líquida, debido a que la presión ejercida por una columna líquida está dada por **hpg**, en donde h es la altura de la columna de líquido y p es la densidad del líquido. El líquido de referencia habitualmente es el mercurio, pero puede ser agua, solución salina o incluso sangre, cualquiera es conveniente. La presión ejercida por 1 mm de columna de mercurio, 1 mm Hg, también se conoce como 1 torr. Debido a que el mercurio es 13.6 veces más denso que el agua, 1 torr equivale a 13.6 mm de presión de agua.

Incluso la presión atmosférica comúnmente se expresa en términos de la altura de una columna de mercurio que la compensaría. La presión ejercida por una atmósfera es 760 mm Hg, o 760 torr. **La presión registrada dentro del cuerpo habitualmente se referencia con la presión atmosférica.** Por ello, una presión arterial promedio de 100 mm Hg en realidad es 100 mm Hg + 760 mm Hg en términos absolutos. Este método de presiones específicas en el cuerpo explica lo que significa cuando se dice que la presión medida es de -7 mm Hg (o 763 mm Hg de presión absoluta).

El manómetro de mercurio (figura A-1B) por lo general se utiliza para medir la presión. Un extremo del manómetro se conecta al sistema al que se desea medir la presión. El

otro extremo del aparato se deja abierto a la atmósfera. La diferencia en la columna de mercurio en los dos extremos indica la presión del sistema en exceso de la presión atmosférica.

Determinantes del flujo

El líquido fluirá (se moverá) en un tubo si hay una diferencia en la presión entre los dos extremos del tubo. En un sistema cerrado, el líquido fluirá si hay una diferencia de presión entre dos puntos en el sistema. La diferencia de presión con frecuencia se llama gradiente de presión. El líquido fluye de la región con la presión más elevada a la de más baja presión. Desde luego, el flujo sólo puede ocurrir siempre y cuando el tubo (o sistema) sea permeable (abierto a lo largo de toda su longitud).

¿Qué determina la velocidad de flujo (expresada como volumen/unidad de tiempo)? Entre más grande sea el gradiente de presión mayor será el flujo. Sin embargo, en cada sistema hay una oposición a la ocurrencia del flujo, a la que habitualmente se le llama resistencia. Entre mayor sea la resistencia (con el gradiente de presión constante) menor será el flujo. Por tanto, se puede describir una ecuación para el flujo:

$$\text{Flujo} = \frac{P_1 - P_2}{R} \quad (\text{A.1})$$

Ésta es una representación matemática del modelo general de flujo.

Lo contrario al flujo de un líquido, o resistencia, es una propiedad del sistema, y se describe cuantitativamente por la ecuación de Poiseuille:

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4} \quad (\text{A.2})$$

En donde η es la viscosidad del líquido, L la longitud del vaso y r es el radio del vaso.

Esto nos indica que la longitud del vaso aumenta su resistencia al flujo elevado. De manera más significativa, nos indica que los cambios en el radio de un vaso darán como resultado un cambio muy grande en la resistencia, ya que r se eleva a la cuarta potencia.

Así, cuando la velocidad del flujo, la viscosidad del líquido y el radio del tubo permanecen constantes, la caída de la presión ($P_1 - P_2$) a lo largo del tubo es directamente proporcional a la longitud del tubo e inversamente proporcional al radio del tubo, como se muestra en las figuras A-2A y A-2B.

Tensión superficial

La tensión superficial es la propiedad de una superficie líquida, que hace que se comporte como una membrana extendida. Debido a la tensión superficial, una gota de

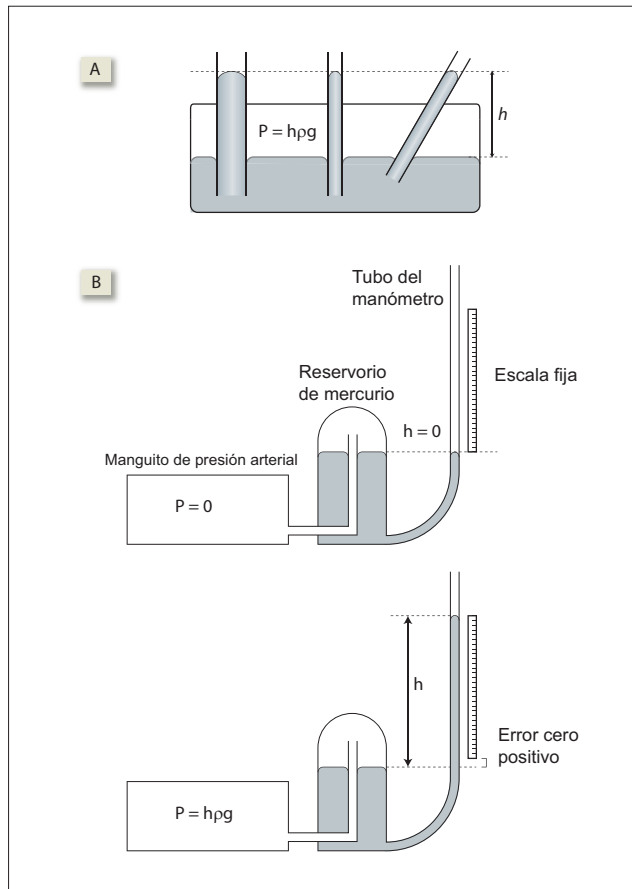


Figura A-1. A) La presión hidrostática en una columna de líquido depende sólo de la altura vertical de la columna. No se ve afectada por el diámetro de la columna o la inclinación del tubo. B) En el esfigmomanómetro se utiliza un manómetro de mercurio conectado a un manguito de goma. (Arriba) La presión del manguito es cero, y el nivel del mercurio en el reservorio y en el tubo del manómetro es igual. (Abajo) Conforme aumenta la presión en el manguito, el nivel del mercurio en el tubo se eleva, mientras que el nivel de mercurio en el reservorio descende. La diferencia, h , en los niveles de mercurio da la presión del manguito.

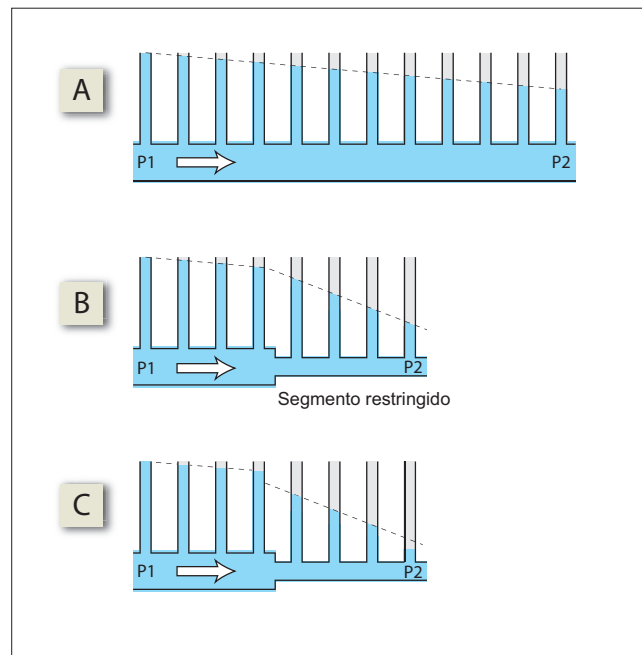


Figura A-2. Un tubo horizontal es equipado con manómetros espaciados de manera uniforme para medir la caída de presión. A) La presión cae uniformemente en su duración según la fórmula de Poiseuille-Hagen; conforme la duración aumenta, la resistencia aumenta, y la presión descende en forma proporcional. B) En un tubo pequeño, la resistencia aumenta y la presión cae más abruptamente con la distancia (el flujo y la velocidad de flujo están bajas). C) Si la velocidad del flujo es más elevada, la presión descende en el segmento estrecho, según el principio de Bernoulli.

líquido trata de minimizar su área de superficie. Por tanto, asume una forma esférica debido a que la relación superficie a volumen es mínima para una esfera. El hecho de que una burbuja no se colapse completamente se debe a que el aire que contiene le proporciona una presión distendida que equilibra con exactitud la presión de colapso de la capa líquida.

La **ley de Laplace** se relaciona con la tensión, T , en la pared de un cilindro o una esfera, la presión transmural, P , y el radio, R . Para una estructura cilíndrica como la de un vaso sanguíneo, la ley de Laplace se puede expresar de la siguiente forma:

$$T = P \times R \quad (\text{A.3})$$

Para una esfera, la ecuación es:

$$T = P \times R/2 \quad (\text{A.4})$$

Ambas ecuaciones A.3 y A.4 asumen que el grosor de la pared, w , es pequeño y puede ser omitido. Sin embargo, si éste no es el caso, si el grosor de la pared es del mismo orden de magnitud que el radio, entonces la aproximación no se mantiene. Las ecuaciones de Laplace entonces se vuelven así:

$$T = P \times R/w \quad (\text{A.5})$$

$$T = P \times R/2w \quad (\text{A.6})$$

La ley de Laplace ayuda a entender diversos fenómenos interesantes. 1) Explica cómo los capilares de paredes delgadas son capaces de resistir una presión interna de distensión de 25 mm Hg, la presión hidrostática capilar normal. Esto es posible debido a que los capilares tienen un radio muy pequeño, R . Por ello, la tensión, T , en sus paredes, la fuerza circunferencial que actúa para vencer a la pared, no excede a la fuerza mecánica de la pared. 2) La ley de Laplace también explica porqué el corazón dilatado tiene que trabajar más. Cuando el radio, R , aumenta, la tensión de la pared, T , debe elevarse, y es esta T la que determina la relación de consumo de oxígeno del corazón. 3) Según la ley de Laplace, entre menor sea la capacidad residual funcional de los pulmones, resulta más difícil su insuflación. 4) Debido a la ley de Laplace, entre más grande sea el llenado gástrico, menor será la presión que causa su vaciado. Obviamente, esto es benéfico para el proceso de la digestión. 5) La ley de Laplace explica porqué la reducción en la tensión del músculo detrusor evita que se eleve la presión intravesical incluso cuando la vejiga se llena a su mayor volumen.

Viscosidad

La viscosidad es la fricción de un fluido. Cuando el fluido se mueve a lo largo de un tubo, lo hace en forma de capas múltiples, o láminas, que se deslizan una sobre otra, moviéndose a distintas velocidades debido a la fricción entre las capas y entre el líquido y la pared del tubo. Las láminas en la mitad del vaso sanguíneo se mueven más rápido; la más cer-

cana a la pared del vaso no se mueve. Por ello, hay un gradiente de velocidad de la lámina, al cual se le llama **velocidad de cizallamiento**.

Un líquido newtoniano es aquel en el cual la viscosidad es independiente de la velocidad de cizallamiento. La sangre no es un líquido newtoniano, aunque con frecuencia es posible que se ignore esto al analizar muchos fenómenos fisiológicos.

Al igual que la fricción afecta la velocidad de un objeto en movimiento sobre una superficie, la viscosidad afecta la velocidad de flujo de un líquido. En un tubo largo y estrecho, de radio uniforme, la relación de la velocidad de flujo (Q) con el gradiente de presión ($P_1 - P_2$), esto es, la diferencia de presión entre los dos extremos del tubo, la viscosidad del líquido (η), el radio del tubo (R) y la longitud del tubo (L), están dados por la **fórmula de Poiseuille-Hagen**.

$$Q = (P_1 - P_2) \times \frac{\pi}{8} \times \frac{1}{\eta} \times \frac{r^4}{L} \quad (\text{A.7})$$

Esta interrelación es importante para entender la hemodinámica. Debido a que la resistencia varía inversamente con la cuarta potencia del radio, aun pequeños cambios en el diámetro del vaso causan grandes variaciones en el flujo de líquido que pasa a través de él, lo cual permite una regulación eficaz del flujo sanguíneo a través de los lechos vasculares. La relevancia de la fórmula de Poiseuille-Hagen se ejemplifica por las diferencias del flujo sanguíneo en la corteza renal y en la médula renal, en donde la viscosidad sanguínea, longitud capilar y diámetro capilar juegan un papel para determinar la distribución del flujo presente.

La misma interrelación que describe al flujo sanguíneo en la circulación también describe el flujo de aire en las vías respiratorias pulmonares.

Flujo turbulento frente a flujo laminar

A bajas velocidades de flujo (distancia/unidad de tiempo), un líquido newtoniano tiene un patrón de flujo racionalizado o laminar. Hay un poco de disipación de energía en el flujo laminar y tal flujo es poco activo. Sin embargo, a altas velocidades, el flujo del líquido se hace turbulento y no permanece racionalizado. La posibilidad de turbulencia está relacionada con el diámetro del vaso y la viscosidad de la sangre. Esta posibilidad se expresa con el **número de Reynolds**.

$$Re = \frac{\rho DV}{\eta} \quad (\text{A.8})$$

En donde Re es el número de Reynolds, ρ es la densidad del líquido, D es el diámetro del tubo (en cm), V es la velocidad del flujo (en cm/seg) y η es la viscosidad del líquido (en equilibrio). Entre más alto sea el valor de Re , mayor será la probabilidad de turbulencia. Cuando $Re < 2\,000$, el flujo por lo general no es turbulento, mientras que si $Re > 3\,000$, por lo general se presenta turbulencia.

Cuando el flujo es turbulento, hay disipación de energía y algo de esta pérdida de energía se presenta como un sonido audible. Por ello, el flujo turbulento de la sangre es causal de soplos cardíacos (presentes cuando hay ciertas pato-

logías en el sistema cardiovascular) y de los ruidos de Korotkoff, los cuales se utilizan para medir la presión arterial con un esfigmomanómetro.

Principio de Bernoulli

Cuando el flujo de un líquido a través de un tubo es constante, la energía total del líquido –la suma de su energía cinética y la energía de presión– permanece constante. A esto se le conoce como el **principio de Bernoulli**, y ayuda a comprender varios fenómenos hemodinámicos importantes. Por ejemplo, explica porqué la presión del líquido es baja en un vaso sanguíneo en sitios en los que su radio es menor (figura A-2C); aquí, la velocidad del flujo aumenta y por tanto hay más de la energía total como energía cinética, y menos como energía de presión. También explica el efecto de succión del flujo sanguíneo venoso sobre el conducto torácico que termina en las venas (véase figura 36-6).

El hecho de que tanto la fórmula de Poiseuille-Hagen como el principio de Bernoulli describan el efecto del diámetro del tubo sobre la presión del líquido no debe ser motivo de confusión. Las dos fórmulas manejan distintos aspectos de la energía del fluido. La fórmula de Poiseuille-Hagen trata la conversión de la presión del líquido en calor y la pérdida resultante de presión del líquido conforme el líquido fluye a través de un largo tubo de diámetro uniforme. No maneja otras formas de energía del líquido, como la energía cinética.

Trabajo y energía

El **trabajo** se realiza cuando el punto en el cual se aplica una fuerza (F) se mueve a través de cierta distancia (D).

$$\text{Trabajo realizado (W)} = F \times D \quad (\text{A.9})$$

Expresándolo en forma matemática,

La **energía** es la capacidad para hacer un trabajo y la unidad de energía es la misma que la del trabajo, el julio. A la energía que se relaciona con el movimiento se le llama **energía cinética** (KE) y está dada por la fórmula:

$$KE = \frac{1}{2} mv^2 \quad (\text{A.10})$$

en donde m es la masa del cuerpo y v es su velocidad. La cantidad de energía cinética que un cuerpo puede ganar al ser sujeto al efecto de la gravedad ofrece una medida de su

$$PE = mgh \quad (\text{A.11})$$

energía potencial (PE) y está dado por la fórmula:

en donde m es la masa del cuerpo, g es la aceleración debida a la gravedad y h es la altura de la cual puede caer el cuerpo.

Cuando el trabajo es realizado por un cuerpo que gasta su propia energía, se dice que es positivo. Por ejemplo, un cuerpo que cae desde cierta altura gasta su propia energía; por tanto, el trabajo hecho **por el cuerpo** es positivo. En sen-

tido inverso, un cuerpo que es levantado contra la gravedad gana en potencial de energía; por tanto, el trabajo hecho **sobre el cuerpo** es negativo.

Cuando un fluido (líquido o gaseoso) es comprimido aplicando presión, P , el fluido gana en energía, la cual al menos parcialmente se encuentra en forma de calor. El trabajo hecho sobre el fluido es por tanto negativo y está dado por;

$$\text{Trabajo realizado (W)} = - \Delta P \times \Delta V \quad (\text{A.12})$$

en donde ΔV es la pequeña disminución en volumen a través de la cual ha sido comprimido. En contraste, para expandirse contra una presión obligada, el fluido debe gastar energía; por tanto, pierde energía. El trabajo hecho **por** el fluido es entonces positivo y está dado por:

$$\text{Trabajo realizado (W)} = + \Delta P \times \Delta V \quad (\text{A.13})$$

Estos conceptos nos ayudan a comprender porqué el trabajo hecho por los pulmones o el corazón está dado por el área circunscrita en su curva presión-volumen.

En el caso de los pulmones, su trabajo es negativo durante la inspiración, debido a que estos órganos no gastan energía alguna; en lugar de ello, son inflados por los músculos inspiratorios. Durante la inspiración, los pulmones ganan en energía elástica por retroceso. Esta energía por retroceso almacenada en los pulmones es consumida durante la espiración, conforme los pulmones se desinflan. Por lo tanto, el trabajo realizado por los pulmones durante la espiración es positivo. El trabajo hecho sobre y por los pulmones durante la inspiración y la espiración se muestra gráficamente en la figura A-3A. Cuando el trabajo hecho durante la inspiración y espiración se añaden, queda una pequeña cantidad de trabajo negativo hecho, que es representada por el área encerrada dentro de la **curva presión-volumen**. El trabajo negativo significa que al final de un ciclo respiratorio, el trabajo se ha realizado en los pulmones **por** los músculos respiratorios que han consumido su energía. Los pulmones no gastan su propia energía; en lugar de ello, ganan cierta energía. Esta energía es la energía de calor que se genera por fuerzas de fricción (viscosas) en el interior de los pulmones.

De la misma forma, el área dentro de la curva presión-volumen ventricular del ciclo cardiaco, da el trabajo positivo hecho **por** el ventrículo en la superación de la resistencia viscosa del flujo sanguíneo (figura A-3B).

Calor y temperatura

Los conceptos de calor y temperatura se refieren al movimiento de átomos o moléculas que constituyen un objeto. La **temperatura** es una medida de la velocidad promedio de las partículas en movimiento y por tanto su energía cinética promedio; entre más alta sea la temperatura de un objeto mayor será su velocidad promedio. Por ello, la temperatura está relacionada a la energía térmica contenida en un objeto en virtud de este movimiento constante de átomos y

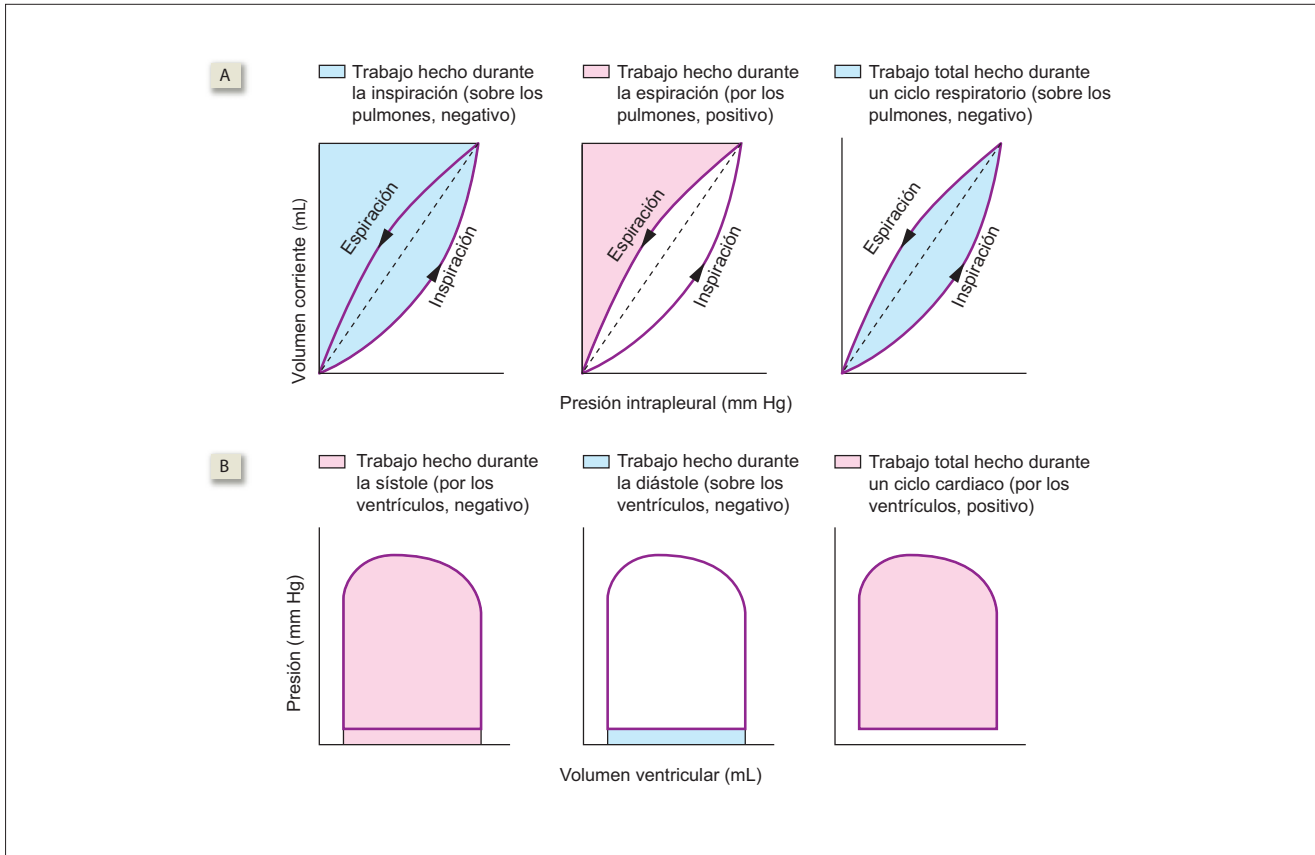


Figura A-3. A) Trabajo realizado sobre los pulmones durante la respiración. B) Trabajo realizado por el ventrículo durante un ciclo cardíaco.

moléculas. **Calor** es la energía térmica que es transferida de un sistema a otro, cuando hay una diferencia en temperatura (un gradiente de temperatura) entre dos localizaciones u objetos (figura A-4A).

En la naturaleza, el calor siempre fluye de una temperatura mayor a una menor. Cuando las temperaturas de dos cuerpos son iguales, no ocurre transferencia de calor entre ellos. Cuando ocurre la **conducción**, la transferencia de calor ocurre a través de un medio cuyas moléculas no se mueven libremente. Por ello, cuando sostenemos una barra de hierro en el fuego, los átomos del hierro vibran y transfieren el calor del fuego a la mano a través de la barra. Sin

embargo, los átomos de hierro no se mueven de sus lugares fijos. Cuando ocurre la **convección**, las moléculas del medio en realidad transfieren calor al moverse, llevando el calor con ellas. Un radiador casero es un ejemplo de calor por convección; el aire por arriba del radiador es calentado y se expande y enfría, el aire más denso lo reemplaza hasta que también se calienta. No se requiere un medio para la transferencia de calor cuando se lleva a cabo por **radiación**. Es a través de la radiación que el calor del sol viaja por el espacio. La transferencia de calor ocurre a través de todos los modos posibles. Si hay un medio presente y las moléculas están libres para moverse, el calor viajará por medio de con-

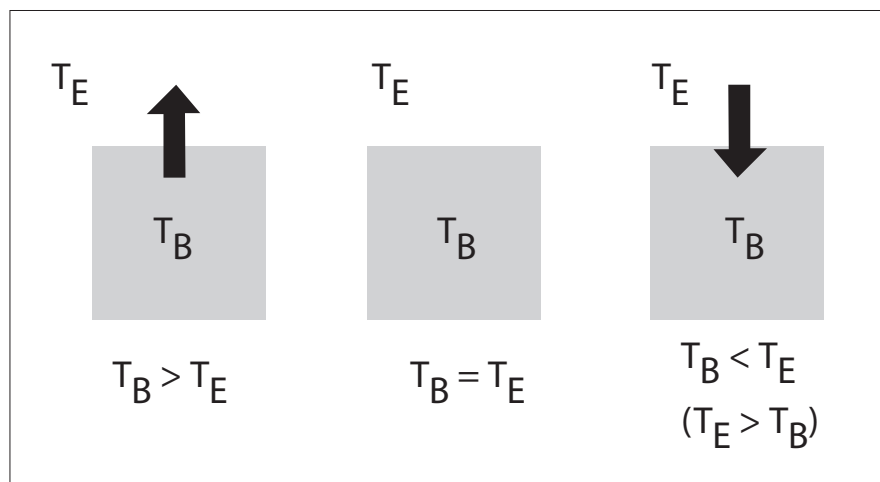


Figura A-4. Cuando hay una diferencia en temperatura entre dos objetos, habrá un flujo de calor del objeto más caliente al más frío.

vección. Si las moléculas no pueden moverse, el calor viajará por conducción. Independientemente de si hay o no un medio, cierto calor siempre viajará por radiación.

El conocimiento de los modos de transferencia de calor es importante para entender la termorregulación corporal y explicar las respuestas conductuales a los cambios en la temperatura ambiental. Por ejemplo, es por medio de la convección que la sangre circulante mantiene una temperatura uniforme en todo el organismo. El cuerpo se enfría por medio de la evaporación del sudor. Se busca la sombra debido a que se corta la radiación directa del sol, aunque aún se puede sentir el calor por convección del aire caliente o el calor conductivo del suelo en el que se está. En el invierno se usa ropa oscura, de textura gruesa, debido a que las superficies oscuras absorben el calor radiado. En el verano se usa ropa de colores encendidos porque reflejan y rechazan el calor por radiación. En época de frío, la ropa gruesa de lana que atrapa el aire dentro, reduce las pérdidas conductivas y convectivas de calor del cuerpo. En la pruebas de estimulación calórica se emplean corrientes convectivas para analizar las funciones vestibulares.

Electricidad

Carga eléctrica | Los átomos están hechos de protones, neutrones y electrones. Un protón tiene una unidad de carga positiva, un electrón tiene una unidad de carga negativa y los neutrones no tienen carga alguna. Un cuerpo que contiene igual número de protones y electrones es electrostáticamente neutro. Cuando el número de electrones en un cuerpo excede el número de protones dentro de él, desarrolla una carga negativa. En sentido inverso, desarrolla una carga positiva cuando el número de electrones es menor que el número de protones dentro de él. La unidad de carga SI (Sistema Internacional de unidades) es el **culombio**, que equivale a la carga de 6.242×10^{18} electrones.

Corriente | Al flujo de partículas cargadas se le llama corriente eléctrica. La unidad SI de corriente es el **amperio**. Un flujo de 1 culombio de carga cada segundo es 1 amperio de corriente.

Potencial | El potencial eléctrico de un cuerpo es el trabajo realizado cuando una carga de +1 culombio se acerca al cuerpo desde el infinito, bajo el efecto de la fuerza de atracción o rechazo que existe entre el cuerpo y las cargas. Si el trabajo realizado es de 1 julio, el potencial del cuerpo es de 1 **voltio**, el cual es la unidad SI de potencial. Dos cuerpos cargados tienen una diferencia de potencial de 1 voltio si se realiza un trabajo de 1 julio al mover una carga de +1 culombio desde un cuerpo a otro.

Resistencia | La resistencia de un conductor se determina por la corriente que permite pasar a través de él, cuando se le aplica una diferencia de potencial: para una diferencia de potencial determinada, a través de un conductor, la corriente que fluye a través del conductor es inversamente proporcional a su resistencia. A esto se le conoce como la **ley de Ohm**. Si la corriente es de 1 amperio cuando la diferencia de potencial es de 1 voltio, se dice que la resistencia es de 1 ohmio, el cual es la unidad SI de resistencia. La conductancia es el recíproco de resistencia y su unidad SI es el mho.

$$\text{Voltaje} = \text{Corriente} \times \text{resistencia} \quad (\text{A.14})$$

Una derivación importante de la ley de Ohm es que cuando las resistencias (R_1, R_2, R_3, \dots) son añadidas en serie (figura A-5A), la resistencia (R) total está dada por

$$R_T = R_1 + R_2 + R_3 \dots \quad (\text{A.15})$$

Cuando R_1, R_2 y R_3 están conectadas en paralelo (figura A-5B), la resistencia total está dada por la fórmula:

$$1/R_T = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3 \dots \quad (\text{A.16})$$

La resistencia de un conductor varía directamente con su longitud e inversamente con su área de sección transversal. Este principio es importante para entender la conducción nerviosa y explicar porqué la velocidad de conducción nerviosa aumenta con el diámetro del axón.

Es útil observar que la ecuación que describe el flujo de un fluido como una función del gradiente de presión que está presente y la resistencia al flujo es análogo a la ecuación que describe el flujo de cargas, la corriente eléctrica. Esto es, desde luego, una reexpresión del modelo general de flujo.

Capacitancia | El potencial de un cuerpo es directamente proporcional a la cantidad de carga que contiene. Entre mayor sea la cantidad de carga que contenga el cuerpo, más grande será su potencial. Sin embargo, el grado al cual el potencial se eleva cuando se le imparte una cantidad determinada de carga al cuerpo, difiere de manera individual. Se dice que un cuerpo que puede aguantar una gran cantidad de carga sin elevar mucho su potencial tiene una elevada capacitancia. Desde el punto de vista matemático:

$$\text{Capacitancia} = \frac{\text{Carga}}{\text{Potencial}} \quad (\text{A.17})$$

Los cuerpos grandes tienen una capacitancia más elevada; por tanto, la tierra tiene una capacitancia que puede de manera habitual considerarse como infinita. Por ello, el potencial de la tierra (puesta a tierra) permanece sin cambios sin importar cuanta carga le penetre. Este potencial de tierra estable se asume que es de cero y sirve como una referencia adecuada para todas las medidas eléctricas. Por la misma razón, cualquier cuerpo cargado, cuando se pone a

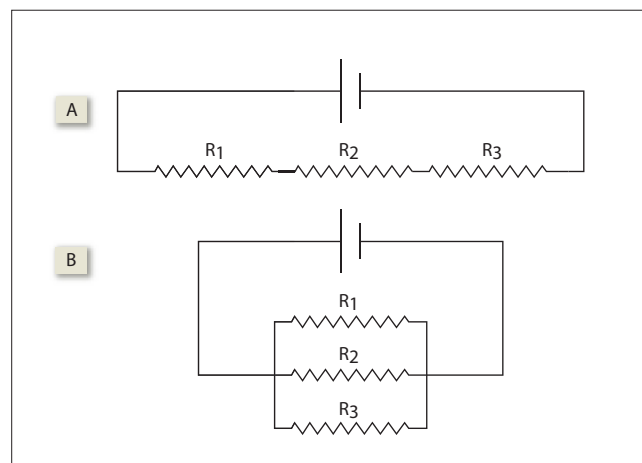


Figura A-5. Resistencias en serie **A**) suma ($R_T = R_1 + R_2 + R_3$); para resistencias en paralelo **B**), la resistencia total es menor que cualquier resistencia sola ($1/R_T = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3$).

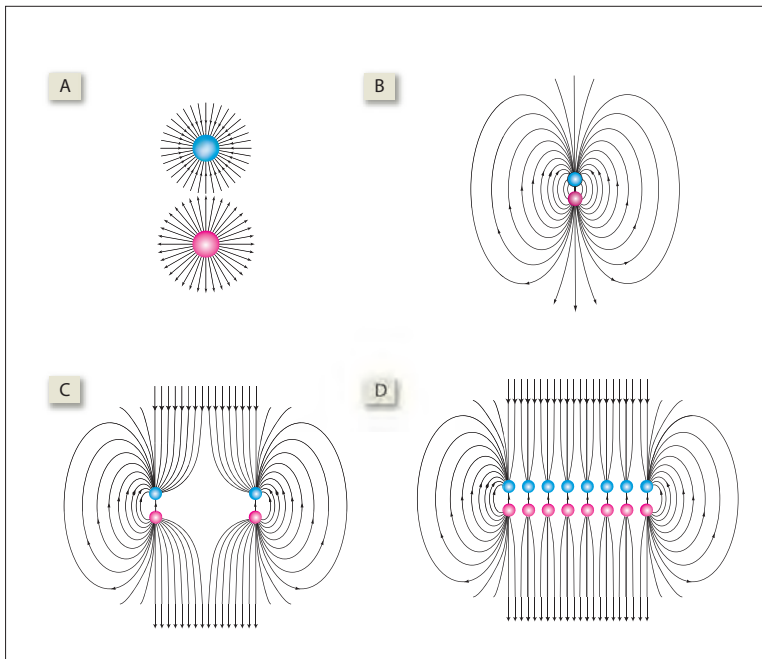


Figura A-6. A) El campo eléctrico de una carga positiva (rojo) y una carga negativa (azul). Cada línea es un vector que representa la fuerza y dirección de la fuerza repelente o atrayente ejercida sobre una carga de + 1 culombio. B) Líneas de fuerza alrededor de un dipolo. C) Líneas de fuerza cuando dos dipolos se colocan lado a lado. D) Cuando varios dipolos son alineados, el flujo de corriente a lo largo del eje de los dipolos se suma y se registra en un electrodo distante.

tierra, deja toda su carga a la tierra y su potencial se convierte en cero.

A un dispositivo que pueda almacenar gran cantidad de carga se le llama **condensador**. Un condensador puede almacenar gran cantidad de carga y su potencial permanece bajo. Por otro lado, un cuerpo con una baja capacitancia desarrolla un potencial elevado cuando es cargado. A potenciales elevados la carga tiende a “escaparse”; por tanto, un cuerpo con poca capacitancia no puede sostener mucha carga. Un condensador puede fabricarse intercalando una capa delgada dieléctrica (material no conductor) entre dos placas de metal paralelas. A este dispositivo se le llama **condensador de placas paralelas**. Cuando una diferencia de potencial se aplica a las placas, queda almacenada gran cantidad de carga en ellas. La membrana nerviosa se comporta como una dieléctrica, y cuando sus superficies son cubiertas con iones de cargas opuestas, actúa como un condensador de placas paralelas (véase figura 10-1). La capacitancia de membrana es un determinante importante de la excitabilidad de la membrana y la velocidad de conducción de las membranas nerviosas.

Campo eléctrico de los dipolos

El **campo eléctrico** se refiere al área de influencia de una carga eléctrica (o cargas). El campo eléctrico de una partícula cargada simple se describe en la figura A-6A. Cada vector en el diagrama representa la dirección y fuerza con las cuales una carga positiva de 1 culombio se mueve (o tiende a moverse) bajo el efecto del campo eléctrico. Si se aplica un campo eléctrico a un medio que contenga partículas con cargas móviles, las partículas cargadas empiezan a moverse a lo largo de las líneas del campo eléctrico, lo que produce el flujo de una corriente eléctrica. Esto sucede en el líquido corporal, en donde el campo eléctrico está representado por el corazón.

Un **dipolo** es un par de cargas opuestas que coexisten estrechamente. El campo eléctrico establecido por un dipo-

lo es más complejo. Cada dipolo resulta en el flujo de corriente entre las cargas opuestas a lo largo de múltiples vías, como se muestra en la figura A-6B. Aunque la corriente convencional fluye de la carga positiva a la negativa, en un electrodo de medición colocado a una distancia, la corriente parece fluir a lo largo de un vector dirigido de una carga negativa a una positiva.

Múltiples dipolos localizados a lo largo de una línea dan como resultado un gran corriente. Cada dipolo genera un gran campo a su alrededor, como se muestra en las figuras A-6C y A-6D. Sólo corrientes que viajan rectas a lo largo del eje del dipolo se suman y fortalecen lo suficiente para ser captados por un electrodo de medición distante. El conocimiento de los dipolos y sus campos es esencial para entender la electrocardiografía y electroencefalografía.

Apéndice B Principios de química en fisiología

La química es otra ciencia física que está relacionada con la estructura y las propiedades de la materia y la energía a nivel molecular (átomos en combinaciones) y con las interacciones, reacciones químicas y las relaciones entre ellas. La química trata de entender los muchos fenómenos que ocurren en el mundo que nos rodea. La química describe y explica fenómenos que encontramos cuando tratamos de entender algunos de los fenómenos en nuestros cuerpos. Aquí se revisarán algunos conceptos importantes de la química que nos ayudarán a entender la fisiología.

Gases

Los gases son una forma de materia en que los átomos o moléculas constituyentes se mueven con libertad y al azar. La distancia promedio entre partículas es grande; por tanto, la densidad es baja. Los gases llenan el contenedor y se pueden comprimir. Las leyes que describen las conductas de los gases tienen importantes aplicaciones para entender la fisiología del aparato respiratorio.

Ley de gases universal

El volumen de un gas (V) es directamente proporcional a la temperatura absoluta (T) del gas (ley de Charles) e inversamente proporcional a la presión (P) aplicada sobre él (ley de Boyle). El volumen también es directamente proporcional a n , el número de moles de un gas que están presentes (ley de Avogadro). Estas tres relaciones pueden combinarse para obtener la ley ideal de los gases. En términos matemáticos:

$$PV = nRT \quad (\text{B.1})$$

donde R es la constante de proporcionalidad y se le denomina la constante universal de gas.

La variabilidad en el volumen de gas con la temperatura y la presión hace imperativo expresar todos los volúmenes de gas a temperaturas y presiones estándar (STP). La temperatura estándar es 0°C (273 Kelvin) y la **presión estándar** es 1 atmósfera (760 mm Hg).

En fisiología, los volúmenes de gas a menudo se expresan a la temperatura corporal 37°C y 1 atmósfera de presión (PTC = presión de temperatura corporal).

Ley de Dalton de presión parcial

Cuando dos o más gases se mezclan, la presión total ejercida por la mezcla es igual a la suma de las presiones ejercidas por los gases que la componen cuando ocupan el mismo volumen.

Asuma que tiene 500 mL de oxígeno (O_2) y 500 mL de nitrógeno (N_2) en tanques separados (figura B-1) con una temperatura de 0°C cada uno y una presión inicial de 760 mm Hg . La válvula que separa a los tanques está abierta y los gases se mezclan. Esto crea una mezcla de gas con un volumen de 1 L . ¿Cuál será la presión final ejercida por la mezcla? Debido a que el volumen final de la mezcla gaseosa es de 1 L , cada uno de los gases ocupará el volumen de 1

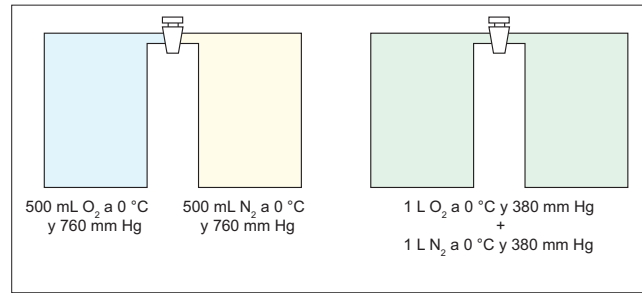


Figura B-1. Ejemplo de la ley de Dalton de presiones parciales.

L disponible. De acuerdo con la Ley de Boyle, la presión de cada gas caerá a 380 mm Hg . Por último de acuerdo con la ley de Dalton de presión parcial, la presión de la mezcla será de $380 + 380 = 760\text{ mm Hg}$.

En el ejemplo anterior, la presión de 380 mm Hg se denomina **presión parcial** de cada uno de los gases constituyentes. Esto se calcula mediante la fórmula:

$$P_{\text{gas}} = P_{\text{total}} \times \% \text{ de gas en la mezcla} \quad (\text{B.2})$$

Por ejemplo, el aire atmosférico contiene 21% de O_2 . Por tanto, la presión parcial de oxígeno en aire atmosférico será de $760 \times 21\% = 160\text{ mm Hg}$.

La presión parcial de un gas disuelto en un líquido es igual a la presión parcial del gas en una mezcla gaseosa, que está en equilibrio con el líquido. En otras palabras, no hay un flujo neto de gas entre las fases de líquido y gas porque el "gradiente de concentración" es cero.

Presión parcial del vapor de agua

Cuando el vapor de agua satura un gas o una mezcla de gas, ejerce una presión adicional de 47 mm Hg a 37°C . Esta presión se conoce como **presión de vapor saturado** o bien **tensión acuosa**. Cuando el aire está saturado con vapor de agua, la concentración de todos los demás gases constituyentes disminuye. Sin embargo, la composición porcentual de una mezcla de gas siempre se expresa, asumiendo que no haya humedad. Por ejemplo, cuando se dice que el O_2 constituye 21% del aire atmosférico, en realidad se quiere decir 21% del aire atmosférico "seco". Si el aire está saturado con vapor de agua, la presión del vapor saturado tiene que deducirse de la presión atmosférica antes de calcular la presión parcial de los gases constituyentes de forma individual. Por ejemplo, la presión parcial de O_2 (P_{O_2}) en el aire atmosférico humedecido (a 37°C) es $(760 - 47) \times 21\% = 150\text{ mm Hg}$.

En fisiología, es una práctica frecuente registrar el volumen de gases saturados con vapor de agua a una temperatura corporal y una presión atmosférica. Los volúmenes que se registran así se denominan PTCS (S para saturada).

Soluciones

Una solución es una mezcla uniforme de dos sustancias diferentes, ya sea sólidos en un líquido o un sólido en otro sólido. Sólo se tratará de soluciones que están compuestas de sustancias (solutos) disueltas en agua (el solvente). La célula está llena de una solución acuosa y el espacio entre las células está lleno de una solución acuosa diferente.

Descripción de las concentraciones de solutos

Cuando alguna sustancia se disuelve en agua, la solución resultante tiene una concentración, que es simplemente la cantidad de sustancia por volumen de solución:

$$\text{Concentración} = \text{cantidad/volumen} \quad (\text{B.3})$$

Se puede especificar la concentración de muchas formas, pero todas se relacionan con la idea de un "mol" de sustancia. Un mol es el nombre que se aplica a 6.023×10^{23} átomos o moléculas de una sustancia. El peso de un mol de átomos o moléculas de cualquier elemento o compuesto es exactamente igual al peso molecular o atómico del elemento o compuesto expresado en gramos (g). Por ejemplo, el peso molecular del cloruro de sodio (NaCl) es 58.5 (Na = 23 y Cl = 35.5). Por tanto, 6.023×10^{23} moléculas (es decir, 1 mol) de NaCl pesa exactamente 58.5 g. Así, 1 mol de NaCl en 1 L de agua resulta en una solución con una concentración de 1 mol/L (o 1 000 mmol/L).

También se puede especificar una solución de iones por el número de cargas que están presentes por unidad de volumen. Si 1 mol de NaCl se disuelve en agua, habrá 1 equivalente (1 000 mEq) de cargas positivas y 1 equivalente de cargas negativas en solución. Si el ion tiene una carga de 2+ (como el calcio), entonces habría 2 equivalentes de carga positiva en solución.

En fisiología, todas las soluciones son soluciones acuosas, con el agua como el solvente.

Difusión de solutos

Difusión simple | Si hay dos soluciones de concentraciones de soluto diferentes separadas por una membrana que es permeable al soluto, los solutos se difunden de una concentración mayor a una menor. Esto se debe a que las moléculas en solución, debido a su movimiento constante al azar, tienen mayores probabilidades de moverse de una región de alta concentración a una región de baja concentración que a la inversa. Así, hay un flujo neto de alta a baja concentración hasta que la concentración es igual en todos lados. Entre mayor sea la concentración de una sustancia en solución, mayor es el flujo de soluto que ocurre. Así, aunque los solutos en ambas soluciones se difunden cada vez a mayor distancia, hay un flujo neto de solutos de una concentración mayor a una menor. La magnitud de esta tendencia de difusión (el flujo, J) de una región a otra es directamente proporcional al área transversa a través de la cual tiene lugar la difusión y el gradiente de concentración, que es la diferencia en concentración de la sustancia que se difunde dividida por el espesor de la división (**ley de Fick de difusión**). Así,

$$J = -DA \frac{\Delta C}{\Delta X} \quad (\text{B.4})$$

donde J es la velocidad neta de difusión, D es el coeficiente de difusión, A es el área de partición que separa las dos soluciones, y $\Delta C/\Delta X$ es el gradiente de concentración (es decir, la velocidad de cambio de concentración con distancia). El signo de menos es un signo de convención que indica la dirección de la difusión. Cuando los solutos se difunden de una concentración mayor a una menor, $\Delta C/\Delta x$ es negativo y por tanto multiplicarlo por $-DA$ resulta en un valor positivo.

Potencial de Nernst | Cuando dos soluciones iónicas, A y B, de diferentes concentraciones (C_A y C_B) están separadas por una membrana permeable, los iones tienden a difundirse a través de su gradiente de concentración. Debido a que los iones son partículas cargadas, su difusión puede detenerse por un potencial eléctrico apropiado (E) aplicado a través de la membrana. La magnitud y la polaridad del potencial que debe aplicarse al lado A de la membrana para detener la difusión de iones (E_A) se determina mediante la **ecuación de Nernst**:

$$E_A = \frac{61}{Z} \log \frac{[C_B]}{[C_A]} \quad (\text{B.5})$$

donde z es la valencia del ion. Esta ecuación también puede escribirse como:

$$E_A = \frac{-61}{Z} \log \frac{[C_A]}{[C_B]} \quad (\text{B.6})$$

En el ejemplo que se ilustra en la figura B-2, con un gradiente de concentración de potasio (K^+) en el lado A (150 mEq/L) y el lado B (5 mEq/L), la ecuación de Nernst proporciona un valor de -90 milivoltios (mV) a través de la membrana. Este potencial se conoce como **potencial de Nernst** para K^+ (E_K).

$$E_K = \frac{-61}{+1} \log \frac{150}{5}$$

Tiene **dos** implicaciones. 1) Significa que -90 mV aplicados al lado A prevendrán cualquier difusión al exterior de K^+ . 2) También significa que si las concentraciones de K^+ son iguales a ambos lados de la membrana una diferencia potencial de -90 mV aplicada a la membrana resultará en la misma razón de concentración iónica de 30 (es decir, $150 \div 5$) a través de la membrana.

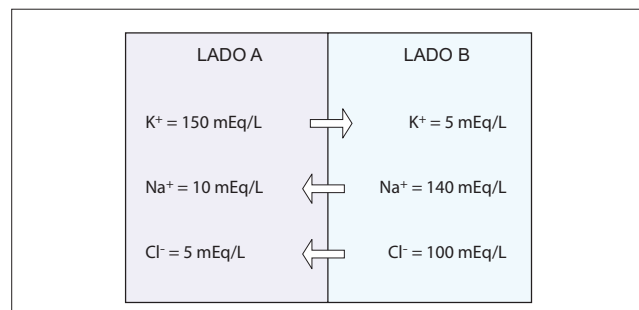


Figura B-2. Distribución iónica en dos compartimentos para ilustrar los principios del potencial de Nernst.

De manera similar, la difusión de Na^+ se puede prevenir mediante un potencial de +70 mV (E_{Na}) aplicado al lado A, y la difusión de Cl^- (E_{Cl}) se puede prevenir al aplicar un potencial de -80 mV al lado A porque

$$E_{\text{Na}} = \frac{-61}{+1} \log \frac{10}{140}$$

$$E_{\text{Cl}} = \frac{-61}{-1} \log \frac{5}{100}$$

Así, cada ion distribuido de forma asimétrica a través de la membrana tiene su propio potencial de Nernst (E) que prevendrá su difusión. En otras palabras, el potencial de Nernst de un ion proporciona el equivalente eléctrico de su energía de difusión.

Equilibrio de Gibbs-Donnan | Si dos compartimentos están separados por una membrana semipermeable, y uno de los compartimentos contiene iones difusibles (Na^+ y cloro $[\text{Cl}^-]$), los iones se distribuirán a sí mismos sin demora de igual forma en ambos compartimentos (figura B-3A). Sin embargo, uno de los compartimentos (compartimento A) contiene iones impermeables, el equilibrio típico (con un número igual de iones a ambos lados de la membrana) según se observa en la difusión simple no ocurrirá. En su lugar, un tipo diferente de equilibrio, denominado **equilibrio de Gibbs-donnan** (figura 3-B) tendrá lugar y dos condiciones deben satisfacerse: 1) ambos compartimentos deben ser electroneutros y 2) el producto de iones **difusibles** (aniones y cationes) debe ser igual en ambos compartimentos. La solución se muestra en el cuadro B-1.

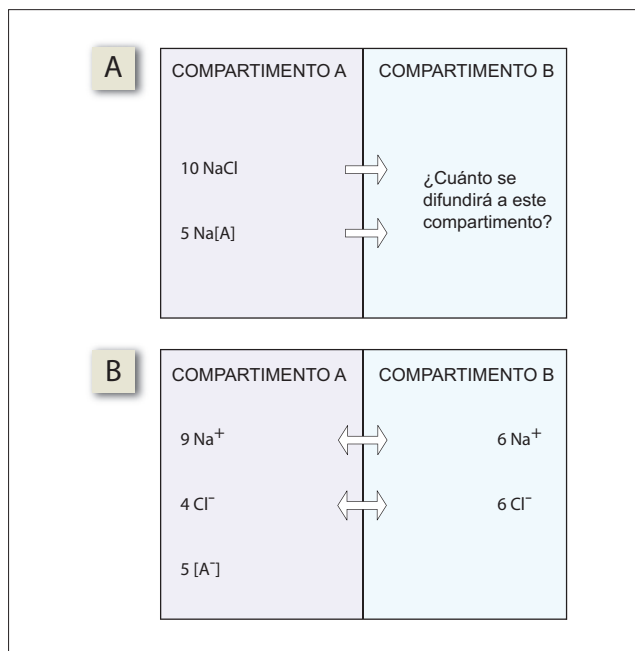


Figura B-3. Distribución iónica en dos compartimentos para ilustrar los principios de equilibrio de Gibbs-Donnan. A denota un anión impermeable (ion con carga negativa). **A)** El estado inicial; sodio (Na^+) y cloro (Cl^-) se difunden del compartimento A al compartimento B en sentido descendente de sus gradientes de concentración. **B)** El estado de equilibrio; no hay difusión neta de Na^+ y Cl^- entre los compartimentos. Sin embargo, nótese que las concentraciones de Na^+ y Cl^- no son iguales en los dos compartimentos.

Cuadro B-1. Distribución iónica en el equilibrio de Gibbs-Donnan (figura B-3)

	Dentro	Fuera
Total carga +	9 (Na^+)	6 (Na^+)
Total carga -	9 (4 Cl^- + 5 A ⁻)	6 (Cl^-)
Producto de iones difusibles	36 (9 Na^+ × 4 Cl^-)	36 (6 Na^+ × 6 Cl^-)
$[\text{Na}^+] \times [\text{Cl}^-]$		
Número total de iones	18 (9 + 4 + 5)	12 (6 + 6)

En equilibrio, el compartimento A tendrá una mayor concentración de solutos (18) que el compartimento B (12). Como resultado, el agua se moverá de B a A debido a ósmosis y por tanto reducirá la concentración de soluto en el compartimento A. Sin embargo, debido a que el anión impermeable sigue estando presente en el compartimento A, el equilibrio de Gibbs-Donnan se restablece. Como resultado, el compartimento A seguirá teniendo una concentración de soluto ligeramente más elevada sin importar cuánta ósmosis tenga lugar.

Todas las células vivientes contienen aniones proteínicos impermeables. Esto impone el equilibrio de Gibbs-Donnan, de modo que hay más iones dentro de la célula que fuera de ella. Como resultado, el agua se mueve de forma continua hacia la célula mediante ósmosis, y de forma inevitable causará la rotura de la célula. Para sobrevivir, la célula debe bombear el exceso de iones de forma continua. Lo hace con la ayuda de la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ impulsada por ATP. Cuando una célula muere, la bomba se detiene y la célula se hincha; su apariencia microscópica es conocida por los patólogos como “degeneración turbia.”

Difusión de agua

La **ósmosis** es el movimiento de agua a través de una membrana semipermeable que separa dos soluciones de concentraciones de solutos distintas y restringe el movimiento de solutos a través de ella. Para que ocurra la ósmosis, no es necesario que la membrana sea totalmente impermeable al soluto. Un soluto con permeabilidad limitada también produce ósmosis, aunque en menor grado. La permeabilidad del soluto es determinada por el **coeficiente de reflexión** (s), el cual varía entre 0 (libremente permeable) y 1 (totalmente impermeable). El coeficiente de reflexión es la probabilidad de que una molécula de soluto se refleje de regreso de la membrana en lugar de que pase por ella. El coeficiente de reflexión de un soluto no es una constante absoluta, pero varía con el tipo de membrana. Será de cero para todos los solutos si la membrana tiene poros muy grandes. La ósmosis es proporcional al coeficiente de reflexión, así como al gradiente de concentración. La ósmosis no ocurre cuando el coeficiente de reflexión es cero, que es cuando la membrana es libremente permeable al soluto.

Presión osmótica | La ósmosis de una solución diluida a una concentrada puede prevenirse al aumentar la presión hidrostática de la solución concentrada. La presión hidrostática necesaria para prevenir la ósmosis se conoce como presión osmótica de la solución (figura B-4).

La presión osmótica, al igual que la depresión del punto de congelamiento y la elevación del punto de ebullición es la **propiedad coligativa**, es decir, que depende de un número más que de un tipo de partículas en una solución. Está determinada por la **relación de Van't Hoff**:

$$\pi = RT \times \phi nC \quad (\text{B.7})$$

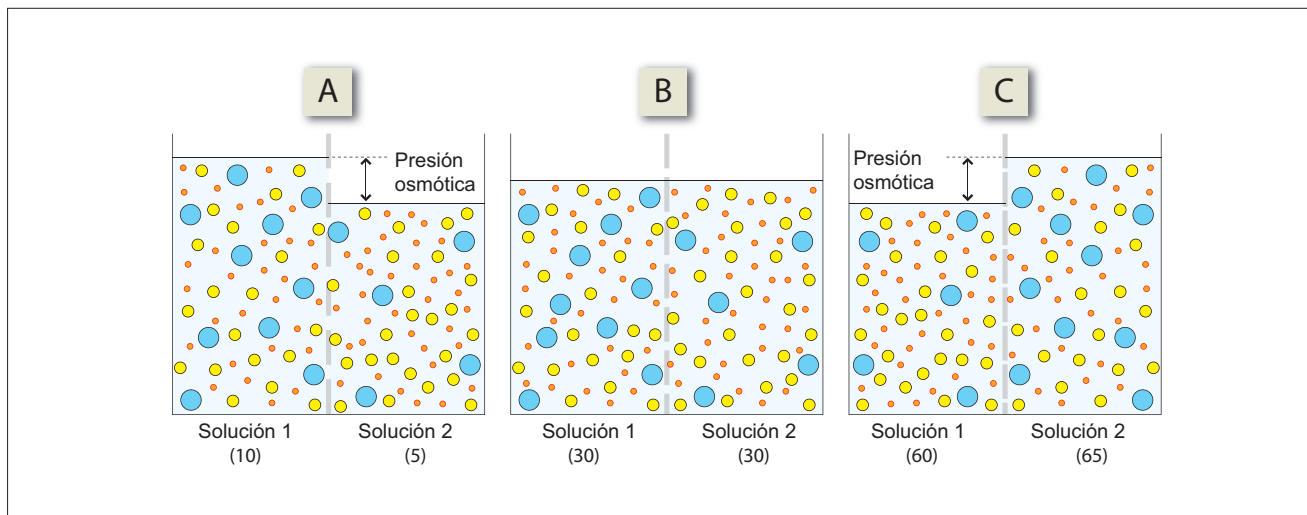


Figura B-4. Una membrana separa dos soluciones, 1 y 2, que contienen iones de tres tamaños diferentes. La solución 1 contiene 60 partículas: 10 grandes, 20 medianas y 30 pequeñas. La solución 2 contiene 65 partículas: 5 grandes, 25 medianas y 35 pequeñas. La tonicidad de estas soluciones depende del tamaño del poro de la membrana. Las cifras debajo de cada solución indican la cantidad de partículas con actividad osmótica que contienen. **A)** Los poros sólo permiten que las partículas medianas y pequeñas pasen, con lo que la solución 1 es hipertónica. **B)** Los poros sólo permiten que las partículas pequeñas pasen, lo que hace a la solución isotónica. **C)** Los poros son impermeables a las partículas de todos los tamaños, lo que hace a las dos soluciones hipertónicas.

donde π es la presión osmótica, R es la constante universal de gas, T es la temperatura absoluta, ϕ es el coeficiente osmótico, n es el número de iones producidos por la disociación de una molécula de soluto y C es la concentración molar (mol/L) del soluto.

La ecuación de Van't Hoff muestra que a una temperatura constante, la presión osmótica es proporcional al número de partículas en una solución por unidad de volumen de la solución (obtenido con $n \times C$ en la fórmula). El **coeficiente osmótico** (ϕ) en la fórmula no es igual al coeficiente de reflexión. El coeficiente de reflexión no depende de las características de la membrana: es constante para una molécula de soluto y se asume que es 1.0 en todos los cálculos aproximados.

Osmoles, osmolaridad y osmolalidad | Un mol de partículas osmóticamente activas se conoce como un **osmol** (osm). Así, una solución molar de glucosa contiene 1 osmol, una solución molar de NaCl contiene 2 osmoles (1 mol de Na^+ y un mol de Cl^-), en tanto que una solución molar de CaCl_2 contiene 3 osmoles (1 mol de Ca^{2+} y 2 moles de Cl^-). La concentración osmolar de una solución expresada en osm/L se denomina **osmolaridad**. Cuando se expresa como osmol por kilogramo (osm/kg) de solución, se denomina **osmolalidad**. La osmolaridad se ve afectada por la temperatura, que cambia el volumen de solución. Asimismo, la disolución de solutos se asocia con una ligera elevación en el volumen de solución. Este aumento es diferente para diferentes solutos. Por tanto, cuando se disuelve 1 mol de glucosa en 1 L de agua, la osmolaridad será un poco menor de 1 osm/L. Sin embargo, la osmolalidad no se ve afectada por los cambios de temperatura o por el mayor volumen de solución que acompaña a la disolución. Pero, las soluciones fisiológicas son relativamente diluidas y la diferencia entre la concentración osmótica expresada como osmolaridad u osmolalidad es muy pequeña.

La medición de la osmolaridad (nC) se basa en el principio de que el punto de congelación de una solución se deprime en proporción con la cantidad de osmoles presentes en ella. Esto se determina por la fórmula:

$$nC = \Delta T_f / 1.86 \quad (\text{B.8})$$

donde ΔT_f es la reducción en la temperatura de congelación. El punto de congelación del plasma humano normal promedio -0 a 54°C , que corresponde a una concentración osmolal en plasma de mOsm/L. Esto es equivalente a una presión osmótica contra el agua pura de 7.3 atmósferas.

Dos soluciones que tienen una osmolaridad idéntica se conocen como **isosmolares**. Ejercen la misma presión osmótica y por tanto se conocen como **isosmóticas**. Si una de las dos tiene una mayor osmolaridad, se dice que es **hiperosmolar** o **hiperosmótica** en comparación con la otra, que se denomina **hiposmolar** o **hiposmótica**. Excepto inmediatamente después de un cambio repentino en la composición, todos los compartimentos de líquido del cuerpo se encuentran en equilibrio osmótico.

Tonicidad | Considerando dos soluciones con diferente osmolaridad separadas por una membrana, no necesariamente quiere decir que vaya a ocurrir ósmosis de la solución hiposmolar a la hiperosmolar. El que ocurra o no el movimiento de agua depende de las características de la membrana y de los solutos particulares involucrados. Esto queda claro con el ejemplo que se ilustra en la figura B-4 en que las soluciones tienen solutos de tres tamaños distintos: grandes, medianos y pequeños.

Los tres solutos están presentes en diferentes concentraciones en dos soluciones. La solución 1 contiene 10, 20 y 30 partículas por unidad de volumen de solutos grandes, medianos y pequeños, respectivamente. La solución 2 contiene 5, 25 y 35 partículas por unidad de volumen. Se aprecia que la magnitud y dirección de la ósmosis no puede predecirse sin conocer el tamaño del poro de la membrana. a) Si el poro excluye sólo a las partículas más grandes, pero permite que las partículas de membranas y pequeñas pasen, la solución 1 será hipertónica con relación a la solución 2, aunque ésta es hiperosmolar. Esto ocurre debido a que el número de partículas osmóticamente activas en la solución 1 es de 10, en tanto que la solución 2 sólo tiene 5. b) Si los poros excluyen a las partículas de tamaño grande y mediano, pero permiten el paso de las partículas pequeñas, las dos soluciones serán isotónicas y no ocurrirá ósmosis. Esto ocurre porque el número total de partículas con actividad osmótica será de 30 en ambas soluciones: 10 + 20 en la solución 1 y 5 + 25 en la solución 2. c) Si los poros no per-

miten que ningún soluto pase, entonces la solución 2 será hipertónica en relación con la solución 1: no habrá ósmosis del compartimento 1 al compartimento 2. Esto se debe a que el número total de partículas con actividad osmótica será de 60 en la solución 1 y de 65 en la solución 2.

En situaciones de la vida real, la complejidad de las membranas biológicas hace imposible predecir con precisión si una partícula de soluto pasará a través de ella. Lo que es más, los líquidos corporales contienen innumerables tipos de solutos, que es otro motivo por el cual no puede predecirse su tonicidad. Por tanto, la única forma de calcular la tonicidad es determinarla de forma experimental. En términos clínicos, la palabra **tonicidad** siempre se refiere a la tonicidad de una solución con respecto a un eritrocito. En otras palabras, es la membrana celular del eritrocito a través de la cual se pone a prueba la tonicidad. Si el eritrocito se encoge en una solución al perder agua mediante ósmosis, la solución es **hipertónica**. Si el eritrocito se hincha en una solución al ganar agua mediante ósmosis, la solución es **hipotónica**. Si el eritrocito ni se encoge ni se hincha en la solución, ésta se denomina **isotónica**.

El líquido usado en clínica para transfusiones intravenosas es tanto isotónico como isosmolar al plasma. Lo que se utiliza más a menudo para este fin es una solución salina a 0.9%. La solución de NaCl a 0.9% es apenas isosmolar (308 mOsm/L) en relación con los líquidos corporales (290 mOsm/L) dado que puede calcularse con facilidad.

Peso molecular de NaCl = 58.5.

- ∴ 58.5 g de NaCl contienen 1 mol de moléculas de NaCl.
- ∴ Una solución que contiene 58.5 g NaCl contendrá 2 osm (1 osm de Na⁺ y 1 osm de Cl⁻).
- ∴ Una solución que contiene 9 g de NaCl contiene (2 × 9)/58.5 mol = 0.308 osm (o 308 mOsm).
- ∴ La osmolaridad de una solución de 9 g/L (0.9 g%) = 308 mOsm/L.

Una solución de glucosa a 5% también es isotónica al inicio cuando se infunde por vía intravenosa, pero a medida que la glucosa se metaboliza, la solución se hace gradualmente hipotónica. (La solución isosmolar de urea no será isotónica porque la urea se difunde rápidamente en los eritrocitos.)

Ácidos, bases y amortiguadores

Ácidos y bases

Los ácidos son sustancias que cuando se disuelven en agua y se disocian, aumentan la concentración de hidrógeno (H⁺) en el agua. Las bases son sustancias que se disocian y pueden aceptar o combinarse con iones de H⁺ (con lo que los extraen de la solución). La concentración de iones de H⁺ en una solución se presenta por el pH de la solución, donde:

$$\text{pH} = -\log_{10}[\text{H}^+] \quad (\text{B.9})$$

El pH en el interior de las células es un poderoso determinante de la actividad de todas las enzimas; así, es fundamental que el cuerpo regule el pH de modo que se mantenga a un nivel que sea compatible con la función fisiológica normal.

Amortiguadores

El pH de una solución puede mantenerse a niveles casi constantes con la ayuda de los amortiguadores. La mayor parte de los amortiguadores del cuerpo comprenden ácidos

débiles [HA] con sus bases conjugadas [NaA]. Mediante la ley de acción de las masas:

$$k = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (\text{B.10})$$

donde k es la constante de disociación.

$$[\text{H}^+] = k \times \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

$$-\log [\text{H}^+] = -\log k - \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

$$\text{pH} = \text{p}k + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (\text{B.11})$$

La ecuación anterior se conoce como la **ecuación de Henderson-Hasselbalch**.

La **potencia de amortiguación** del sistema es la cantidad de moles de ácido o base que deben añadirse a 1 mol del amortiguador para cambiar su pH en 1 unidad. La potencia de amortiguación máxima de cualquier amortiguador es de 0.575. La potencia de amortiguación de un amortiguador es máxima cuando el pH de la solución es idéntico al del valor pK (figura B-5), es decir, cuando $\text{pH} = \text{p}K$ $[\text{A}^-] = [\text{HA}]$. También depende de la concentración del amortiguador.

Equilibrio químico

Todas las reacciones químicas son potencialmente reversibles, pero tienden a proceder en una sola dirección si uno de los reactivos o productos se elimina del sitio de reacción. Considere las reacciones que se muestran más adelante

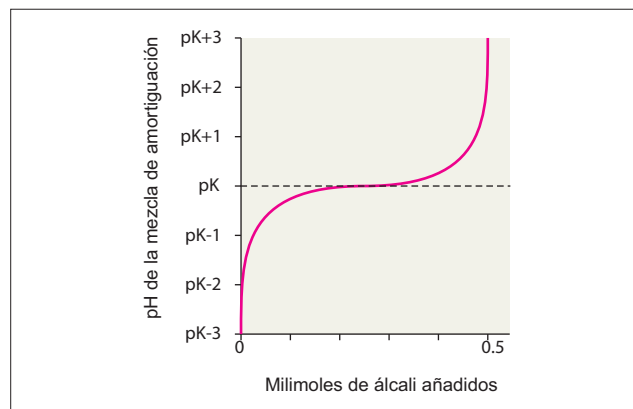


Figura B-5. Curva de ajuste de una mezcla de amortiguador con álcali. La potencia de amortiguación es máxima a un pH que es igual al pK.

La reacción procederá en dirección anterógrada (de izquierda a derecha) si cuando menos uno de los productos se elimina con rapidez, por ejemplo, si se amortigua el H^+ . Por otro lado, si el dióxido de carbono (CO_2) escapa de la mezcla de la reacción, la reacción procederá en dirección retrógrada (de derecha a izquierda).

Constituyentes químicos de los organismos vivos

Agua

El cuerpo humano es 50 a 60% agua, de la cual 60% se encuentra dentro de las células (agua intracelular) y 40% se encuentra entre las células (agua extracelular).

Solutos inorgánicos

Disuelta en el agua del cuerpo se encuentra gran cantidad de solutos, algunas moléculas orgánicas (véase más adelante) y otros iones inorgánicos como sodio (Na^+), potasio (K^+), cloro (Cl^-), bicarbonato (HCO_3^-), etc. La concentración de estos solutos inorgánicos difiere en el agua intracelular y extracelular y estas diferencias son el resultado de procesos biológicos. A su vez, estas diferencias en la concentración impulsan importantes procesos fisiológicos.

Moléculas orgánicas

Las moléculas que constituyen a los organismos vivos contienen átomos de carbono en alguna forma. Aunque por mucho tiempo se creyó que sólo los organismos vivos podían elaborar ciertos compuestos (una expresión del ahora desacreditado principio de vitalismo), se sabe que los compuestos orgánicos se comportan como todos los compuestos que se encuentran en la naturaleza.

Los **carbohidratos** son moléculas constituidas por átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno (figura B-6A). Tienen la fórmula general $(CH_2O)_n$. La glucosa, un azúcar simple o monosacárido, tiene la fórmula $C_6H_{12}O_6$ o $(CH_2O)_6$. Otros azúcares simples incluyen fructosa y galactosa, que tienen la misma fórmula, pero estructuras diferentes. Los monosacáridos pueden combinarse en disacáridos (sacarosa y lactosa, por ejemplo) y en moléculas aún más grandes (polisacáridos). Un polisacárido particularmente importante es el glucógeno.

Los carbohidratos desempeñan muchas funciones en los organismos vivos. Constituyen un importante componente de la estructura de los organismos. Los carbohidratos también desempeñan una función clave en el almacenamiento, transporte y generación de la energía utilizada por el organismo para realizar sus funciones.

Las **grasas** (lípidos) también están constituidas de carbono, hidrógeno y oxígeno (figura B-6). Son un grupo diverso de compuestos que comparten varias propiedades importantes. Una propiedad de este tipo es que no son muy solubles en agua dado que son compuestos no polares. Por lo general están constituidas de una molécula de tres carbonos conocida como glicerol y moléculas de cadena larga llamadas ácidos grasos. La cantidad de ácidos grasos varía, con algunos lípidos que sólo tienen un ácido graso, en tanto que otros son diglicéridos o triglicéridos (más comunes en el cuerpo).

Los lípidos tienen muchas funciones muy variadas en el cuerpo. Una importante categoría de hormonas corresponde a lípidos y todas se derivan del colesterol. Las membranas celulares están hechas de una variedad de lípidos (con proteínas embebidas; véase capítulo 2). Los lípidos se almacenan en las células adiposas y representan la principal forma de almacenamiento de energía que se utiliza para usarse como combustible del cuerpo.

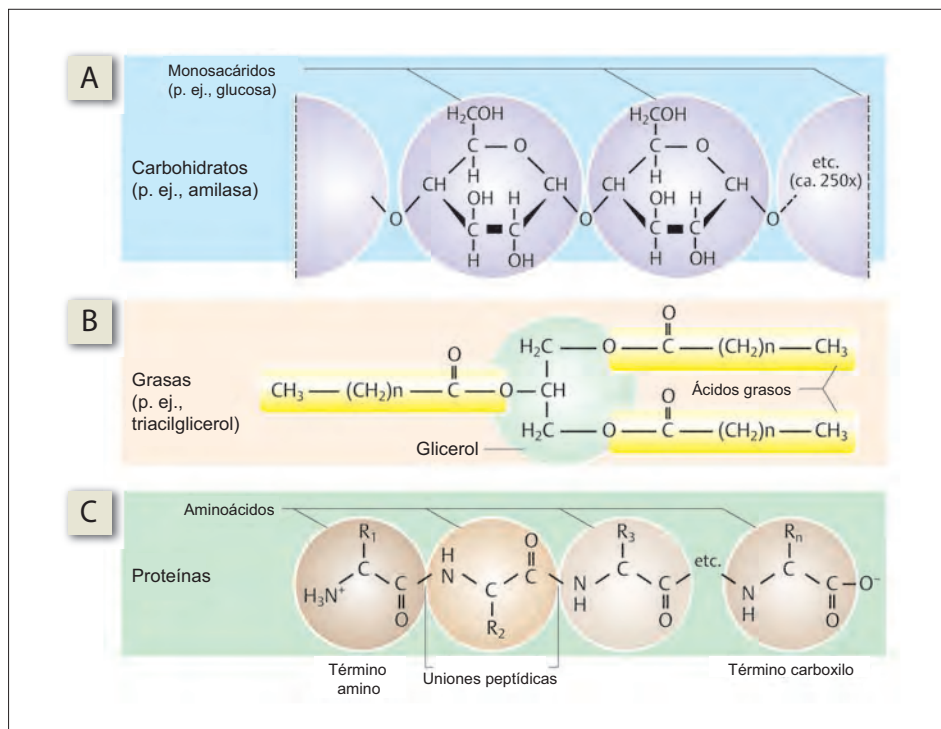


Figura B-6. Principales constituyentes orgánicos del cuerpo. **A)** Carbohidratos, **B)** grasas, **C)** proteínas.

Las **proteínas** son moléculas constituidas por una pequeña cantidad de partículas componentes, los aminoácidos. Los aminoácidos contienen carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y en algunos casos azufre (figura B-6C). Una proteína es una molécula constituida por una secuencia de aminoácidos en cantidad variable (las proteínas compuestas de sólo una pequeña cantidad de aminoácidos en ocasiones se denominan péptidos).

Una proteína se define, en parte, por esta secuencia de aminoácidos; esto se conoce como la estructura primaria de

la proteína. Las uniones hidrógeno entre los aminoácidos dan origen a una estructura secundaria de la proteína: la proteína puede "plegarse" en una hoja, o una hélice α , o una espiral al azar como resultado de las uniones H^+ . La estructura terciaria surge de las interacciones entre partes de la molécula de proteína. Por ejemplo, una proteína helicoidal puede plegarse en sí misma para formar una estructura esférica. Por último, algunas proteínas tienen una estructura cuaternaria en que varios polipéptidos se asocian entre sí de formas muy específicas. Es importante recordar que la

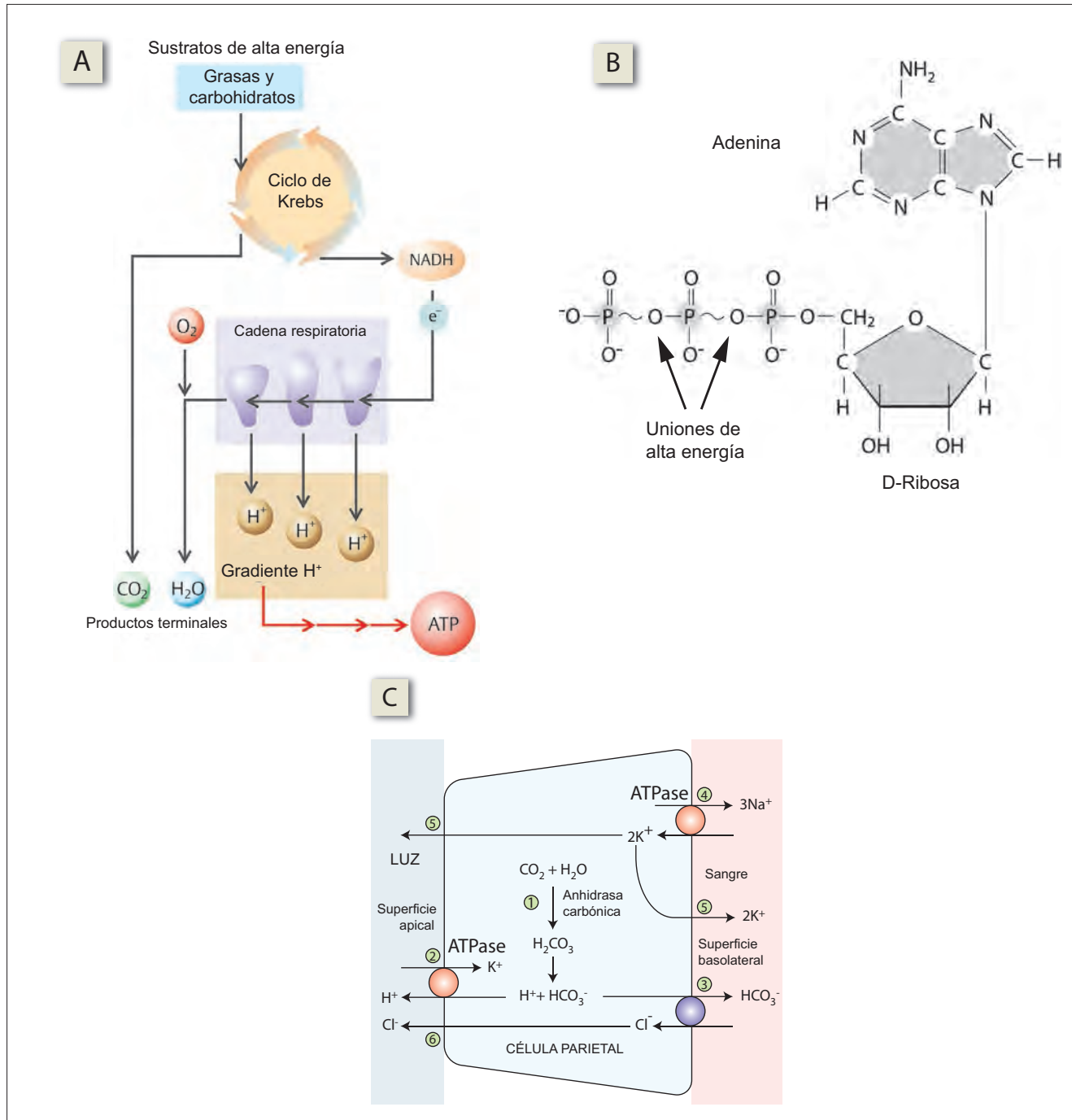


Figura B-7. Almacenamiento de energía en uniones fosfato de alta energía y liberación de esta energía al cuerpo. **A**) El trifosfato de adenosina (ATP) es producido por varias vías metabólicas, lo que incluye la oxidación de grasas y carbohidratos que aquí se ilustra. **B**) El ATP es un nucleótido que contiene dos uniones fosfato de alta energía. **C**) Un ejemplo del uso de ATP para trabajar en la célula. El intercambiador hidrógeno-potasio (H^+-K^+) la bomba de sodio-potasio (Na^+-K^+) contienen trifosfatasas de adenosina (ATPasa), una enzima que rompe una de las uniones fosfato de alta energía, lo que libera a la energía para utilizarse en los solutos en movimiento contra su gradiente de concentración.

estructura de una proteína desempeña un papel importante en la determinación de su función. A la inversa, las proteínas cuyas estructuras secundaria, terciaria o cuaternaria están formadas de manera incorrecta no pueden llevar a cabo su función normal o realizan funciones con consecuencias patológicas.

Las proteínas sirven a varias funciones en el cuerpo. Las proteínas funcionan como catalizadores orgánicos o enzimas, facilitando reacciones químicas específicas en la célula. Las proteínas también son componentes esenciales de todas las membranas celulares, sirviendo como canales, transportadores y receptores. Por último, las proteínas constituyen la masa de nuestros músculos y la interacción entre dos proteínas, actina y miosina, es lo que permite a los músculos producir acortamiento o generar una fuerza.

Los **ácidos nucleicos** (véase figura 3-1) son moléculas complejas constituidas por nucleótidos, moléculas complejas compuestas por una molécula base en forma de anillo, un azúcar, y un fosfato. El DNA (ácido desoxirribonucleico) y RNA (ácido ribonucleico) son grandes moléculas que contienen información con estructuras muy especiales que son características esenciales de su función. El DNA se encuentra en el núcleo de las células y contiene la información genética que describe a ese organismo. El RNA, que se deriva del DNA del organismo, se encuentra sobre todo en el citoplasma y contiene la información que se utiliza para construir proteínas (enzimas). El nucleótido más pequeño, ATP (trifosfato de adenosina) se utiliza para almacenar y transportar energía para que cada célula pueda utilizarla (véase más adelante).

Almacenamiento de energía química en sistemas vivos

La oxidación directa de las grasas y carbohidratos produce energía, pero en una forma que a la célula se le dificulta capturar y usar; la mayor parte de la energía liberada se perdería en forma de calor (que la célula no puede utilizar y de hecho tiene el potencial de dañarla). Así, el metabolismo de la glucosa se lleva a cabo en un proceso de varios pasos, con pequeñas cantidades de energía liberadas en cada paso. Esta energía se utiliza para crear enlaces de alta energía en un compuesto llamado ATP (figura B-7A). El ATP es un nucleótido de RNA constituido por un anillo de ribosa y una base adenosina (figura B-7B). Unidos a la ribosa se encuentran tres grupos fosfato. Se requiere energía para unir cada fosfato; así, el ATP lleva energía química que se puede liberar y usar para impulsar todos los procesos de la célula (figura B-7C). La hidrólisis del fosfato terminal produce difosfato de adenosina (ADP), un grupo fosfato inorgánico, y la energía puede utilizarse para realizar las labores de la célula.

Apéndice C Abreviaturas usadas en el texto

ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterasa
AChR	Receptor de acetilcolina
ACTH	Hormona adrenocorticotrópica
ADH	Hormona antidiurética
ADP	Difosfato de adenosina
SNA	Sistema nervioso autónomo
ATP	Trifosfato de adenosina
ATPasa	Trifosfatasa de adenosina
SDA	Segmento delgado ascendente
AV	Auriculoventricular
AVP	Arginina vasopresina
REB	Ritmo eléctrico básico
TMB	Tasa metabólica basal
NUS	Nitrógeno ureico sanguíneo
cAMP	Monofosfato cíclico de adenosina
BH	Biometría hemática
FSC	Flujo sanguíneo cerebral
CRC	Conducto recolector cortical
CCK	Colecistocinina
CC	Conducto colector
SNC	Sistema nervioso central
COMT	Catecol-O-metiltransferasa
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
AACG	Asa ascendente cortical gruesa
PVC	Presión venosa central
DAG	Diacilglicerol
PAD	Presión arterial diastólica
TCD	Túbulo contorneado distal
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHEAS	Sulfato de dehidroepiandrosterona
DHT	Dihidrotestosterona
DIT	Diyodotirosina
dL	Decilitro
DL	Capacidad de difusión pulmonar
DNA	Ácido desoxirribonucleico
2,3-DPG	2,3-difosfoglicerato
TDR	Túbulo distal recto
LEC	Líquido extracelular
ECG	Electrocardiograma
Em	Potencial de membrana
EMG	Electromiograma
PPT	Potencial de placa terminal
PPSE	Potencial postsináptico excitatorio

RE	Retículo endoplásmico
VRE	Volumen de reserva espiratorio
AGL	Ácido graso libre
CRF	Capacidad residual funcional
FSH	Hormona foliculostimulante
CVF	Capacidad vital forzada
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GMPc	Guanosina monofosfato cíclico
FG	Filtración glomerular
GH	Hormona del crecimiento
GHRH	Hormona liberadora de hormona del crecimiento
GIP	Péptido insulínico dependiente de glucosa
PIG	Péptido inhibitorio gástrico
GLUT	Transportador de glucosa
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
PLG	Polipéptido liberador de gastrina
hCG	Gonadotropina coriónica humana
hCS	Somatotropina coriónica humana
HCT	Tirotropina coriónica humana
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HPL	Lactógeno placentario humano
LIC	Líquido intracelular
DMID	Diabetes mellitus insulínica dependiente
FI	Factor intrínseco
IGF	Factor de crecimiento tipo insulina
CRMI	Conducto recolector medular interno
INR	Índice normalizado internacional (tiempo de protrombina)
IP ₃	Inositol trifosfato
PPSI	Potencial postsináptico inhibitorio
VRI	Volumen de reserva inspiratoria
YG	Yuxtaglomerular
LDL	Lipoproteína de baja densidad
MAO	Monoaminooxidasa
CRM	Capacidad respiratoria máxima
CHCM	Concentración de hemoglobina corpuscular media
VCM	Volumen corpuscular medio
PPTM	Potencial de placa terminal en miniatura
SIM	Sustancia inhibidora de Müller
MIT	Monoyodotirosina
mRNA	Ácido ribonucleico mensajero
MSH	Hormona estimulante de los melanocitos

AAMG	Asa ascendente medular gruesa
VVM	Ventilación voluntaria máxima
DMNID	Diabetes mellitus no insulino dependiente
CRME	Conducto recolector medular externo
PAH	Ácido paraaminohipúrico
TCP	Túbulo contorneado proximal
VFEM	Velocidad de flujo espiratorio máximo
PG	Prostaglandina
FIP	Factor inhibidor de prolactina
PK	Proteína cinasa
POMC	Pro-opiomelanocortina
TRP	Túbulo recto proximal
TP	Tiempo de protrombina
PTH	Hormona paratiroidea
TTP	Tiempo de tromboplastina parcial
FSR	Flujo sanguíneo renal
PMR	Potencial de membrana en reposo
VRP	Volumen respiratorio por minuto
NRA	Ácido ribonucleico
RQ	Cociente respiratorio
VR	Volumen residual
SA	Sinoauricular
PAS	Presión arterial sistólica
TGDS	Transportadores de glucosa dependientes de sodio
RS	Retículo sarcoplásmico
SRH	Hormona liberadora de somatotropina
CVL	Capacidad vital lenta
T ₃	Triyodotironina
T ₄	Tiroxina
AAG	Asa ascendente gruesa
AUT	Albúmina de unión tiroidea
GUT	Globulina de unión tiroidea
DPET	Diferencia de potencial eléctrico tubular
L/PT	Líquido/plasma tubular
TH	Hormona tiroidea (T ₃ y T ₄)
CPT	Capacidad pulmonar total
TRH	Hormona liberadora de tiotropina
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
TX _A	Tromboxano A
CV	Capacidad vital
PIV	Polipéptido intestinal vasoactivo
VE	Volumen eritrocítico, hematócrito
V/Q	Ventilación/perfusión
VC	Volumen corriente

Índice

Nota: Los números de página seguidos por una *f* indican figuras; los seguidos por *c* indican cuadros.

A

ABO

- enfermedad hemolítica, fetal, 144
- fenotipos, 141-142
- grupos sanguíneos,
 - aglutinina, 141*c*, 142
 - aglutinógenos, 141*c*, 142
 - genotipos, 141-142, 142*c*
- sistema, 141, 141*c*

Acalasia, 453, 453*f*

Accidentes cerebrovasculares, 336

Aceite de pescado y agregación plaquetaria, 151

Acetazolamida, mecanismo de acción, 370*f*

N-acetilglucosaminidasa, en orina, 396, 397

AcetilCoA, 484-485, 515, 517, 517*f*
catabolismo, 467-468

Acetilcolina, 476*c*

- como neurotransmisor, 57-58, 62, 79
- en neurotransmisión autonómica, 64-67, 67*c*

cuantos, 57, 58

efectos sobre,

- el marcapaso cardiaco, 103, 103*f*
- el músculo liso, 100-101

en contracción muscular, 70*f*, 71

en transmisión neuromuscular, 57, 57*f*

inactivación, 57-58

liberación, 57, 57*f*

- fármacos que afectan, 58

secreción de ácido gástrico, 432-433, 432*f*, 432*c*

síntesis, 57

Acetilcolinesterasa, 79

actividad, 57, 58

fármacos que inhiben, 58-59, 60*f*

Acidemia, respuesta a quimiorreceptores y, 329-330

Ácido

acetilsalicílico, inhibición de agregación plaquetaria, 151, 151*f*
araquidónico, 419

oxidación, 151, 152*f*

ascórbico. Véase Vitamina C.

cítrico en ciclo de Krebs, 467, 467*f*

δ -aminolevulínico en síntesis de hemoglobina, 124, 124*f*

Ácido desoxirribonucleico, 3, 4*f*, 17, 586

estructura en doble hélice, 17, 17*f*
mitocondrial, 4-5

mutaciones, 5

nucleótidos, 17, 17*f*

regiones promotoras, 18, 18*f*

replicación, 18, 18*f*

síntesis, 137

folato en, 137-138, 138*f*

Ácido

dihidroxi mandélico, 511*f*, 515

ϵ -aminocaproico, 153

en hemofilia, 154

Ácido etacrínico, 369

Ácido fólico

absorción, 137*c*

acción (papel fisiológico), 137-138, 137*c*

como factor prohematógeno, 112, 136-138

deficiencia, 137, 137*c*, 138, 422*c*

en la variante dietética, 137*c*

en plantas, 136-137

en síntesis del DNA, 137-138, 138*f*

estructura, 136, 137*f*

exceso, 137*c*

formulaciones terapéuticas, 137*c*

fuentes, 136-137, 137*c*

corporales, 137*c*

dietéticas, 422*c*

funciones, 422*c*

requerimientos diarios, 137*c*

variantes,

de almacenamiento, 137*c*

de transporte, 137*c*

Ácido gástrico

funciones, 434

gasto, 433

basal, 433

cuantificación, 433

máximo, 433

pH, 434

secreción,

basal, 433, 433*f*

control, 432-433, 432*f*, 432*c*

fase, 433, 433*f*

fase cefálica, 433, 433*f*

fase gástrica, 433, 433*f*

fase interdigestiva, 433, 433*f*

fase intestinal, 433, 433*f*

gastrina y, 449

glucocorticoides y, 505

inhibición por polipéptido pancreático, 517

mecanismo, 431-432

nervio vago y, 433

somatostatina y, 516, 516*f*

Ácido

glucurónico uridindifosfato, 126-127

glutámico en ácido fólico, 136, 137*f*

Ácidos grasos, 584, 584*f*

absorción, en intestino delgado, 444, 444*f*

β -oxidación, 471-472, 472*f*

en diabetes, 521, 521*f*

en síntesis de triacilglicerol, 517, 518*f*

esenciales, 419

- fluidez de la membrana, 11
 insaturados, 11
 monoinsaturados, 419
 poliinsaturados,
 n-3 (ω -3, omega-3), 419
 n-6 (ω -6, omega-6), 419
 saturados, 11, 419
 secreción de glucagon, 515
 síntesis, 471, 472f, 515
 trans, 419
- Ácidos grasos libres
 en sangre, en diabetes, 521, 521f
 metabolismo, tras la absorción, 518
- Ácido(s)
 láctico, 83
 linoleico, 419
 linolénico, 419
 no volátiles, 380
 nucleicos, 17, 586
 digestión, 439
 en intestino delgado, 443
 orgánicos, disposición renal de, 367, 368f, 387
 p-aminohipúrico,
 disposición renal de, 365, 365f, 367, 387
 flujo plasmático renal y, 393-394
 para cuantificación del flujo sanguíneo renal, 223
 pantoténico,
 deficiencia, 421c
 fuentes dietéticas, 421c
 funciones, 421c
 pterilglutámico. *Véase* Ácido fólico.
 producción metabólica, y pH, 399
 retinoico, 476c
 úrico,
 cristales, en orina, 398
 disposición renal de, 386-387, 387f
 vanililmandélico, 511f, 514-515
 volátiles, 380
- Acidófilos, 483, 483f
- Acidosis
 efectos sobre curva de disociación del oxígeno, 322
 en insuficiencia renal crónica, 405
 metabólica,
 hiperpotasemia en, 384
 respuesta respiratoria a, 330
 por diurético, 370c
 respiratoria, 333-334
 equilibrio del potasio, 384
 respuesta renal a, 400-401, 401f
 respuesta respiratoria a, 330, 399-400
 secreción de potasio en, 382
 tubular renal, 403
- Aciduria metilmalónica, 139
- Acino
 hepático, 268-269, 268f
 salival, 427, 427f
 tiroideo. *Véase* Glándula tiroides.
- Aclorhidria, 139, 450
- absorción de vitamina B₁₂, 138-139
 Acromegalia, 485
 Acrosina, 550
 Acrosoma, 539, 539f
 ACTH. *Véase* Hormona adrenocorticotrópica.
- Actina, 74, 77
 en contracción,
 del músculo liso, 98, 98f
 muscular, 81-82, 81f
 F (filamentosa), 5, 6f
 G (globular), 5, 6f
 proteínas plasmáticas de captura, 116, 116c
- Actinina α , 77, 78-79, 78f
- Activador
 del plasminógeno, 494-495, 538
 tisular del plasminógeno (t-PA), 146, 152-153
- Actividad hormonal, 19-20, 464
 autocrina, 475
 equipo de, 475, 478f
 mecanismo, 475-480
 paracrina, 475
- Actomiosina, 81
- Acuaporinas, 11
- ACh. *Véase* Acetilcolina.
- S-Adenilmetionina, producción, 139
- Adenina, 17, 17f
- Adenohipófisis. *Véase* Glándula hipófisis.
- Adenohipófisis. *Véase* Hipófisis anterior.
- ADH. *Véase* Hormona antidiurética.
- Adhesión plaquetaria, 146, 146f, 147f, 231
 defectos, 154
- ADP. *Véase* Difosfato de adenosina.
- Adrenalina, 476c
 acciones (efectos fisiológicos), 511f, 515-516
 en la inanición, 519, 519f
 glucagon y, 515
 receptores adrenérgicos y, 511f, 515
 efectos,
 cardiovasculares, 232-233, 233f, 233c
 sobre el marcapaso cardiaco, 103
 liberación de t-PA y, 152
 secreción,
 de glucagon y, 515
 de insulina y, 514
 regulación, 481, 481f
 síntesis, 510f, 514
 Véase también Catecolaminas.
- Adrenarca, 537
- Adyuvantes
 de Freund, 167-168
 definición, 167
 en inmunopotenciación, 167-168
 tipos, 167
- Aferentes viscerales, 63
- Agammaglobulinemia ligada al X, 168
- AGL. *Véase* Ácidos grasos libres.
- Aglutinación en respuesta inmunológica, 173
- Aglutininas, 141, 141c, 142
 ABO, 141c, 142
 rhesus, 141c, 142
- Aglutinógenos, 141, 141c, 142
 ABO, 141c, 142
 rhesus, 141c, 142
- Agotamiento por calor, 275
- Agranulocitos, 157, 162-163
- Agregación plaquetaria, 146, 147f, 230f, 231
 factores que inhiben, 151, 151f
 trastornos, 154
- Agua
 absorción,
 en colon, 447
 en intestino delgado, 444
 consumo excesivo, 377-378, 378f
 corporal, 114, 584
 equilibrio, 375, 375f
 total, 114
 difusión, 581-583
 disposición renal de, pruebas de, 396
 en organismo humano, 584
 equilibrio (homeostasis),
 mineralocorticoides y, 507
 regulación renal, 357, 390, 391f
 extracelular, 584
 intoxicación en deficiencia de cortisol, 505-506
 intracelular, 584
 pérdida, 378-379, 378f
 privación de, 378-379, 378f
 reabsorción tubular renal, 365
 facultativa, 365
 obligatoria, 365
 transporte transmembrana, 11
- AHAI. *Véase* Anemia hemolítica autoinmunitaria.
- Ahogamiento, 334
- AIC. *Véase* Neuronas con actividad inspiratoria central.
- Aire alveolar, composición, 316, 316f
- ALA. *Véase* Ácido δ -aminolevulínico.
- Albinismo, 483
- Álbol traqueobronquial, 289, 290f
- Albúmina, 115, 116, 116c
 como proteína de transporte del cobre, 423
 concentración en el plasma, 116
 filtración glomerular y, 363
 unión,
 a los estrógenos, 534
 a testosterona, 532
 a tiroxina, 489
 al cortisol, 504
 al ferrihemo, 128
 del calcio a, 496
- Albuminuria, 363
- Alcalosis

- efectos renales, 370
inducida por diuréticos, 370c
metabólica, respuesta a, 401, 401f
respiratoria a, 330-331
respiratoria, 334
Véase también Alcalosis metabólica;
Alcalosis respiratoria.
- Alcohol, y úlceras pépticas, 454
- Aldosterona, 20, 476c, 501, 506-507
acciones (efectos fisiológicos), 365, 367, 369-370, 376, 427, 507
antagonistas, 370c
balance de potasio y, 383, 390-391
biosíntesis, 502f, 503
deficiencia, en enfermedad de Addison, 508
efectos renales, 390-391, 391f
estructura, 503f
excreción, 504
secreción, 376, 390
de potasio y, 382
regulación, 506-507, 507f
- Aldosteronismo, sensible a glucocorticoides, 507
- Alergenos, 169
- Alergia(s)
glucocorticoides y, 505
respiratoria, 287-288
tratamiento, 508
- Aleteo
auricular, 191-192, 193, 194f
ventricular, 192, 194f, 195
- Almacenamiento venoso, 221, 241, 241f, 241c
- Almidón
digestión, 438
fuentes dietéticas, 420
- Altitud, gran
aclimatación, 338
ascenso,
con oxígeno, signos y síntomas, 337, 337c
sin oxígeno, signos y síntomas, 337, 337c
hipoxia en respuestas compensatorias a, 337c, 338
- Alveolitis fibrosante, 343, 343f
- Alveolos pulmonares, 261, 261f, 289-290, 290f
capa de surfactante, 303, 304f
flujo sanguíneo a, 318
interdependencia, 304
- Ambiente interior, 2, 21
- Amenorrea
en el embarazo, 562
lactancia, 567
primaria, 538
- Amilasa
actividad pancreática, 438
salival, 427, 428
- Amilorida, mecanismo de acción, 367, 370f
- Aminoácido(s), 584f, 585
- absorción en intestino delgado, 443
- catabolismo, 474, 474f
- cetogénicos, 470, 470f
- codones para, 17, 18c
- disposición renal de, 365, 365f, 367, 368f, 386
- esenciales, 420
- glucogénicos, 470, 470f
- secreción,
anticipada de glucagon y, 452, 452f
anticipada de insulina y, 452, 452f
de glucagon y, 515
transporte transmembrana, 12
- Aminofosfolípidos, 11
- Aminopeptidasa, 442
- Aminopiridina(s), mecanismo de acción, 58
- Amnios, 552f, 559
- Amoniaco, destoxificación, 474, 474f
- Amonio urinario, cuantificación, 402
- Amortiguadores, 583
de amoniaco, tubulares renales, 381, 381f
hemoglobina, 399
en nomograma de Davenport, 400, 400f
tubulares renales, 381, 381f
Véase también Bicarbonato.
- Amper, 577
- Ámpula de Vater, 435, 436
- Anafilaxia, 160, 169, 170f
- Analgésicos, excreción de urato y, 387
- Anastomosis arteriovenosas, 215
en piel apical, 265-266, 265f
- Andrógeno(s)
acciones (efectos fisiológicos), 533
biosíntesis, 532f
conversión periférica de DHEA* en, 501
deficiencia en enfermedad de Addison, 508
diferenciación sexual y, 555
excreción, 504
secreción, 532
ovárica, 534
síntesis, 532, 532f
suprarrenales, 501
en hiperplasia suprarrenal congénita, 503, 504f, 504c
- Androstenediona, 501
biosíntesis, 502f, 503
estructura, 503f
secreción, 532
ovárica, 534, 534f
- Androsterona, 532
- Anemia(s), 121-122
clasificación, 121, 121f
etiológica, 121, 121f
laboratorio, 121
congénita, 144
del recién nacido, 144
de células falciformes, 121f
- fisiopatología, 125-126
parches adherentes en, 125, 126f
- deficiencia, 121, 121f
- definición, 121
- dilucional, 121
- ferropriva, 120, 121
hallazgos de laboratorio en, 121
- hallazgos en médula ósea en, 122
- hemodilucional, 121
- hemolítica, 121, 121f
autoinmunitaria, 169c
- hemorrágica, 121, 121f
- macrocítica, 121
- megaloblástica, 118, 120, 121, 138, 139
hallazgos de laboratorio en, 121
hallazgos en médula ósea en, 122
- microcítica, 121
hipocrómica, en síndrome nefrótico, 403
- normocítica, 121
- perniciosa, 139, 169c
- por deficiencia, 121, 121f
- poshemorrágica,
aguda, 121
crónica, 121
- signos y síntomas, 121
- Anemómetro respiratorio, 312
- Anestésicos locales
conducción nerviosa, 50, 50c
efecto sobre canales del sodio, 44, 50
fibra nerviosa, susceptibilidad a, 50, 50c
- Angina, 253
- Angiografía coronaria, 253, 253f
- Angiotensina(s)
efectos sobre presión sanguínea, 243
I, 243, 389-390
II, 232, 243, 390, 476c
efectos centrales, 390
efectos renales, 390
efectos suprarrenales, 390
efectos vasculares, 390, 390f
secreción de aldosterona y, 506-507, 507f
- Ángulo de His, 426, 427f
- Anhidrasa carbónica, 323, 431, 431f
- Anión superóxido, 159
- Anismus, 456
- Anisocitosis, 115, 118
- ANP. *Véase* Péptido auricular natriurético.
- Anquirina, 10, 10f, 121
- Antibiótico(s)
diarrea producida por, 456
flora intestinal y, 448
mecanismo de acción, 3
nefrotóxica, 413, 414f
- Anticoagulantes exógenos, 151-152
- Anticoncepción, 553-554
métodos térmicos, 554
- Anticonceptivo(s)
de barrera, 553

- dispositivos intrauterinos, 553
femeninos, 553-554
implantes, 553-554
inyectables de acción prolongada, 553-554
masculinos, 554
orales, 553
- Anticuerpo(s)
antiD, 141
incompletos, 141
especificidad, 172-173
monoclonales, 167
proteínas periféricas de enlace cruzado, 10f, 11
- Antígeno(s)
definición, 166
epítopes, 166
especificidad, 166
independientes del timo, 172
leucocitarios humanos, 171
procesamiento, 171-172, 171f
propiedades, 166
reconocimiento, 171
asociado, 171, 171f
tumoraes, asociados al MHC*, 171-172, 171f
virales, asociados al MHC, 171-172, 171f
- Antihemostásicos, mecanismos, 151-153, 151f
- Antihipertensivos, fármacos, 246
- Antiinflamatorios no esteroideos, 454
- Antioxidantes, 423
- Antiportador, 12, 13
- Antitiroideos, fármacos, 492
- Antitransporte bicarbonato-cloro con antitransporte sodio-hidrógeno, 367-368, 368f
- Antitripsina α^1 , 116
deficiencia, 341
- Antitrombina III, 151, 151f
- Antro gástrico, 429, 429f
- Aorta
elasticidad, 198
función de reservorio, 198
- Aparato (s)
de Golgi, 3, 3f, 4, 4f
lado cis (convexo), 4
lado trans (cóncavo), 4, 5
juxtaglomerular, 360-361, 360f
reproductor,
componentes, 530
funciones, 530
hormonas, 476c
mujer, 549, 550f
varón, 547f
- Aparato respiratorio
distribución linfocitaria en, 164c
eliminación de partículas de, 291, 291f
en protección inmunológica, 292
inferior,
anatomía, 289-291
inervación, 290-291
irrigación sanguínea, 290
superior, anatomía, 289
- Apnea, posterior a la hiperventilación, 335
- Apneusis, 326
- Apoceruloplasmina, 423
- Apoferitina, 134-135, 135f, 136
- Apolactoferrina, 158
- Apomorfina, 453
- Apoptosis, 5
inducción en inmunidad mediada por células, 176
- Apoyo ventilatorio, 304-305, 305f
- APUD. Véase Células de captación y descarboxilación de precursores de aminas.
- Araña viuda negra, 58
- Área(s)
de defensa, 234
depresora, 234
neurosecretoras, del cerebro, 260
presora, 234
quimiorreceptoras del cerebro, 260
- Arginina
secreción de hormona de crecimiento, 484
vasopresina. Véase Hormona antidiurética.
- Ariulfatasa B, 159
- Aromatasa, 532, 534, 534f
- Arritmia(s), 191
en hiperpotasemia, 384, 384f
respiratorias, 334-335
sinusal, 185, 234-235
- Arteria(s), 214-215, 217f
arqueadas, renales, 357-358, 357f
bronquiales, 261, 261f, 290
carótidas internas, 255, 255f
cerebrales, 255, 255f
anterior, 255, 255f
medias, 255, 255f
posteriores, 255, 255f
comunicante,
anterior, 255, 255f
posterior, 255, 255f
coronarias, 251, 251f
colocación de stents, 253, 253f
estenosis, 252-253, 253f
grandes, 214
hepática,
presión en, 269, 269f
ramas, 268f, 269
hipofisaria,
inferior, 482, 482f
superior, 482, 482f
interlobulillares, renal, 357-358, 357f
medianas, 214-215, 217f
pequeñas, 214-215, 217f
pulmonar, 261, 261f, 290
radiales corticales, renales, 357-358, 357f
renal, 357-358, 357f
segmentarias renales, 357-358, 357f
vertebrales, 255, 255f
- Arteriolas, 215, 217f
aferentes renales, 358
eferentes renal, 358
pulmonares, 261, 261f
respuesta,
a catecolaminas circulantes, 65c
a impulsos nerviosos autonómicos, 65c
- Artralgias en síndrome por descompresión, 336
- Artritis reumatoide, 158, 169c
elevación de velocidad de sedimentación globular en, 115
tratamiento, 508
- Asa de Henle, 357, 358f, 360
disposición del sodio, 368f, 369
porción ascendente,
delgada, 358f, 360
gruesa, 358f, 360
gruesa cortical, 358f, 360
gruesa medular, 358f, 360
porción descendente delgada, 358f, 360
reciclamiento del sodio en, 367
- Asa
flujo-volumen, pulmonares, 312-313, 313f, 575, 576f
presión-volumen ventricular, 200, 201f, 575, 576f
- Ascitis, 269
- Asfixia, 334
en síndrome por descompresión, 336
- Asma, 340, 340c
tratamiento, 508
- Astrocitos, 31-32, 31f
fibrosos, 31f
funciones, 32
protoplásmicos, 31f
- Atelectasia, 292, 327, 342-343
signos y síntomas, 345c
- Atopia, 169
- ATP. Véase Trifosfato de adenosina.
- ATPasa, 585f
de miosina, 74, 81, 90
- Atransferrinemia congénita, 135
- Atrapamiento
aéreo, 300
de glucosa, 515
por difusión, 387, 388f
- Atropina, 64
- Aurículas cardíacas, 185f, 196
- Autoanticuerpos, 11
- Autocatálisis del pepsinógeno, 434
- Autoinactivación, 152-153
- Automatismo cardíaco, 185
aumento, 192
- Autorregulación
de circulación mesentérica, 267
de filtración glomerular, 363-364
hipótesis miogénica, 363
retroalimentación tubuloglomerular, 363-364

- del flujo sanguíneo,
cerebral, 255-256
coronario, 251-252
hepático, 269
renal, 363, 364, 364f
miogénica, 266
- AVP (arginina-vasopresina). *Véase*
Hormona antidiurética.
- Axonema, 539
- Axones, 6, 29, 29f
amielínicos, 30, 30f
densidad de canales del sodio en, 50
velocidad de conducción en, 49, 49f
desmielinizados y falla de conducción nerviosa, 51
diámetro y velocidad de conducción nerviosa, 48, 49, 49f
mielínicos,
densidad de canales del sodio en, 50
velocidad de conducción en, 48, 48f, 49f
- Azoemia, 357
posrenal, 404
prerrenal, 404
- Azoospermia, fármacos que inducen, 554
- Azufre, requerimiento dietético de, 423
- B**
- Bacilo Calmette-Guérin, 168
- Bacteria(s)
colónicas,
reacciones benéficas, 448
reacciones dañinas, 448
reacciones indistintas, 448
comensales, 448
Gram negativas, coagulación intravascular diseminada, 155
intestinales, 448
patogénicas, 448
simbióticas, 448
sobrepoblación y malabsorción, 455
- Bacteriostasis, 173
- Balístocardiografía, 204
- Banda(s)
3, 10, 10f, 121
células en, 131f, 132, 157f
A, en músculo, 77, 77f, 82, 82f
H, en músculo, 77, 77f, 82, 82f
I en músculo, 77, 77f, 82, 82f
Z, 78
- Barorreceptor(es), 54, 55c, 237, 238, 238f, 239
aórticos, 239
carotídeos, 239
pulmonares, 263
reflejo, 238f, 239-242, 240f
en choque circulatorio, 247
- Barrera
hematoencefálica, 32, 259-260, 260f
deficiencia, 260
estructuras excluidas, 260
sangre-líquido cefalorraquídeo, 259-260, 260f
sangre-testículos, 538, 538f
- Bases, 583
orgánicas, 367, 368f, 387
- Basilar, arteria, 255, 255f
- Basofilia, 160
- Basófilos, 157, 160, 160f, 161c, 483, 483f
conteo normal, 115c
formación, 130-131, 130f
funciones, 157
- Basopenia, 160
- Batmotrópicos, efectos, 234
- Bazo
centros germinales en, 164
circulación en, 164-165
distribución linfocitaria en, 164c
estructura, 164, 165f
funciones, 165
respuesta,
a catecolaminas circulantes, 66c
a impulsos nerviosos autonómicos, 66c
- BCG. *Véase* Bacilo Calmette-Guérin.
- Benzotiazídicos, mecanismo de acción, 369
- Betabloqueadores en isquemia del miocardio, 253
- Bezoar, 424
- Bicapa lipídica, 9-10
- Bicarbonato
concentración normal en el organismo, 380
disposición renal de, 365-366, 365f, 400
en jugo,
biliar, 435
pancreático, 436
en moco gástrico, 431
en nomograma de Davenport, 400, 400f
en saliva, 427-428, 427c
generación en riñones, 381, 381f
motilidad espermática, 548, 548f
osmolaridad de fluidos corporales, 114-115, 115c
plasma, 323, 323f
reabsorción, 380-381, 381f
secreción por células parietales gástricas, 431, 432f
- Bienestar térmico, 273
- Bilirrubina, 435
en orina, 398
excreción, 126-127
formación, 126
- Biliverdina, 126, 435
- Biología molecular, dogma central, 17
- Biotina
deficiencia, 421c
fuentes dietéticas, 421c
funciones, 421c
- Blastocisto, 551, 552f, 559f
- Bloqueador(es)
de los canales del calcio, 246
en isquemia del miocardio, 253
neuromusculares,
despolarizantes, 59
no despolarizantes, 59
- Bloqueo
auriculoventricular, 191, 192f
primer grado, 191, 192f
segundo grado, 191, 192f
tercer grado, 191, 192f
de rama, 191
sinoauricular, 191
- BNP. *Véase* Péptido cerebral natriurético.
- Boca
a boca, respiración, 305
funciones,
digestivas, 428
motoras, 425-426
secretorias, 427
- Bocio
definición, 490
en coliflor, 490
eutiroideo, 491
hipotiroideo, 491
yodo en hipotiroidismo, 490
- Bociógenos, 490
- Bohr, efecto, 125
en transferencia placentaria de gases, 324, 324f
- Bomba(s), 10
corriente de, 33
del calcio, del túbulo L, 82
muscular, 207, 267
respiratoria, 207, 208f
- Bomba Na-K, 33-34, 585f
actividad, dependencia del sodio intracelular, 37,
conducida por ATP, 581
electroneutralidad, 37
en células parietales gástricas, 431, 431f, 432
en músculo cardiaco, 103-104, 105f
en músculo liso,
acoplamiento excitación-contracción, 99
potencial de membrana en reposo, 100
homeostasis celular, 37f, 38, 581
potencial de membrana, 37f, 38
renal, 367, 369-370, 382
- Bombeo venoso, 207
- Borde en cepillo intestinal, 442
- Botones terminales, del axón, 79
- Botox, mecanismo de acción, 58
- Bradiarritmias, 191
- Bradycardia, 191, 208
sinusal, 191
- Bradiginina, 231, 231f, 293

- Brecha aniónica, 401-402
 en cetoacidosis diabética, 522
 orina, 402
 urinaria, 402
- Bromocriptina, 484, 485, 564
- Broncoconstricción, 291
 en asma, 350, 351f
- Broncodilatación, 290-291
- Broncopulmonar displasia, 333
- Bronquiolos, 289
 respiratorios, 261, 261f, 289, 290f
 innervación, 290-291
- Bronquios, 289, 290f
 innervación, 290-291
- Bronquitis
 asmática, 341
 crónica, 340-341
 obstructiva crónica, 341
- Brote de crecimiento, puberal, 537, 537f
- α -Bungarotoxina, 59
- C**
- C_{Osm} . Véase Depuración osmolar.
- Ca²⁺-ATPasa, 82, 84
- Ca²⁺. Véase Calcio.
- Cabeza de miosina, 81-82, 81f
- Cadena de transporte de electrones, 467, 468
- Cafeína, 477
- Caja torácica
 diámetro,
 anteroposterior, 294
 transverso, 294
 vertical, 294
 movimiento,
 en asa de cubeta, 294, 294f
 en manivela de bomba, 294, 294f
- Calbindina, 388, 499, 499f
- Calcidiol, 498, 498f
- Calciferol. Véase Vitamina D.
- Calcificación
 en tejidos blandos en hipoparatiroidismo, 499
 heterotópica, 494
 en hipervitaminosis D, 500
- Calcio
 absorción intestinal,
 calcitriol y, 499, 499f
 cortisol y, 505
 acoplamiento excitación-contracción,
 cardíaco, 104, 105f
 del músculo liso, 99-100, 100f
 concentración,
 en manivela de bomba, 294, 294f
 plasmática, 496
 contenido corporal total, 496
 contracción muscular cardíaca y,
 103-104, 105f
 desequilibrio en insuficiencia renal
 crónica, 405
 disposición renal de, 365, 387-388,
 388f
 efecto sobre los canales del sodio, 44
 en activación plaquetaria, 146, 147f
 en cascada de la coagulación, 148f,
 150
 en citoplasma de células musculares,
 82
 en contracción,
 del músculo liso, 98, 98f
 muscular, 74, 81f, 82, 83
 en fertilización, 550-551
 en hueso, 496, 497f
 en inmunidad mediada por células,
 176
 en jugo biliar, 435
 en líquido extracelular, 496
 en retículo sarcoplásmico, 82
 en transmisión sináptica, 29, 60-62
 equilibrio (homeostasis),
 calcitonina y, 498
 hormona paratiroidea y, 497
 hormona reguladora, 476c, 494-
 500
 regulación renal, 357
 trastornos, 499-500
 hormonas reguladoras, 476c
 impulsos nerviosos espontáneos, 44
 ingreso al sarcoplasma, 99-100, 100,
 100f
 ionizado (libre), 496
 marcapasos cardíacos potenciales,
 103, 103f
 no difundible (unido a albúmina),
 496
 papeles fisiológicos, 494
 poco ionizable, 496
 requerimiento dietético, 423
 reservas corporales, 496, 497f
 de intercambio lento, 496, 497f
 de intercambio rápido, 496, 497f
- Calcitonina, 388, 476c, 494
 acciones (efectos fisiológicos), 498
 deficiencia, 498
 secreción, 487, 498, 498f
- Calcitriol, 494
 efecto(s),
 renales, 499
 sobre el hueso, 499
 síntesis, 498
 regulación, 499, 499f
- Cálculos renales
 mayores, 357, 357f
 menores, 357
- Caliceína, 148, 148c, 153
- Calidina, 231, 231f
- Calmodulina, 79, 98, 98f
- Calor
 corporal,
 pérdida, 271
 reservorio, 271
 de acortamiento, de músculo, 84
 de mantenimiento del músculo, 84
 de recuperación de músculo, 84
 definición, 576
 en reposo del músculo, 84
 flujo, 576, 576f
 inicial del músculo, 84
 músculo, 83-84
 por activación, del músculo, 84
 transferencia, 576-577, 576f
 por conducción, 576-577
 por convección, 576-577
 por radiación, 576-577
- Calorigénesis, hormona tiroidea y, 490
- Calsecuestrina, 82
- cAMP. Véase Monofosfato cíclico de adenosina.
- Campo eléctrico
 de dipolos, 578, 578f
 de partícula con una sola carga, 578,
 578f
 definición, 578
- Canal(es), 10
 de membrana, 14-15, 14f, 14c, 15f
 de preferencia, 215, 217f
 de Volkmann, 495f
 del calcio,
 en hipertermia maligna, 108, 109f
 en transmisión neuromuscular, 57,
 57f
 tipo L, en potencial de acción car-
 diaco, 102, 102f
 del potasio, 14-15, 14c, 15f
 apertura (activación), 479f
 corriente rectificadora de entrada,
 102, 102f
 dependiente del voltaje, 41, 43,
 43f
 fosforilación, 478f
 función, agentes que modifican,
 44
 potencial de membrana, 43, 44f
 del sodio, 14-15, 14c, 15f
 compuerta de activación, 43, 43f
 compuerta de inactivación, 43, 43f
 conductancia, 43, 43f
 dependientes del voltaje, 41, 43,
 43f
 estructura, 46, 46f
 función, agentes que modifican,
 44
 inactivación, 41, 43, 43f
 inhibidores, 370c
 potencial de membrana, 43, 44f
 subunidad α , ultraestructura, 46,
 46f
- iónicos, 12, 14-15, 14f, 14c, 15f
 apertura (activación), 475, 479f
 con control mecánico, 15
 controlados por ligandos, 14f, 14c,
 15, 15f
 controlados por voltaje, 14, 14f,
 14c, 15
 descripción, 44-46
 desensibilización, 59
 electrofisiología, 43-46
 en reposo, 15

- especificidad, 14-15, 15f
estructura, 14, 14f, 46, 46f
filtro selectivo, 15, 15f
fosforilación, 475, 478f
función, agentes que modifican, 44
ley de todo o nada y, 45f, 46
permeabilidad, 43-44, 44f
poro externo, 15, 15f
subunidades, 14, 14f, 14c
tipos, 15
preferencial, 215, 217f
- Cáncer mamario, tratamiento con esteroides, 508
- Capa
adventicia, 214, 215, 217f
de mielina, 9, 29f
síntesis, 30, 30f
espumosa, 118
íntima, 214, 215, 217f
media, 214, 215, 217f
mucosa respiratoria, 291, 292f
muscular, del tubo digestivo, 425, 425f
soluble bronquial, 291, 292f
- Capacidad(es)
de difusión de membrana respiratoria, 319-320
de oxígeno, cuantificación, 319-320
en ejercicio, 320
reducida en EPOC, 342
respiratoria, 307f, 308
funcional residual, 307f, 308
cálculo, 308-309
en el embarazo, 310, 311f
factores que modifican, 310, 310f
inspiratoria, 307f, 308
factores que modifican, 310, 310f
pulmonar, 307, 307f
pulmonar total, 307f, 308
en el embarazo, 310
respiratoria máxima, 314
total de unión de hierro, 135
ventilatoria, 313-314
- Capacidad vital, 307f, 308
cronometrada, 311, 312f
en el embarazo, 310, 311f
factores que modifican, 310, 310f
forzada, 308, 311, 312f
en enfermedad pulmonar obstructiva, 339f
en enfermedad pulmonar restrictiva, 339f
inspiratoria versus espiratoria, 308
lenta (en relajación), 308
- Capacitancia
de membrana, 34, 578
conducción electrotónica, 47, 47f
eléctrica, 577-578
- Capacitor, 578
en placa paralela, 578
- Capilares, 215, 217f
activos, 225
continuos, 225, 225f
discontinuos, 225
estructura, 225, 225f
fenestrados, 225, 225f
glomerulares, fuerzas de Starling en, 363, 364f
inactivos, 225
pulmonares, 289-290
endotelio, 318, 318f
equilibrio gaseoso en evolución temporal, 318, 319f
membrana basal, 318, 318f
tiempo de tránsito, 318, 319f
renales, 357-358
en equilibrio hidroelectrolítico, 375-376, 375f
fuerzas de Starling en, 363, 364f, 365
verdaderos, 215, 217f
- Capsaicina, 54
- Cápsula de Bowman, 357, 358, 359-360, 359f
células mesangiales, 359f, 360
endotelio capilar, 359
epitelio visceral, 359f, 360
membrana basal, 359-360, 359f
- Características sexuales secundarias
mujer, 537
varón, 537
- Carbaminohemoglobina, 323
formación, 125
- Carbimazol, 492
- Carbohidratos
absorción en intestino delgado, 443, 443f
digestión,
en intestino delgado, 442
enzimas pancreáticas y, 438
en la dieta, 419-420
en organismo humano, 584, 584f
metabolismo, 468-471
catecolaminas y, 516
cortisol y, 506, 506f
glucagon y, 515, 516f
hormona del crecimiento y, 484-485
hormona tiroidea y, 490
insulina y, 514-515
tras la absorción, 517, 517f
- Carboxicinasa del fosfoenolpiruvato, 515
- Carboxihemoglobina, 333
formación, 125
- Carboxilasa del acetilCoA, 514f, 515
- Carboxipeptidasa, 442
A, pancreática, actividad, 437, 438f
B, pancreática, actividad, 437, 438f
- Cardias gástrico, 429, 429f
- Cardiovascular, reflejos, 239-242
- Cardioversión, 195
- Carga
de agua, prueba por vía oral de, 396
eléctrica, 577
- Carotenemia, hormona tiroidea y, 491
- Caroteno, metabolismo, hormona tiroidea y, 491
- Casos
análisis, 70-71, 108-109, 179, 282-283, 350-351, 413-414, 460-461, 527-528, 570-571
presentación, 27-28, 75, 113, 183-184, 287-288, 355-356, 417-418, 465-466, 531
respuestas, 68-69, 106-107, 177-178, 277-281, 347-349, 410-412, 458-459, 524-526, 568-569
- Cataratas diabéticas, 521
- Catecol-O-metiltransferasa, 510-511, 511f
- Catecolaminas. Véase también Adrenalina; Noradrenalina.
- Catéter radiopaco, 55
- Caveolas, del músculo liso, 79, 79f
- CBG. Véase Globulina de unión al cortisol.
- CC. Véase Túbulos renales, conducto colector.
- CCC. Véase Túbulos renales, conducto colector cortical.
- CCI. Véase Células intersticiales de Cajal.
- CCK-PZ. Véase Colecistocinina.
- CCK. Véase Colecistocinina.
- CD. Véase Capacidad de difusión.
- CDH, efecto, 323-324, 324f.
- CE. Véase Capacidad espiratoria.
- Cefalea, posterior a la punción lumbar, 258
- Cefalina, 11
- Cegamiento antigénico, 166
- Célula(s), 2
acoplamiento eléctrico, 51-52, 52
alfa pancreáticas, 513, 513f
aparato,
citoesquelético, 5-6, 6f
de digestión, 5
secretorio (exocítico), 3-4, 4f
asesinas naturales, 163, 166, 173
B, 163
diferenciación, 172, 172f
en inmunodeficiencia, 168
en tejidos linfoides periféricos, 163, 164c
maduración, 163
receptores de antígenos, 171
 β pancreáticas, 22c, 23, 513, 513f
caliceales,
bronquiales, 291, 292f
intestinales, 442
cebadas, 160, 161c
claras, 291, 292f
comunicación, 57
cromafines, 64, 514
D, 475
gástricas, 430, 432-433
pancreáticas, 513

- de captación y descarboxilación de precursores de aminas, 449
- de Leydig, 532, 538, 538f, 555
- de los túbulos,
 conducto colector, 361-362, 361f
 distal, 361, 361f
 estrechas, 361, 361f
 intermedio, 361, 361f
 permeables, 361, 361f
 proximal, 361, 361f
 renal, 361, 361f
 tipos, 361-362, 361f
- de memoria, 172
- de Schwann, 30, 30f, 31-32
- de Sertoli, 532, 538, 538f, 555
 funciones, 538
- de Teca, 534, 534f
- del epéndimo, 32
- del Glomus, 329, 329f
- del islote pancreático, 513, 513f
 α , 22c, 23, 513, 513f
 β , 513, 513f
 D, 513, 513f
 F, 513, 513f
 regulación hipotalámica de, 481, 481f
- desarrollo, 19
- diferenciación, 19
- efectoras, 26
- espumosas, 163
- excitables, 29
- F, pancreáticas, 513
- formadoras de colonias, 130-131
- función, modulación, 19-20
- G, 449
 gástricas, 430, 432
- gástricas, similares a las enterocromafines, 433
- gigante, multinucleada, 163
- granulosas. *Véase* Células yuxttaglomerulares.
- intercaladas renales, 361f, 362
- intermediolaterales, 234, 239
- intermediomediales, 234, 239
- intersticiales de Cajal, 429
- Lacis, 361
- lúteas, 534, 534f
- M, 443
- parafoliculares tiroideas, 487
- parietales 430, 431f
- plasmáticas, 172
- potencial de membrana en reposo, 33
- principales, 430, 431f
- procesadoras de antígenos, 171f, 172
- progenitoras 130-131
 eritroides, 130f, 131
 multipotenciales, 130-131
 unipotenciales, 130-131
- reacciones metabólicas, aparato para, 4-5
- renales, 361f, 362
- S, 475
- sanguíneas. *Véase también* Cortisol, 505
- síntesis proteica en, aparato para, 3, 3f, 4f
- T (linfocitos T), 163
 ayudadoras (TH), 172
 diferenciación, 172, 172f, 173f
 en SIDA, 168
 en tejidos linfoides periféricos, 163, 164c
 maduración, 163, 164
 marcadores de superficie, 164
 reconocimiento de antígenos, 171
 supresoras (Ts), 166
- tipo II, 329, 329f
- troncales, 130
 autorrenovación, 130
 diferenciación, 130
 linfocitos, 130
 linfoides, 130f
 mieloides, 130, 130f
 pluripotenciales, 130, 131f
 totipotenciales, 131f
- tumorales,
 evasión de vigilancia inmunitaria, 166
 vigilancia inmunitaria contra, 166
 yuxttaglomerulares, 232, 360-361, 360f
 en producción de renina, 389
 respuesta a catecolaminas circulantes, 66c
- Celulosa, 424
- Centrifugación, diferencial, 3
 velocidad,
 alta, 3
 baja, 3
 intermedia, 3
- Centriolos, 6, 6f
- Centro(s)
 apnéustico, 326-327, 326f
 cardioinhibidor, 234
 de control cardiovascular, 234
 de la deglución, 426
 de movimiento subtalámico, 234
 del vómito, 453-454, 453f
 hipotalámico autónomo, 234
 organizador de microtúbulos, 6
 parasimpático medular, 234
 pontino de la micción, 407, 408f
 respiratorios, 325, 325f
 concepto clásico, 326-327, 326f
 sacro de la micción, 407
 simpático,
 espinal, 234
 medular, 234
 vasomotor, 234, 239
- Centrosoma, 6
- Cerebro
 aporte de energía, 256
 áreas,
 neurosecretoras, 260
 quimiorreceptoras, 260
 circulación,
 anterior, 255, 255f
 posterior, 255, 255f
- estructuras excluidas de barrera hematoencefálica, 260
- flujo sanguíneo, 255
- peso, 255
 flotación en líquido cefalorraquídeo y, 258
 progesterona y, 536
- Cerebrósido, 9, 9f
- Ceruloplasmina, 159, 423-424, 538
- Cetoacidosis
 diabética, 398
 fisiopatología, 384
 hiperpotasemia en, 384
 respuesta respiratoria a, 330
 en inanición, 519, 519f
- 17-Cetoesteroides urinarios, 504, 532
- Cetogénesis, 467, 473, 473f, 485
- Cetonas en orina, 398
- Cetonuria, 398
- Cetosis en diabetes, 521-522, 521f
- CFC. *Véase* Células formadoras de colonias.
- CFR. *Véase* Capacidad funcional residual.
- CFU. *Véase* Unidades formadoras de colonias.
- CFU-E. *Véase* Unidad formadora de colonias de eritrocitos.
- cGMP. *Véase* Monofosfato cíclico de guanosina.
- CH²O. *Véase* Depuración de agua libre.
- Chaperonas moleculares, 4
- Choque
 anafiláctico, 249
 características clínicas, 249
 cardiogénico, 249
 causas, 249
 circulatorio, 246-250, 508
 causas, 249
 fase, 246-249
 fase irreversible, 249
 fase no progresiva (compensada), 246-248, 247f
 fase progresiva, 248-249, 248f
 de calor, 275
 de la punta, 197-198
 distributivo, 249
 endotóxico, 249
 hipovolémico, 249
 neurogénico, 249
 obstructivo, 249
 séptico, 249
 tratamiento, 250
 traumático, 249
 vasoconstricción cutánea en, 265
- CI. *Véase* Capacidad inspiratoria.
- Cianocobalamina, 138
- Cianometahemoglobina, 333
- Cianosis, 332
 central, 332
 periférica, 332
- Cianuro, intoxicación por, 333

- Ciclasa del adenilato, 475, 477, 477c, 478f
- Ciclo cardiaco, 196-201
duración, 200
con taquicardia, 199, 199c
en reposo, 199, 199c
fase, 196, 197f, 197c
diastólica, 196, 197f, 197c
sistólica, 196, 197f, 197c
frecuencia cardiaca y, 199c, 200
onda,
c, 197
v, 197
trabajo realizado por ventrículo en, 575, 576f
- Ciclo
cervical, 543, 543f, 544, 545
de Cori, 520, 520f
de Hodgkin, 43-44, 44f
de Krebs, 83, 467-468, 467f, 470, 470f
en el ejercicio, 519
- Ciclo de puenteo cruzado, 81-82, 81f
en músculo cardiaco, 104
en músculo liso, 98-99, 98f
velocidad promedio, variabilidad, 98-99
inicio, 82-83
mecanismo de lazo, 99
terminación, 82-83
- Ciclo
menstrual, 543-546
duración, 543, 543f
fase progestacional, 545
periodo posovulatorio, 545
periodo preovulatorio, 543-544
Véase también Ovulación.
ovárico, 543, 543f, 545, 545f
fase estrogénica, 543-544
fase folicular, 544, 545f
fase lútea, 545, 545f
respiratorio, 302-303
vaginal, 543, 543f, 544, 545
- Ciclooxigenasa, 151
- CID. *Véase* Coagulación intravascular diseminada.
- Cilindro(s)
cerosos anchos, 398, 398f
en insuficiencia renal, 398, 398f
eritrocitarios, 398, 398f
granulares, 398, 398f
hialinos, 398, 398f
leucocitarios, 398, 398f
lipídicos, 398, 398f
urinarios, 398, 398f
- Cilios
integración de microtúbulos, 6, 6f
respiratorios, 6
eliminación de partículas inhaladas, 291-292, 292f
- Cinasa, 477, 477c
de cadena ligera de miosina, 98, 98f
de calmodulina, 479f
de creatina, 4
de proteínas dependiente,
de calmodulina, 477, 477c
de cAMP, 477, 477c
de tirosina, 479-480, 479f
del adenilato, 4
del fosfoenolpiruvato, 468f, 470
del glicerol, 473-474, 473f
del piruvato, 514f, 515
- Cinerradiografía para cuantificación de gasto cardiaco, 203
- Cinesina, 5, 6f, 31
- Cinéticas de unión en cooperación, 124-125
- Cininas, 231, 231f
- Cininógeno de peso molecular alto, 148, 148c
- Cininógenos
peso molecular,
alto, 231, 231f
bajo, 231, 231f
- Circuitos de reentrada, 192-193
- Circulación
cambios al nacer, mecanismos, 212, 214f, 215f
capilar, 225-227
cerebral, 255-260
Véase también Flujo sanguíneo cerebral.
coronaria, 251-254
Véase también Flujo sanguíneo coronario.
cutánea, 265-266
ejercicio y, 235, 235c
en piel apical, 265
en piel no apical, 265-266
en el embarazo, 562-563
enterohepática, 435-436, 437f
esplácica, 267-269
hepática, 268-269
linfática, 212, 227-228
líquido cefalorraquídeo, 257-258, 257f
mesentérica, 267-268
autorregulación, 267
control hormonal, 267
control nervioso, 267
muscular, 266-267
pleural, 263f, 264
pulmonar, 212, 261-264
control nervioso aferente, 263
control nervioso eferente, 263
control químico, 263
en ejercicio, 262
insuficiencia del ventrículo izquierdo y, 262
presiones en, 261, 261c
zonas, 261-262, 262f
sistémica, 212
- Cisterna(s)
del aparato de Golgi, 4
espinal, 257
interpeduncular, 257, 257f
magna, 257, 257f
subaracnoideas, 257
terminales, 77, 77f
- Cistinuria, 443
- Cistometría, 409
estática, 409
miccional, 409
- Cistometrograma
fases de llenado en, 409, 409f
normal, 409, 409f
- Citocinas, 475
como pirógenos, 275
- Citoesqueleto, 3, 3f, 5-6, 6f, 10
neuronal, 29
- Citólisis, complemento y, 173, 174f
- Citoqueratina, 6
- Citosol, 3
- Citotoxicidad
mediada,
por anticuerpos, 169, 170f
por células dependiente de anticuerpos, 163, 173
- Citotrofoblasto, 552f, 559
- Cl-. *Véase* Cloro
- Clatrina, 14
- Clofibrato, mecanismo de acción, 5
- Clorhidroréticos, 436
- Clorhidrorrea congénita, 456
- Cloro
disposición renal de, 365-366, 365f, 367, 369-370
en jugo,
biliar, 435
pancreático, 436
en saliva, 427, 427c
en transmisión sináptica, 62
osmolaridad de fluidos corporales, 114-115, 115c
secreción por células parietales gástricas, 431f, 432
transporte del sodio en túbulos renales, 368-369, 368f
- Cloruro
de amonio, prueba oral de, 396-397
requerimiento dietético de, 423
- Cm. *Véase* Capacitancia de la membrana.
- CNP. *Véase* Péptido natriurético tipo C.
- CO₂. *Véase* Dióxido de carbono.
- Coagulación intravascular diseminada, 155
causas, 155
fase,
fibrinolítica, 155
trombótica, 155
- Coagulopatía por consumo, 155
- Coartación de la aorta, 246
- Cobalamina. *Véase* Vitamina B₁₂.
- Cobre
deficiencia, 423
en enfermedad de Wilson, 423-424
proteínas transportadoras del, 423

- Código genético, 17-19
 Codones, 17, 18c
 de detención, 17, 18c, 19, 19f
 Coeficiente
 de filtración, 363
 glomerular de tamizaje, 363
 osmótico, 582
 Coenzimas, 423, 423f
 COHb. Véase Carboxihemoglobina.
Coitus interruptus, 554
 Colágena, 494
 trastornos, tratamiento, 508
 Colagenasa, 158, 494-495
 Colagogos, 436
 Colchicina, mecanismo de acción, 5
 Colecalciferol, 498, 498f
 Colecistocinina, 430, 449, 476c
 acciones (efectos fisiológicos), 436, 437, 449, 450f, 451-452, 451c
 macroheterogeneidad, 449
 microheterogeneidad, 449
 receptores, 449
 secreción, 437, 449, 451c
 de glucagon, 515
 de insulina, 514, 514f
 Cólera, 456
 Coleréticos, 435
 Colesterol
 en jugo biliar, 435
 en la dieta, 419
 en membrana celular, 9, 10f
 en síntesis de esteroides, 502, 502f
 estructura, 503f
 fluidez de la membrana, 10f, 11
 solubilidad en bilis, 456-457, 457f
 Colina
 en síntesis de acetilcolina, 57-58
 O-acetiltransferasa, 57
 Colipasa pancreática, actividad, 438
 Colon
 bacterias en, 448
 contracción en masa, 446
 funciones, 446-448
 de absorción, 447-448, 447f
 motoras, 446-447
 inervación, 446
 motilidad, 446
 peristalsis en, 446
 presión, cambios en, 446
 propulsión,
 segmentaria en, 446
 sistólica multiaustral, 446
 Columnas de Bertin, 357
 Compensación renal máxima en
 nomograma de Davenport, 401, 401f
 Complejo
 de ataque a la membrana, 176
 de Botzinger, 325, 325f
 Complejo mayor de histocompatibilidad, 164, 171, 171f
 moléculas de clase I, 171, 171f
 diferenciación de células T, 172, 173f
 moléculas de clase II, 171-172
 diferenciación de células T, 172, 173f
 Complejo
 motoresmigratorios, 429-430, 430f
 PreBotzinger, 325, 325f
 Complemento, 175-176, 175f
 activación, 175-176
 efectores, 176, 176c
 fijación, 175f
 vía alterna, 175f, 176
 vía clásica, 175f, 176
 lisis celular mediada por, 173, 174f
 Componente contráctil del músculo, 91, 92f
 COMT. Véase Catecol-O-metiltransferasa.
 Concentración media de hemoglobina
 corpuscular, 115, 118, 119
 y anemia, 121
 Condrocitos, 484
 Condrogénesis, 484
 Condroitinsulfato, 160
 Conducción de calor, 576-577
 Conducción efáptica, 51-52
 en músculo, 76, 76c
 liso, 99
 Conducción electrotónica, 47, 47f
 en transmisión neuromuscular, 57
 factores que modifican, 47, 47f
 falla de la conducción nerviosa, 49
 potente, 49
 Conducción nerviosa
 estudios de, 27, 32, 42
 en miastenia grave, 70
 factor de seguridad, 49f, 50, 71
 en axones desmielinizados, 51
 en miastenia grave, 71
 falla, 49-51
 causas, 50-51, 50c
 mecanismo, 47-48
 Conducto(s)
 arterioso, 212, 214f
 persistencia, 213, 232
 biliares, 435, 435f
 común, 435, 435f
 cístico, 435, 435f
 de Müller, 556, 556f
 de Santorini, 436
 de Wirsung, 436
 de Wolff, 556, 556f
 deferente, desarrollo fetal, 556, 556f
 hepáticos, 435, 435f
 común, 435, 435f
 pancreáticos, 435f
 saltatoria, 48
 venoso, 212, 214f
 Conexinas, 7, 7f
 Conexones, 7, 7f
 Congestivo cianótico (*blue bloater*), 342
 Conjugado pentaglutamilo, 137
 Cono axónico, 29, 29f
 Consolidación pulmonar, 343
 signos y síntomas, 345c
 Constante
 de espacio, 49-50, 49f
 de tiempo, 49-50
 de unión, 12
 Constipación, 455-456
 idiopática, 455, 456
 Constituyentes químicos de organismos vivos, 584-585, 584f
 Conteo
 de Arneth, 157
 de eosinófilos, 160
 valores normales, 115c
 eritrocitario, 118
 anomalías, 118
 valores normales, 115c
 espermático, 548
 leucocitario diferencial normal, 115c
 linfocitario, 163
 valores normales, 115c
 Contracción
 isovolumétrica, 197f, 197c
 miocárdica, 205
 muscular,
 fase, 85-86, 85f
 fase de contracción isotónica, 86
 fase de latencia, 85-86
 fase de relajación isotónica, 86
 isométrica, 85f, 86
 isotónica, 85-86, 85f
 sumatoria, 86, 86f
 única (simple), 85-86, 85f
 supraventriculares prematuras, 191-192, 193, 194f
 ventricular,
 isovolumétrica, 200, 200f
 prematura, 192, 194f, 195
 Contracorriente intercambio en vasos rectos, 372, 374, 374f
 Contrapulsaciones, 253
 Contratransportador, 12
 Contratransporte facilitado, 13
 Control anticipatorio, 21
 Convección, 576-577
 Coproporfirinógeno-III en síntesis de hemoglobina, 124, 124f
Cor pulmonale, 342
 Corazón
 de atleta, 208
 eje eléctrico instantáneo, 187
 energía para, 251
 función de bomba, 205
 factores vasculares y, 206-207
 hipereflectiva, 205
 hipoelectiva, 205
 inervación,
 parasimpática, 234
 simpática, 234
 respuesta,
 a catecolaminas circulantes, 65c
 a impulsos nerviosos autonómicos, 65c

- trabajo realizado por, 219-220
- Corion, 552f, 559
- Cornetes, 289
- Corona radiata, 541f
- Coronariopatía, 252-253
- Corpus albicans*, 541, 541f
- Corpúsculo
citoplásmicos densos de músculo
 liso, 79, 79f
 de Barr, 555, 555f
- Corriente(s)
axoplásmicas, 47, 47f
de canal, 33
de capacitadoras, 40-41
de cloro, 35-36, 35f, 36c
 cambios de concentración iónica
 del líquido extra celular y, 36-37,
 36c
de entrada de calcio y potencial de
 marcapaso cardiaco, 103
de fuga, 33
de membrana, 35-36
de resistencia, 41
de sodio, 35-36, 35f, 36c, 37f, 38
 cambios en concentración iónica y,
 36-37, 36c, 37f
 despolarizante rápida de entrada,
 102, 102f
 en potencial de acción cardiaco,
 102-103, 102f, 103f
 extraña, en músculo cardiaco,
 102f, 103
eléctrica, 577
 de dipolos múltiples, 578, 578f
iónicas, 7-8
 capacitadoras, 40-41
 de resistencia, 41
locales, 47, 47f
- Corteza
cerebral y micción, 407
renal, 357, 357f
suprarrenal, 501, 501f
 hormonas, 476c, 501-509
 suministro de sangre a, 501
 zona fasciculada, 501, 501f
 zona glomerulosa, 501, 501f, 502f,
 503
 zona reticular, 501, 501f
- Corticoesteroides, 501-504
biosíntesis, 502-503, 502f
defectos, 503
clasificación, 501
efectos,
 antialérgicos, 508
 antiinflamatorios, 508
 antilinfocitarios, 508
 inmunosupresores, 508
 permisivos sobre catecolaminas,
 505, 506
estructura, 503f
metabolismo, 504
terapia con, 508-509
 para edema cerebral, 508
 suspensión escalonada, 508
- transporte, 504
uso inapropiado, 508-509
- Corticoesterona, 501, 506-507
estructura, 503f
- Corticotropina (ACTH), 476c
- Cortisol, 476c, 501
acciones (efectos fisiológicos), 505-
 506
actividad antialérgica, 505
biosíntesis, 502f, 503
deficiencia, intoxicación hídrica en,
 505-506
efectos,
 antiinflamatorios, 505
 de inhibición del crecimiento, 505
 gástricos, 505
 metabólicos, 506, 506f
 permisivos sobre catecolaminas,
 505, 506
 psiconeurales, 505
 renales, 505
estructura, 503f
hipersecreción en síndrome de
 Cushing, 507-508
metabolismo, 504
producción en el feto, 561f, 562
retroalimentación de eje hipotála-
 mo-hipófisis, 504
transporte, 504
- Cortocircuito
derecha-izquierda, 213
fisiológico, 212, 261, 290, 291f
izquierda-derecha, 212-213
- Costillas, músculos intercostales y,
 295, 295f
- Cotransportador, 12
- Coulomb, 577
- COX. Véase Ciclooxygenasa.
- CPA. Véase Células procesadoras de
 antígenos.
- Creatinina
disposición renal de, 365
en plasma,
 como indicador de función renal,
 396
 en insuficiencia renal crónica, 404
- Crecimiento, glucocorticoides y, 505
- Crestas mitocondriales, 4, 4f
- CRH. Véase Hormona liberadora de
 corticotropina.
- Criptas de Lieberkühn, 442
- Crisis
febriles, 275
tirotóxica, 492
vasooclusiva, 126
- Cristales
de cistina en orina, 398
de Charcot-Leyden, 159, 160
- Cromatina, 3, 3f
- Cromófilos, 483, 483f
- Cromóforos, 483, 483f
- Cromosoma(s), 3
sexuales, 555
- X, 555
- Y, 555
- CSF. Véase Factores estimulantes de
 colonias.
- Cuello uterino
estrógenos y, 535
maduración, 565
progesterona y, 536
- Cuerdas tendinosas, 196, 196f
- Cuerpo(s)
aórticos, quimiorreceptores en, 329,
 329f
basal, 6
carotídeo,
 quimiorreceptores en, 329, 329f
cetónicos, formación, 473, 473f
 en inanición, 519, 519f
 tras la absorción, 518
de Herring, 389
de Nissl, 29, 29f
hemorrágico, 545
lúteo, 541f, 545, 559-560
neuronal de Golgi, 29f
polares, 540, 551, 552f
- Cumarina, derivados de, 151f, 152
- Cumulus ooforus*, 541f, 550
penetración espermática del, 550
- Curare, 59
intoxicación por, tratamiento, 59
- Curva de disociación del dióxido de
 carbono, 323-324, 324f
 desviaciones de, 323-324, 324f
- Curva de disociación del oxígeno
de hemoglobina, 321-322, 323f
 acidosis aguda *versus* crónica y, 322
 desviación a la derecha, 337c, 338
 desviación en, 322, 322f
 en ejercicio, 322
 de mioglobina, 322-323, 323f
- Curva de función cardiaca, 208f, 209,
 209f
 curvas de función vascular, combina-
 das, 209, 210f
- Curva de función vascular, 208f, 209,
 209f
- Curva flujo-volumen, pulmonares,
 312, 313f
- CVF. Véase Capacidad vital forzada.
- D**
- DAG. Véase Diacilglicerol.
- Dantroleno, 75, 108
- Decidua, 559, 559f
- Defecación
reflejo de, 446-447, 447f
síncope y, 257
- Defecto del tabique interauricular,
 212-213
- Defensinas, 158
- Deglución
fase, 426, 426f

- esofágica, 426, 426f
- faríngea, 426, 426f
- oral, 426, 426f
- reflejo de, 328, 426, 426f
- 11-Dehidrocorticosterona, 501
- Dehidroepiandrosterona, 501
 - biosíntesis, 502f, 503
 - conversión periférica en andrógenos, 501
 - en estrógenos, 501-502
 - en mujeres posmenopáusicas, 502
 - en mujeres premenopáusicas, 502
 - en varones, 501-502
 - estructura, 503f
 - testicular, secreción, 532
- Dendritas, 29, 29f
- capacidad de conservación, 61
- Depuración
 - de agua libre, 392, 396
 - de creatinina, 393
 - tasa de filtración glomerular, 394
 - definición, 392
 - osmolar, 392
 - renal, 392-394
- Dermatitis atópica, 169
- Derrame pleural, 343
 - signos y síntomas, 345c
- Desamino-arginina-vasopresina, 154
- Desarrollo precoz independiente de gonadotropinas, 538
- Descarga simpática renal, 366, 366c, 377
- Desensibilización, 169
 - de canales iónicos, 59
- Desequilibrio ventilación-perfusión, 342
- Desfibrilación, 195
- Deshidrogenasa
 - de glucosa-6-fosfato, 121, 121f, 159
 - del sorbitol, 469
 - del succinato, 4
- Desmayo. *Véase* Síncope.
- Desmielinización, falla de conducción nerviosa y, 51
- Desmina, 79
- Desmolasa del colesterol, 532f, 533
- 20,22-Desmolasa, 502, 502f
- Desmosomas, 6, 7, 7f
- Desnutrición,
 - hipoproteinemia en, 116
 - proteicocalórica, 420
- 11-Desoxicortisol, 503f
- Desoxiadensilcobalamina, 139
- Desoxicorticosterona, 501, 506-507
 - estructura, 503f
- Desoxirribonucleasa, 439
- Desplazamiento
 - de líquidos en capilares y presión sanguínea, 243
 - del cloro, 323, 323f
 - luteoplacentario, 545, 559-560, 560f
- Despolarización, 33
 - de microtúbulos, 5, 6f
- de receptores sensitivos, 54, 54f
- del potencial,
 - de acción, 39, 39f, 40
 - de placa terminal, 57, 57f
- diastólica, 103
- permeabilidad de canales iónicos, 41, 43, 43f
- posterior del potencial de acción, 39, 39f
- Desviación
 - a la derecha, 157
 - a la izquierda, 157
 - del mediastino en trastornos respiratorios, 344
- DHCC. *Véase* Dihidrocolecalfiferol.
- DHEA. *Véase* Dehidroepiandrosterona.
- DHEAS. *Véase* Sulfato de dehidroepiandrosterona.
- DHF. *Véase* Dihidrofolato.
- DHT. *Véase* Dihidrotestosterona.
- Diabetes
 - gestacional, 563
 - insípida, 389
 - gestacional, 389
 - nefrogénica, 389, 403
 - neurogénica, 389
 - mellitus, 520-522
 - absorción de carbohidratos en, 443
 - consecuencias metabólicas, 520-522
 - dependiente de insulina, 169c
 - diagnóstico, 520, 522
 - fisiopatología, 390, 469, 485, 520
 - hiperglucemia en, 520-521, 521f
 - hiperlipidemia en, 521, 521f
 - patogenia, 485
 - tipo 1, 520, 520c
 - tipo 2, 520, 520c
 - tratamiento, 522
 - por esteroides, 506
- Diacilglicerol (DAG), 475, 477, 477c, 479f
- Diafragma
 - cambios de posición durante la respiración, 294, 294f
 - como músculo respiratorio, 294, 294f
 - inervación, 327
- Diagramas de Darrow-Yannet, 377, 377f
- Diálisis
 - definición, 405
 - en renal enfermedad, 405
 - peritoneal, 405
- Diapedesis de neutrófilos, 158f, 159
- Diarrea
 - acuosa, 456
 - síndrome de, 456
 - como signo, 456
 - como síntoma, 456
 - definición, 456
- disminución de la absorción y, 456
- hipermotilidad intestinal y, 456
- inducida,
 - por antibióticos, 456
 - por enterotoxinas, 456
- osmótica, 456
- secretoria, 456
- y pH, 399
- Diástasis, 197f, 197c, 198
- Diástole, 196, 197f, 197c, 198
 - con taquicardia, 199, 199c
 - en reposo, 199, 199c
 - ventricular, 196
- Dicarboxilatos
 - cotransporte con sodio en túbulos renales, 367, 368f
 - disposición renal de, 387
- Dicumarol, 152
 - mecanismo de acción, 155, 155f
- Dieta
 - en diabetes, 522
 - síntesis de proteínas del plasma, 116
- Diferencia
 - arteriovenosa de oxígeno cardíaca, 359
 - renal, 359
 - de potencial transepitelial, 369-370
 - factores que modifican, 369-370, 380
 - negatividad luminal, 369
 - positividad luminal, 369
 - renal, 361f, 362, 367
 - secreción de protones, 380
- Diferenciación sexual
 - aberrante, 556-558
 - fetal, 555-558
 - normal, 555-556
- Difosfato de adenosina, 586
 - activación de plaquetas, 145
 - en contracción muscular, 81-82, 81f
- Difosfato
 - de fosfatidilinositol, 477
 - de guanosina, 475, 478f
- 2,3-Difosfoglicerato, 119, 119f
 - reacción con hemoglobina, 125
- Difusión
 - de agua, 581-583
 - de solutos, 580
 - facilitada, 12, 13, 13f
 - ley de Fick, 580
 - no iónica con atrapamiento por, 387, 388f
 - simple, 11-12, 12f, 580
 - transduccional, 10-11
- Digestión, 416
 - definición, 425
 - inadecuada y malabsorción, 455
- Digital, mecanismo de acción, 13
- Dihidrocolecalfiferol, 476c
- Dihidrofolato, 137
- Dihidropiridinas, receptores de, 83, 83f
- Dihidrotestosterona
 - acciones (efectos fisiológicos), 533c

- diferenciación de genitales externos, 556, 556c
 secreción, 532
- Diisopropilfosfofluorodato, 59
- Dineína, 5, 6, 31
- Dióxido de carbono, 286
 arterial, presión parcial, regulación, 22c, 330, 331f
 captación a partir de tejidos, 324f
 como ácido volátil, 380
 contenido, en sangre arterial y venosa, 324f
 difusión a través de membrana respiratoria, 318-319
 disuelto en plasma, 323
 en sangre,
 arterial, 323c
 venosa, 323c
 exhalado a través del pulmón, 324f
 presión parcial,
 alveolar, 308, 316
 en pulmones, 324f
 en sangre arterial, 324f, 329
 en sangre venosa, 324f
 en tejidos, 324f
 regulación, 22c, 330, 331f
 producción metabólica, y pH, 399
 reacción con hemoglobina, 125
 transporte en sangre, 323-324
 vasodilatación cerebral y, 256
- Dipeptidasa, 442
- Dipéptidos, absorción en intestino delgado, 443, 443f
- Dipolos
 campo eléctrico de, 578, 578f
 definición, 578
 múltiples, corriente eléctrica con, 578
- Disacáridos, 420, 584
 digestión de carbohidratos en, 438, 439f
- Discordancia, 395, 396f
 aumento, 403, 404f
- Discos
 intercalados, 76
 Z, 76, 77, 77f, 78-79
- Disfunciones corticosuprarrenales, 507-508
- Disinergia detrusor-esfínter, 408
- Disnea, 303
 en anemia, 121
- Disociación auriculoventricular, 191
- Dispositivo intrauterino, 553
- Disreflexia autonómica, 408-409
- Distensibilidad
 alveolar, gravedad y, 316-317, 317f
 elasticidad y, 296
 pulmón y tórax en conjunto, 296, 297f
 estática, 297-298, 297f, 299f
 pulmonar, 296-300
 carencia de uniformidad, 297, 298f
- cuantificación, 296, 297f
 dinámica, 296, 298-300, 299f
 específica, 297
 estática, 296-297
 histéresis, 299f, 300, 300f
 torácica, 296
 ventricular, 198
- Distrofia muscular de Duchenne, 79
- Distrofina, 77, 78f, 79
- Distroglucano, 78f, 79
- DIU. *Véase* Dispositivo intrauterino.
- Diuresis, 243
- Diurético(s)
 ahorradores de potasio, 370c
 de asa, 370, 370c
 excreción del calcio, 388
 mecanismo de acción, 369
 efectos adversos y colaterales, 370, 370c
 mecanismo de acción, 367, 370, 370f, 370c
 osmóticos, 370, 370f, 370c
 mecanismo de acción, 370, 371f
 reabsorción de uratos, 387
 techo alto, 370, 370c
 tiazídicos,
 efectos adversos y colaterales, 370c
 mecanismo de acción, 369, 370f, 370c
- División celular, 3
- Diyodotirosina, 488, 488f, 489, 489f
- Doctrina Monro-Kellie, 255-256
- Dogma central de biología molecular, 17
- Dolor visceral y vómito, 454
- DOMA. *Véase* Ácido dihidroximandélico.
- Dopamina, 481, 510f, 514, 564
 como neurotransmisor, 67c
 efectos cardiovasculares, 232-233
- Duodeno
 acidez, retroalimentación negativa para control de, 450-451, 450f
 funciones, 430, 435-441
 digestivas, 437
 secretorias, 435-437
- DYT. *Véase* Diyodotirosina.
- E**
- ECA. *Véase* Enzima convertidora de angiotensina.
- Ecceema, 169
- ECG. *Véase* Electrocardiografía.
- ECL. *Véase* Células similares a las enterocromafine.
- Eclampsia, 246
- Ecuación
 de Bohr, 315
 de Goldman, 34, 36, 58
 de Henderson-Hasselbalch, 400, 583
- de Hodgkin-Huxley, 36
- de Nernst, 34, 580
- de Poiseuille, 573
- Edema, 228-229, 228f
 cerebral,
 en mal de montaña agudo, 337
 tratamiento, 508
 en hiperaldosteronismo secundario, 508
 en síndrome nefrótico, 403
 pulmonar, 263-264
 en mal de montaña agudo, 337-338
- Efecto(s)
 Anrep, 205
 cronotrópicos, 234
 dromotrópicos, 234
 escalonados, 205
 en contracción muscular cardíaca, 104-105, 105f
 Fahreus-Lindqvist, 220
 Haldane, 323-324, 324f
 inotrópicos, 234
 único,
 definición, 372
 en médula renal externa, 372
 en médula renal interna, 372, 373-374
 Wolff-Chaikoff, 490, 490f
- Efectores, 21, 21c, 22f
 fisiológicos, 22, 22c
- Eferentes viscerales, 63
- Eje
 gastrocefálico, 449
 hipotálamo-hipofisis, 481-482, 482f
 control por retroalimentación negativa en, 481-482
 control por retroalimentación por cortisol, 504, 505
 secreción de corticoesteroides, 504, 505f
 hipotálamo-hipofisis-tiroides, 489-490, 489f
- Ejercicio
 capacidad de difusión en, 320
 circulación pulmonar, 262
 curva de disociación del oxígeno en, 322
 dinámico, 242
 bomba muscular en, 267
 efectos cardiovasculares, 207-208
 distribución del flujo sanguíneo, 235-236, 235c
 efectos cardiovasculares, 207-208
 equilibrio del potasio, 384
 estático, 242-243
 efectos cardiovasculares, 207
 eventos metabólicos durante, 519-520, 519f
 hiperpnea en, 331-332
 presión sanguínea en, 242-243
 resistencia vascular en músculo esquelético, 266
 respuestas nerviosas a, 235-236

- respuestas químicas a, 235-236
- tasa de difusión en, 320
- terapéutico, en diabetes, 522
- volumen de difusión de gases en, 320
- Elastasa pancreática, actividad, 437, 438f
- Elasticidad, y distensibilidad, 296
- Electricidad, 577
- Electrocardiografía, 186-188
 - anomalías de la conducción, 191
 - arritmias, 191
 - calibración, 188, 189f, 189c
 - complejo QRS, 189, 189f, 200
 - derivaciones,
 - bipolares, 187
 - en plano frontal, 187-188, 187f
 - en plano horizontal, 188, 189f
 - estándares en extremidades (bipolares), 188, 188f
 - I, 188, 188f
 - II, 188, 188f
 - III, 188, 188f
 - torácicas (precordiales), 188, 189f
 - unipolares, 187
 - en hiperpotasemia, 384, 384f
 - en infarto del miocardio, 190-191
 - corriente de lesión diastólica, 190, 191, 191f
 - corriente de lesión sistólica, 190, 191, 191f
 - despolarización tardía en, 190, 190f
 - potencial de membrana en reposo, 190, 190f
 - repolarización rápida en, 190, 190f
 - silencio eléctrico en, 190-191, 190f
 - intervalo,
 - PP, 190
 - QT, 189, 189c
 - RR, 190
 - onda, 188-190
 - P, 188, 189f, 189c
 - Q, 188, 189f, 189c, 190, 196
 - R, 188, 189f, 189c, 196
 - R, progresión, 189
 - S, 188, 189f, 189c
 - T, 188, 189f, 189c, 196
 - U, 189, 189f
 - potencial isoeléctrico, 191
 - principios físicos de, 578
 - punto J, 191, 191f
 - registro unipolar *versus* bipolar, 187
 - segmento,
 - PR, 189
 - ST, 189
- Electrodo indiferente, 187
- Electroencefalografía principios físicos de, 578
- Electrolitos
 - absorción en intestino delgado, 444
 - desequilibrios, 377-379
 - equilibrio (homeostasis), 375-377
 - efectores, 376-377
 - insulina y, 515
 - excreción urinaria, diuréticos osmóticos y, 370
 - regulación renal de, 365-366, 365f, 376
 - descarga simpática y, 366, 366c
 - y volumen sanguíneo, 243-245, 244f
- Electromiografía, 27, 52
 - actividad de inserción en, 52
- Electroneurografía, 52, 52f
- Elongación de cadena peptídica, 19
- Elongasa de ácidos grasos, 471
- Embarazo, 559-563
 - anemia fisiológica del, 121, 562
 - cambios maternos en, 562-563
 - efectos cardiovasculares, 562-563, 563f
 - hipoproteïnemia en, 116
 - leucocitosis en, 158
 - proteínas plasmáticas en, 563
 - pruebas diagnósticas de, 562
 - tolerancia a la glucosa en, 563
 - vesícula biliar en, 563
- Embolia gaseosa, 219, 221
- Embrión, desarrollo temprano, 551, 552f
- Emesis. *Véase* Vómito.
- EMG. *Véase* Electromiografía.
- Enanismo, 485
 - hipofisario, 485
 - tipo Laron, 485
- Encefalopatía hepática, 448
- Endocitosis, 4, 13-14
 - mediada por receptores, 14
- Endometrio
 - cambios en ciclo menstrual, 545, 545f
 - estrógenos y, 535
 - progesterona y, 535-536
- Endopeptidasas, 442
 - pancreática, actividad, 437-438
- Endosomas, 4
- Endotelinas, 231
 - y parto, 565
- Energía
 - cinética, 220, 575
 - definición, 575
 - fuentes, 419
 - modelo, 34, 81
 - función cardíaca y, 201
 - por presión, 220
 - potencial, 220, 575
 - química, almacenamiento, 585f, 586
 - térmica, 575-576
 - Véase también* Trifosfato de adenosina.
- Enfermedad(es)
 - autoinmunitarias, 169, 169c
 - crónica granulomatosa, 159
 - de Addison, 508
 - de Alzheimer, 29
 - de Charcot-Marie-Tooth, 7
 - de Graves, 169c, 491-492
 - de Hartnup, 443
 - de Hashimoto, 169c, 492
 - de Hirschsprung, 455-456
 - de membrana hialina, 304
 - de Tay-Sachs, 5
 - de transmisión, relacionada con transfusión, 143
 - de von Willebrand, 154
 - de Wilson, 423-424
 - hemolítica,
 - del neonato, 121f, 143-144
 - por ABO en el feto, 144
 - metastásica, 155
 - pulmonar obstructiva crónica, 261, 296, 333, 341-342
 - con predominio de bronquitis, 342c
 - con predominio de enfisema, 342c
 - tipo A, 342
 - tipo B, 342
 - respiratoria,
 - diagnóstico, 339
 - diagnóstico clínico, 339, 344-345, 345c
 - valoración de la gravedad, 339
- Enfisema pulmonar, 158, 341, 341f
 - efecto sobre la distensibilidad, 299-300
 - fisiopatología, 300
 - signos y síntomas, 345c
- Enterocinasa, 442
 - actividad, 438
- Enterogastrona, 430, 450
- Enteropatía
 - inducida por gluten, 455
 - Véase también* Esprúe celiaco (no tropical).
 - perdedora de proteínas, 116
- Enteropeptidasa, 438, 442
- Enterotoxinas, diarrea producida por, 456
- Enzima(s), 10
 - actividad, regulación hormonal de, 464
 - convertidora de angiotensina, 243, 292-293, 390
 - desramificadora, 471, 471f
 - gástricas, 434
 - lisosómicas, 5
 - localizadas en membrana, 475, 477c
 - marcadoras,
 - del retículo endoplásmico liso, 5
 - lisosómicas, 5
 - mitocondriales, 4
 - peroxisómicas, 5
 - marcadores,
 - lisosómicas, 5
 - mitocondriales, 4
 - para retículo endoplásmico liso, 5
 - peroxisómicas, 5
 - microsómicas, 502-503, 502f
 - hepáticas, 3
 - mitocondriales, 4

- en síntesis de esteroides, 502-503, 502f
- pancreáticas, actividad, 437-439
- peroxisómicas, 5
- ramificadora, 470, 470f
- Eosinofilia, 160
 - pulmonar, 160
- Eosinófilos, 157, 159-160, 160f
 - formación, 130-131, 130f
 - funciones, 157
- Eosinopenia, 160
- Epidídimo, 547f
 - desarrollo fetal, 556, 556f
 - paso de espermatozoides, 548
 - plasma seminal y, 548
- Epitelio
 - alveolar, 289, 318, 318f
 - de la vía aérea, 289
- Epítopes, 166, 171-172
- EPO. Véase Eritropoyetina.
- EPOC. Véase Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Equilibramiento pasivo, 373
- Equilibrio ácido-base
 - alteraciones. Véase también Acidosis; Alcalosis.
 - nomograma de Davenport, 400-401, 400f, 401f
 - contribución renal, 380-381
 - en todo el cuerpo, 399-402
 - nomograma de Davenport, 400-401, 400f, 401f
- Equilibrio
 - de fuerzas, 226
 - modelo de, 34, 151
 - de Gibbs-Donnan, 581, 581f, 581c
 - glomerulotubular, 369, 375
 - hemostático, 151-156
 - químico, 583-584
 - respiratorio,
 - mantenimiento, 330
 - trastornos, 332-334
- Eritroblastosis fetal, 143-144
- Eritrocito(s), 112, 118-122
 - bicarbonato formación en, 323, 323f
 - cromicidad, 118
 - deformación drepanocítica, 125-126
 - destrucción, 120-121
 - diámetro, 118
 - forma, 118, 118f
 - formación, 130-131, 130f
 - fragilidad, 11, 120
 - osmótica, 120, 120f
 - hipercromia, 118
 - hipocromia, 118
 - metabolismo, 119-120
 - normocrómicos, 118
 - producción,
 - andrógenos y, 533
 - en el bazo, 165
 - proteínas,
 - de membrana, mutaciones, 11
 - del citoesqueleto, 10, 10f
 - recambio, 120
 - selección esplénica, 165
 - tamaño, 118
 - Véase también Células rojas de la sangre.
- Eritropoyesis, 120, 131-132, 131f, 132f
 - andrógenos y, 533
 - eritropoyetina y, 120
 - regulación renal, 357
 - requerimientos nutricionales para, 120
- Eritropoyetina, 112, 131, 476c
 - acciones (efectos fisiológicos), 120
 - liberación, 120
 - producción, 120
- Erizamiento, 273
- Escalofríos, 275
- Escape
 - del yodo, 489
 - mineralocorticoide, 390, 508
- Escorbuto, 154, 422c
- Esferocitos, 118
- Esferocitosis hereditaria, 11, 120-121, 121f
- Esfigmomanometría, 223, 573f
- Esfingomielinas, 9, 9f, 11
- Esfingosina, 9, 9f
- Esfinter(es)
 - anal,
 - externo, inervación, 446
 - interno, inervación, 446
 - de Oddi, 435
 - esofágico inferior, 426-427
 - trastornos, 453
 - pilórico, 430
 - precapilar, 215, 217f
 - urinarios, 406
 - externo, 406, 406f, 406c
 - interno, 406, 406f, 406c
- Esnórquel, respiración a través, 336
- Esófago
 - funciones motoras, 426
 - ondas peristálticas,
 - primarias, 426
 - secundarias, 426
- Espacio
 - alveolar, función de reservorio, 316
 - basal renal, 361, 361f
 - de Virchow-Robin, 257
 - intercelular lateral, 361, 361f
 - intercristico (intermembranoso), 4, 4f
 - intersticial alveolar, 318, 318f
 - intravascular, indicadores para, 114, 114c
 - muerto,
 - anatómico, 315, 315f
 - fisiológico, 315
 - subaracnoideo, 257, 257f
- Especificidad inmunológica, teorías, 172-173, 174f
 - de línea germinal, 172-173, 174f
 - de mutación somática, 173, 174f
 - del templete, 172, 174f
- Espectrina, 10, 121
- Espermátides, 538, 538f, 539, 539f
- Espermatocitos, 538, 538f
 - primarios, 539, 539f
 - secundarios, 539, 539f
- Espermatogénesis, 537, 539-540, 539f
 - andrógenos y, 533
 - cambios relacionados con la edad en, 540
 - factores que modifican, 540
 - fase,
 - de citodiferenciación, 539, 539f
 - meiótica, 539, 539f
 - proliferativa, 539, 539f
 - temperatura y, 540
 - variación estacional, 540
- Espermatogonias, 538f, 539, 539f
- Espermatozoides
 - almacenamiento en epidídimo, 548
 - capacitación, 549, 550f
 - desarrollo, 537, 538f, 539-540, 539f
 - descapacitación, 548
 - estructura, 539, 539f
 - maduración, 548
 - motilidad, 548, 549
 - paso a través uretra, 548
 - protección inmunitaria de, 548
 - transporte,
 - en aparato genital femenino, 549
 - en aparato genital masculino, 547-549
- Espermogénesis, 539-540, 539
- Espiga
 - inicial, 61, 61f
 - soma-dendrítica, 61-62
- Espinas dendríticas, 29, 29f
 - bulbo (cabeza), 29, 29f
 - cuello, 29, 29f
- Espiración, músculos de la, 295
- Espirometría
 - incentiva, 307
 - mediciones, 307-308, 307f
- Espirómetro, 307, 307f, 311
- Espironolactona, 367, 370f
- Esplácica circulación, 267-269
- Esplenectomía, 165
- Esprúe celiaco (no tropical), 138, 444, 455
- Estabilización alveolar surfactante y, 304, 304f
- Estafilocinasa, 152
- Esteatorrea, 455
- Esteroides
 - estructura, 503f
 - propiedades, 475, 476c
 - sexuales, biosíntesis, 532, 532f
 - síntesis, 5
- Estimulación de la membrana, 40-41
 - catódica, 40-41, 41f
 - excitación por eliminación del ánodo y, 41

- Estímulo
suficiente para receptor sensitivo, 54, 54f
umbral, 39
- Estómago
anillos de contracción, 430
antro, 429, 429f
barrera mucosa, 431
cardias, 429, 429f
cuerpo, 429, 429f
fondo, 429, 429f
funciones, 429
 digestivas, 434
 motoras, 429-430
 secretorias, 430-433
lleno, motilidad, 430
mucosa, 429, 429f, 430, 431f
partes, 429, 429f
peristalsis, 430
píloro, 429, 429f
relajación receptiva, 430
respuesta,
 a catecolaminas circulantes, 65c
 a impulsos nerviosos autonómicos, 65c
vacio, motilidad, 429-430
- Estornudo, 292, 292f, 328
- Estradiol
acciones (efectos fisiológicos), 533, 535, 535c, 536, 536f
concentración, en el embarazo, 560, 560f
estructura, 503f
secreción ovárica, 534
síntesis, 532, 533f
 placentaria, 561, 561f
- Estreptocinasa, 152
- Estreptomocina, 3
- Estrés
definición, 505
glucocorticoides y, 505
psicológico y úlceras pépticas, 454
secreción de ACTH, 505
- Estridor
definición, 289
inspiratorio, 289
- Estriol, 534
concentración en el embarazo, 560, 560f
estructura, 503f
síntesis placentaria, 561f, 562
- Estrógenos, 476c, 534-535
acciones (efectos fisiológicos), 535, 535c
biosíntesis, 532f
circulantes, 534
concentración, en el embarazo, 560, 560f
conversión periférica de DHEA en, 501-502
efectos,
 maternos en el embarazo, 562-563
 sobre músculo liso uterino, 101
en ciclo menstrual, 543-546, 543f
- metabolismo, 534
- secreción,
 de hormona de crecimiento, 484
 ovárica, 534
 placentaria, 559-560
 secreción suprarrenal de, 501
síntesis placentaria, 561-562, 561f
- Estrona
concentración, en el embarazo, 560, 560f
conversión periférica de DHEA* en, 501-502
estructura, 503f
formación, 532
secreción ovárica, 534
síntesis placentaria, 561, 561f
- Estudios urodinámicos, 409
- Etiocolanolona, 532
- Eunucoidismo, 538
- Excitación
cardiaca, 185-186
 comunicación entre células en, 185
 inicio, 185-186
 por eliminación del ánodo, 41
sexual,
 fase, 549
 fase de excitación sexual, 549
 fase de meseta, 549
 fase de resolución, 549
 orgasmo, 549
- Excitación-contracción, acoplamiento, 83, 83f
- Exocitosis, 4, 14
 vía constitutiva (no regulada), 4
 vía no constitutiva (regulada), 4
- Exoftalmos, 492
- Exones, 17
- Exopeptidasas, pancreáticas, actividad, 437-438
- Expansión torácica, 294
- Exportinas, 3
- Expresión génica, regulación, 19, 19f
- Expulsión ventricular, 197-198
 rápida, 197f, 197c
- Exterorreceptores, 54
- Exudado, 226
- Eyacuación, 548
- F**
- Fab, fracción, 174
- Factor(es)
 activadores del ovocito relacionados con espermatozoides, 550
 B, 176
 D, 176
 de crecimiento derivado de plaquetas, 145
 de crecimiento similares a la insulina, 476c, 514
 cortisol y, 505
- mecanismo de acción, 479-480, 479f
- de crecimiento transformador- β , 145
- de determinación testicular, 555
- de la coagulación, 112, 147, 148c
 en plasma, 115
- de necrosis tumoral (TNF), 160
- de seguridad de conducción nerviosa, 49f, 50, 71
 en axones desmielinizados, 51
 en miastenia grave, 71
- de transcripción, 19, 19f
- de von Willebrand, 116, 145
 deficiencia, 154
- estimuladores de colonias, 131
- estimulante de osteoclastos, 499
- I, 148c
II, 148c, 154
III, 148c
- inhibidor de la prolactina, 564
- intrínseco, 137c, 138, 139f, 179, 179f, 440-441
 anticuerpos contra, 179, 179f
 intrones, 17
 secreción, 430
- IV, 148c, 150
IX, 147, 148, 148f, 148c, 154
 deficiencia, 154
 plaquetario, 4, 145
 prohematógenos, 134-140
 definición, 134
 quimiotácticos,
 célula cebada, 160
 en respuesta inmunitaria, 173
- tisular, 147, 148, 148f
- V, 148c
 activación, 148-149, 149f
VI, 148c
VII, 148, 148f, 148c, 153, 154
 activación, 148-149, 149f
VIII, 148c, 149-150, 150f
 activación, 148-149, 149f
 deficiencia, 154
X, 148-149, 148f, 148c, 154
 activación, 149, 149f
XI, 148, 148f, 148c
XII, 148, 148f, 148c
XIII, 148c
- FADH+H⁺
 en β -oxidación de ácidos grasos, 472, 472f
 en ciclo de Krebs, 467-468, 467f, 468f
- Fagocitosis, 5, 13, 173, 174f
 neutrófila, 159
- Fasciculaciones, 75
- Fascículos
 cardiacos, 185f
 interauriculares cardiacos, 185, 185f
- Fascies acromegálica, 485
- Fase de expulsión, 198
- Fc, fracción, 174
- Feminización, 503
- Fenilbutazona y excreción de urato, 387

- Feniletanolamina-*N*-metiltransferasa, 510, 510f
 activación, 505
 cortisol y, 505
 inhibición, 505
- Fenobarbital para prevención de ictericia neonatal, 127
- Fenómeno de Koch, 169
- Feocromocitoma, 246, 516
- Feocromocitos, 514
- Ferritina, 134-135, 135f, 136, 136c
 estructura, 135f
- Ferroquelatasa, 124, 124f
- Ferroxidasa, 134
- Fertilización, 545, 549-551
in vitro, 553
 pasos en, 552-553
- Feto
 andrógenos y, 533
 diferenciación sexual, 555-558
 progesterona y, 536
- FF. Véase Fracción de filtración.
- Fibras
 de músculo liso, 79, 79f
 de Purkinje, 185f
- Fibras del músculo cardiaco
 con automatismo, 102
 potencial de acción en, 103, 103f
 potencial de membrana en reposo, 103, 103f
 sin automatismo, 102
 potencial de acción en, 102-103, 102f
 potencial de membrana en reposo, 103
- Fibra(s)
 en la dieta, 424
 efectos fisiológicos, 424
 insuficiente y constipación, 456
 papel terapéutico, 424
 musculares, 76-79, 76f
 características, 85-88
 clasificación, 76, 76c
 contracción lenta, 86, 86f
 contracción rápida, 86, 86f
 ley de todo o nada, 85
 nerviosas,
 clasificación, 50, 50c
 diámetro, susceptibilidad a anestésicos locales, diámetro y, 50, 50c
 susceptibilidad a hipoxia, diámetro y, 50, 50c
 susceptibilidad a la presión, diámetro y, 50, 5v
 vasodilatadoras simpáticas, 267, 267f
- Fibrilación
 auricular, 192, 193-195, 194f
 ventricular, 192, 194f, 195
- Fibrinógeno, 116, 118, 147f
 estructura, 149, 149f
- Fibrinólisis, 146
 factores que causan, 152-153
 inhibidores, 153
- Fibronectina, 145
- Fibroplasia retrolenticular, 333
- Fibrosis pulmonar, signos y síntomas, 345c
- Fiebre, 275
 crisis, 275
 del heno, 169
 reumática, 169c, 282
- Filamentos
 de actina, 78, 78f
 en músculo liso, 79, 79f
 intermedios, 5, 6, 7, 79
- Filariasis, linfedema en, 229
- Filtración
 capilar, 225-226, 226f
 glomerular, 363-364
 autorregulación, 363-364
 de líquidos, 363
 de solutos, 363
 osmolaridad, cambios en túbulo renal, 372-374, 372
 propiedades, 363
- Física, principios de, 572-578
- Fitoquinona, 154
- FIV. Véase Fertilización *in vitro*.
- Flagelos, ensamblaje de microtúbulos, 6, 6f
- Florhizina, 443
- Fluido(s)
 corporales, 114
 desequilibrados, 377-379
 homeostasis, 375-377
 osmolaridad, 114-115, 115c
 regulación renal de descarga simpática y, 366, 366c
 tonicidad, 582-583, 582f
 física de, 572-575
 hipertónicos, pérdida, 378f, 379
 hipotónicos,
 consumo, excesivo, 377-378, 378f
 pérdida, 378-379, 378f
 isotónicos,
 consumo, excesivo, 377-378, 378f
 pérdida, 378-379, 378f
 newtonianos, 574
 presión, 572, 573f
- Flujo(s)
 axial, 220, 220f
 con presión nula, 220-221
 determinantes del, 573, 573f
 general, modelo, 216, 573
 laminar, 574-575
 de fluido, 574
 linfático, inadecuado, 229
 modelo, 34
 plasmático renal, 393-394
 sanguíneo,
 determinantes, 215-218
 sangre viscosidad y, 220
 tasa de cuantificación, 222-223
 sanguíneo cerebral, 255-256
 autorregulación miogénica, 256
 cuantificación, 255
- ejercicio y, 235, 235c
 regional, regulación metabólica, 256, 256f
 total, autorregulación, 255-256
- sanguíneo coronario,
 autorregulación, 251-252
 control, 251-252
 control nervioso, 252
 ejercicio y, 235, 235c
 Véase también Circulación coronaria.
- sanguíneo entérico, 267-268
- sanguíneo esplácnico, ejercicio y, 235, 235c
- sanguíneo renal, 358-359
 autorregulación, 363, 364, 364f
 capacidad de concentración urinaria del riñón, 374
 distribución intrarrenal, 359
 ejercicio y, 235, 235c
 filtración glomerular, 364, 364f
 turbulento, 221, 574-575
- Flujómetro, 313f
- Fluoroapatita, 494
- Folatos
 monoglutámicos, 137
 y eritropoyesis, 120
- Foliculogénesis, 537, 540-541, 544
- Folículos (ováricos)
 del antro (de Graaf), 541, 541f
 dominantes, 541
 primarios, 540, 541, 541f
 primordiales, 540, 541f
 secundarios, 540-541, 541f
 terciarios, 541, 541f
- Fondo gástrico, 429, 429f
- Foramen oval, 212, 214f
- Fórmula de Poiseuille-Hagen, 359, 573f, 574
- Fosas nasales, funciones, 289
- Foseta(s)
 gástrica, 430, 431f
 recubiertas, 14
- Fosfatasa, 443
 ácida, 5, 494
 alcalina, concentración sérica, 495
- Fosfatidilserina, 11
- Fosfatos
 absorción intestinal, calcitriol y, 499, 499f
 amortiguadores, tubulares renales, 381, 381f
 de creatina, 83
 desequilibrio, en insuficiencia renal crónica, 405
 disposición renal de, 365, 387-388, 388f
 hormona paratiroidea y, 497-498, 498f
 inorgánico, 81-82, 81f
 regulación renal, 357
- Fosfatúria, hormona paratiroidea y, 497

- Fosfenos, 54
 Fosfodiesterasa, 477
 Fosfofructocinasa, 514f, 515
 Fosfoglicéridos, 9, 9f
 Fosfolambán, 104
 Fosfolipasa, 443
 A₂, actividad, 438-439, 440f
 C, 475, 477, 477c, 478f
 Fosfolípidos
 de membrana, 9
 plaquetarios, 148c, 149, 149f
 síntesis, 5
 Fosforilación de puentes cruzados, 98, 98f
 Fosforilasa, 471, 471f, 514f, 515, 516f
 del glucógeno, 516
 Fotorreceptores, 54
 Fototerapia para ictericia neonatal, 127
 Fracción
 de expulsión, 202
 de filtración, 394
 Fractura, 495
 de Colles, 495
 Fragmento 1.2, 149, 149f
 Frecuencia cardíaca, 237
 efecto,
 autónomo sobre, 103
 sobre el ciclo cardíaco, 199c, 200
 respuesta a la maniobra de Valsalva, 67
 Frémito, 344-345
 Frío
 receptor de, 54
 vasodilatación por, 265
 Fructosa
 -1,5-bifosfatasa, 468f, 470
 absorción, en intestino delgado, 443, 443f
 fuentes dietéticas, 420
 Fructosuria, 398
 FSH. *Véase* Hormona estimulante del folículo.
 Fuerza
 de Starling, 225, 226f
 en capilar glomerular, 363, 364f
 en capilar peritubular, 364f, 365
 en capilar pulmonar, 262f, 263, 263f
 definición, 572
 G, 572
 efecto sobre la circulación, 222
 gravitacional, 572
 Función
 cardíaca, asas presión-volumen, 210-211, 211f
 inmunitaria, glucocorticoides y, 505
 pancreática, pruebas de, 439-441
 renal,
 cuantificación, 392-398
 en el choque, 249
 Furosemida, mecanismo de acción, 369, 370f
- G**
- GABA, como neurotransmisor, 62
 Galactocinesis, 566, 566f
 Galactopoyesis, 567
 Galactosa, absorción, 443, 443f
 Galactosuria, 398
 Gametogénesis
 mujer, 540-541
 varón, 538-540
 Gametos, 530
 Ganglio(s)
 autónomos, 64
 basales y micción, 407
 colaterales, 64, 64f
 definición, 31
 linfáticos,
 centros germinales, 164
 cordones medulares, 164, 165f
 corteza, 164, 165f
 distribución linfocitaria en, 164, 164c, 165f
 estructura, 164, 165f
 funciones, 164
 médula, 164, 165f
 parasimpáticos, 64
 simpáticos, 64
 paravertebrales, 64, 64f
 Gangliósido, 9, 9f
 Gas(es)
 neural, 59
 presión parcial,
 definición, 579
 en neumotórax, 344, 344c
 ley de Dalton, 579, 579f
 química de, 579
 Gasto cardíaco, 202-211, 237
 análisis gráfico, 208f, 209, 209f
 cuantificación, 202-204
 mediante balistocardiografía, 204
 método de Fick, 202-203, 202f
 técnica cineradiográfica, 203
 técnica de dilución de pigmento, 203, 203f, 204f
 técnica Doppler, 203
 definición, 202
 determinantes, 204-207
 en ejercicio, 205, 205f, 207-208, 235, 235c
 en el embarazo, 562-563
 presión venosa central, 208f, 209
 regulación,
 heterométrica, 205
 homométrica, 205
 requerimientos tisulares de oxígeno y, 206, 207f
 Gastrina, 430, 476c
 acciones (efectos fisiológicos), 451c
 efecto trófico, 449
 estructura, 449
 macroheterogeneidad, 449
 microheterogeneidad, 449
 producción, 449
 secreción, 430, 449, 451c
 de ácido gástrico, 432-433, 432f, 432c
 de calcitonina, 498
 de glucagon, 515
 de insulina, 514, 514f
 inhibición por somatostatina, 516, 516f
 secuencia de aminoácidos, 449
 variantes, 449
 Gastrinoma, 449
 GC. *Véase* Gasto cardíaco.
 GDP. *Véase* Difosfato de guanosina.
 Gelsolina, funciones, 116, 116c
 Gen(es), 17
 SRY, 555
 Género, 555
 Genitales
 externos, diferenciación, 556, 557f
 internos, diferenciación, 556, 556f, 557f
 Genoma mitocondrial, 4
 Gentamicina, nefrotoxicidad, 413, 414f
 GH. *Véase* Hormona del crecimiento.
 GIFT. *Véase* Transferencia intratubaria de gametos.
 Gigantismo, 485
 GIP. *Véase* Péptido inhibidor gástrico.
 Glándula(s)
 bulbouretrales, 548
 de Brunner, 435
 gástricas, 430, 431f
 Glándula hipófisis
 anatomía, 482, 482f
 anterior, 482-483, 482f
 hormonas, 476c
 pars distalis, 482-483, 482f
 pars intermedia, 482, 482f
 pars tuberalis, 482, 482f
 regulación hipotalámica, 481, 481f
 embriología, 482
 infundíbulo (tallo neural), 482, 482f
 irrigación sanguínea, 482, 482f
 lóbulo intermedio, 483, 483f
 posterior, 482f, 483-484
 hormonas, 476c
 regulación hipotalámica de, 481, 481f
 Glándula(s)
 lagrimales,
 respuesta a catecolaminas circulantes, 66c
 respuesta a impulsos nerviosos autonómicos, 66c
 nasofaríngeas, 66c
 paratiroides, 497, 497f
 pineal, 66c
 salivales, 427
 inervación, 428, 428f
 mucosas, 427
 respuesta a catecolaminas circulantes, 66c

- respuesta a impulsos nerviosos autonómicos, 66c
- serosas, 427
- sudoríparas,
 - apocrinas, 266, 266c
 - ecrinas, 266, 266c
- suprarrenal,
 - anatomía, 501, 501f
 - regulación hipotalámica de, 481, 481f
- Glándulas tiroides
 - anatomía, 487, 487f
 - anomalías, en síndrome nefrótico, 403
 - captación del yodo, 488, 488f
 - centelleografía, 492
 - daño a, pruebas de, 492
 - epitelio folicular, 487, 487f
 - foliculos,
 - activos, 487, 487f
 - inactivos, 487, 487f
 - función, regulación, 489-490
 - prueba de captación del yodo radiactivo, 492
 - radioimagen, 492
- Glicentina, 449
- Glicerina, como diurético osmótico, 370
- Glicerol, 584, 584f
 - metabolismo, tras la absorción, 518
- Glicerol-3-fosfato, 514f, 515
 - en síntesis de triacilglicerol, 517, 518f
- Globina, 123, 123f
- Globulina, 116, 116c
 - de unión a hormonas sexuales, 532, 534
 - en el embarazo, 563
 - de unión a la testosterona, 532
 - de unión a tiroxina, 489, 535
 - en el embarazo, 563
 - de unión al cortisol, 504
 - γ , 116, 116c
- Glomérulo, 354, 357, 358
- Glomerulonefritis
 - aguda, 403
 - posestreptocócica, 403
 - con progresión rápida, 403, 404
 - crónica, 403
 - de cambios mínimos, 403
 - en medias lunas, 403
 - endocapilar difusa, 403
 - posestreptocócica aguda, 403
- Glomerulopatías, 403
- Glotis, funciones, 289
- Glucagon, 449, 476c
 - acciones (efectos fisiológicos), 480, 515-516, 516f
 - efecto ahorrador de glucosa, 516
 - en diabetes, 520-522
 - metabolismo,
 - de carbohidratos, 515, 516f
 - de glucosa, 515, 516f
- de grasas, 515-516, 516f
- secreción, 449, 513
 - adrenalina y, 516
 - anticipada de, 452, 452f
 - de calcitonina, 498
 - de insulina, 514
 - ejercicio y, 519
 - inhibición por somatostatina, 516, 516f
 - regulación, 515
- Glucagonoma, 449
- Glucocinasa, 470, 470f, 514f, 515
- Glucocorticoides, 501
 - acciones (efectos fisiológicos), 505-506
 - actividad antialérgica, 505
 - adaptación al estrés, 505
 - biosíntesis, 502f, 503
 - deficiencia, 503
 - efecto(s),
 - antiinflamatorios, 505
 - antiinmunitarios, 505
 - de inhibición del crecimiento, 505
 - gástricos, 505
 - metabólicos, 506, 506f
 - psiconeurales, 505
 - renales, 505
 - vasculares, 505
 - en el choque, 250
 - en hiperplasia suprarrenal congénita, 503, 504f, 504c
 - secreción,
 - de hormona antiidiurética, 505-506
 - de hormona de crecimiento, 484
 - inducida por estrés, 504, 505
 - regulación, 504, 505f
 - variación diurna, 504, 505f
 - terapia con, en choque circulatorio, 508
- Glucosfingolípidos, 9
- Glucogénesis, 470, 470f, 477
 - control hormonal, 471, 471f
 - cortisol y, 506, 506f
 - insulina y, 514-515, 514f
- Glucógeno, 584
- Glucogenólisis, 471, 471f, 477
 - catecolaminas y, 516
 - control hormonal, 471, 471f
 - en ejercicio, 519
 - en inanición, 519, 519f
 - hepática, glucagon y, 515, 516f
 - hormona tiroidea y, 490
 - tras la absorción, 518
- Glucolípidos, en membrana celular, 11
- Glucólisis, 83, 467-468, 467f, 468-469, 468f
 - en el ejercicio, 519
 - en eritrocitos, 119-120, 119f
 - en inanición, 519, 519f
 - hormona tiroidea y, 490
 - inhibición, 485
- insulina y, 514-515, 514f
- Gluconeogénesis, 139, 468f, 469-470, 485
 - catecolaminas y, 516
 - cortisol y, 506, 506f
 - en inanición, 519, 519f
 - glucagon y, 515, 516f
 - hormona tiroidea y, 490
 - riñón y, 357
 - tras la absorción, 518
- Glucoproteínas
 - asociadas a distrofina, 78f, 79
 - plaquetarias, 145, 146, 147f
- Glucosa, 584, 584f
 - absorción en intestino delgado, 443, 443f
 - captación, insulina y, 514-515, 514f
 - depuración renal, 393, 393f, 396f
 - disposición renal de, 365, 365f, 367, 368f, 386, 386f
 - en músculo en ejercicio, 516
 - fuentes dietéticas, 420
 - osmolaridad de fluidos corporales, 114-115, 115c
 - secreción anticipada de insulina, 452, 452f
 - anomalías de glucemia preprandial, 522
 - ayuno en diabetes, 522
 - concentración de hemoglobina glucosilada, 125
 - en diabetes, 522
 - en ejercicio, 519-520, 519f
 - en inanición, 519, 519f
 - insulina y, 514-515, 514f
 - normal, 513
 - regulación, 22c, 23, 23f, 467, 513
 - secreción de glucagon, 515
 - tras la absorción, 517
 - tras la absorción, 518
 - trastornos, 517-520
 - transporte,
 - a través de células tubulares renales, 13
 - a través de la mucosa intestinal, 13
 - transmembrana, 13
 - transporte máximo de, 394-395, 394f
 - bajo, 403, 404f
 - umbral renal para, 394-395
 - cálculo, 395, 395f
 - como índice de función tubular proximal, 396
- Glucosa-6-fosfatasa, 468f, 470
- Glucosa-sorbitol-fructosa, vía, 469, 469f
- Glucosuria, 398
 - renal, 403, 404f
- Glucuroniltransferasa, 126-127
- GLUT. Véase Transportadores de glucosa.
- γ -Glutamyltransferasa, 396, 397
- Glutación, reducción del, 120

- GNA. *Véase* Glomerulonefritis aguda.
 GNC. *Véase* Glomerulonefritis crónica.
 GnRH. *Véase* Hormona liberadora de gonadotropinas.
 Goitrina, 490
 Golpe de potencia de contracción muscular, 81-82, 81f, 83
 Gónadas, dipotenciales (indiferenciadas), 555, 555f, 557f
 Gonadotropina coriónica humana, 476c, 559-560
 acciones (efectos fisiológicos), 545, 560
 concentración en el embarazo, 560f
 síntesis fetal de testosterona, 533
 Gota, 5
 Gradiente de presión, 573
 Granulaciones aracnoideas, 258, 258f
 Granulocitos, 157-161
 formación, 130, 131f, 132
 neutrófilos segmentados, 157f
 Granuloma, 168, 169
 Granulómera plaquetaria, 145
 Gránulo(s)
 azurófilos, 132, 157, 158
 basofílicos, 160, 160f
 densos plaquetarios, 145
 eosinofílicos, 159, 160f
 específicos, 157
 neutrófilos, 158
 plaquetarios, 145, 145f
 α , 145, 145f
 densos, 145
 Granulosa, células de la, 534, 534f
 Grasas. *Véase* Lípidos.
 membrana, 9
 Gravedad
 aceleración por, 572
 circulación pulmonar, 261-262, 262f
 distensibilidad alveolar, 316-317, 317f
 efecto sobre la circulación, 221-222, 221f
 perfusión alveolar, 318
 presión,
 intrapleural, 317, 317f
 venosa central, 207
 ventilación alveolar, 316-317, 317f
 GRP. *Véase* Péptido liberador de gastrina.
 Grupo de neuronas respiratorias,
 caudal, 325
 intermedio, 325
 rostral, 325
 ventral, 325, 325f
 Grupos sanguíneos
 enfermedades asociadas con, 142
 familiar, 141
 genotipos, 141-142
 herencia, 141-142
 importancia, 142
 Rhesus, 141, 142f
 sistemas de, 141-142, 141c
 ABO, 141, 141c
 menores, 141, 141c
 principales, 141, 141c
 rhesus (CDE), 141, 141c
 transfusión sanguínea y, 142
 GSR. *Véase* Resistencia galvánica de la piel.
 GTP. *Véase* Trifosfato de guanosina.
 Guanililciclasa, 475, 477, 477c, 478f
 de membrana, 477
 del citosol, 477
 Guanilina, acciones (efectos fisiológicos), 450
 Guanina, 17, 17f
 Gums (fibra vegetal), 424
 Gusto, sentido del, 427
- ## H
- Haces internodales, cardiacos, 185, 185f
 Haptenos, 175
 definición, 166
 propiedades, 166
 Haptocorrina, 138
 Haptoglobina, 116, 128
 Haustra, 446
 Haversianos, canales, 494, 495f
 Haz de His, 185, 185f, 186
 velocidad de conducción, 186c
 Hb. *Véase* Hemoglobina.
 hCG. *Véase* Gonadotropina coriónica humana.
 hCS. *Véase* Somatomotropina coriónica humana.
 HDL. *Véase* Lipoproteínas de alta densidad.
 Heces
 color, 448
 composición, 448, 448c
 pH, 448
 Helicasa del DNA, 18, 18f
Helicobacter pylori, infección por, 454
 Helio, método de dilución, 308, 309f
 Hematocrito, 119
 Hematopoyesis, 130-131
 cortisol y, 505
 extramedular, 130, 130f
 fetal, 130, 130f
 Hematuria, 397
 Hemicanales, 7
 Hemicelulosas, 424
 Hemicolinios, mecanismo de acción, 58
 Hemidesmosoma, 7
 Hemo, 123, 123f
 síntesis, 124, 124f
 Hemocromatosis, 136
 primaria, 136
 secundaria, 136
 Hemodiálisis, 405
 Hemodinámica, 215-222
 Hemofilia, 154
 Hemoglobina, 112, 118, 123-129
 A (HbA), estructura, 123
 A², 124
 capacidad,
 amortiguadora, oxigenación y, 124-125
 de transporte de oxígeno, 321
 color, 123
 concentración en sangre,
 cálculo, 123
 cambios relacionados con la edad, 123, 123f
 colorimetría, 123
 corpúscular media, 119
 de Bart, 124
 degradación, 126-127, 126f
 embrionaria, 124
 en neonato, 123
 estructura, 123-124, 123f
 fetal (HbF), 123-124
 estructura, 123
 funciones, 123
 glucosilación, 125
 glucosilada (HbA_{1c}), 125
 Gower 2, 124
 HbH, 126
 oxigenación, 124-125, 321
 Portland, 124
 reacción con 2,3-difosfoglicerato, 125
 síntesis, 120, 124, 124f
 subunidades, 123, 123f
 trastornos, 125-126
 Hemoglobinemia, 128-129
 Hemoglobinopatías, 125-126
 Hemoglobinuria, 129, 397
 Hemólisis
 extravascular, 128
 en anemia de células falciformes, 125-126
 intravascular, 128
 en anemia de células falciformes, 125-126
 Hemolítica, anemia, 121, 121f
 hallazgos,
 de laboratorio en, 121-122
 en médula ósea en, 122
 microangiopática, 121f
 Hemopexina, 128-129
 Hemorragia
 en trastornos de la coagulación, 153
 por suspensión, 545
 Hemosiderina, 129, 136, 136c
 Hemosiderosis, 136
 hemolítica, 136
 localizada, 136
 nutricional, 136
 relacionada con la transfusión, 143
 Hemosideruria, 129
 Hemostasia, 115, 146-150

- Hendidura sináptica, 59
 Heparansulfato, 151, 151f
 Heparina, 152
 Hepatopatía, 448
 hipoproteinemia en, 116
 Hermafroditas verdaderos, 558
 Hexametonio, 67
 Hexocinasa, 470, 470f
 Hialómera plaquetaria, 145
 Hialuronidasa, 550
 Hibernación del miocardio, 252
 Hidrogeniones
 concentración absoluta con pH normal, 380
 disposición renal de, 365-366, 370
 producción en el organismo, 380
 secreción,
 por células parietales gástricas, 431, 431f
 renal, 380, 381f
 Hidrolasa de ésteres de colesterilo, 438, 440f
 Hidropesía fetal, 144
 Hidroxiapatita, 494
 18-Hidroxycorticosterona, 502f, 503
 3 β -Hidroxideshidrogenasa, 502-503, 502f
 18-Hidroxideshidrogenasa, 502f, 503
 11 β -Hidroxilasa, 502f
 deficiencia, 503, 504f, 504c
 17 α -Hidroxilasa, 502f, 503
 deficiencia, 503, 504f, 504c, 558
 21 β -Hidroxilasa, 502f
 deficiencia, 503, 504f, 504c
 Hidroxilasa
 de dopamina, 510f, 514
 de tirosina, 510f, 514
 17 α -Hidroxipregnenolona, 502f, 503
 estructura, 503f
 17 α -Hidroxiprogestero, 502f, 503, 560
 estructura, 503f
 Hidroxiprolina, concentración urinaria, 495
 Hierro
 absorción,
 mecanismo, 134, 134c
 regulación, 134-135
 captación celular, 135
 regulación, 135-136
 ciclo del, 135, 135f
 como factor prohematógico, 112, 134-136
 deficiencia, 134c
 diagnóstico, 134c
 eritropoyesis en, 132
 en hemoglobina, 123
 en la dieta, 134, 134c
 fuentes, 134c
 hemo, 134
 no hemo, 134
 eritropoyesis y, 120
 exceso, 134c, 136
 férico, 134, 134c
 ferroso, 134, 134c
 formulaciones terapéuticas, 134c
 hemo, 134, 134c
 homeostasis, reservorio, modelo, 136
 no hemo, 134, 134c
 proteínas de almacenamiento, 135f, 136, 136c
 sales insolubles, 134
 sobrecarga, 136
 transporte en plasma, 135
 variantes,
 de almacenamiento, 134c
 de transporte, 134, 134c
 Hígado
 almacenamiento de sangre en, 269
 catecolaminas y, 516
 cortisol y, 506, 506f
 destoxificación de fármacos en, 5
 en inanición, 519, 519f
 estrógenos y, 535
 flujo sanguíneo a, 268-269, 268f
 glucagon y, 515-516, 516f
 glucosa metabolismo, insulina y, 514-515, 514f
 jugo biliar producción, 435-436
 provisión de oxígeno, 269
 respuesta a catecolaminas circulantes, 66c
 tras la absorción, 517, 518f
 unidad funcional, 268, 268f
 Hiperactividad y generación de calor, 273
 Hiperaldosteronismo, 246
 primario, 508
 secundario, 508
 sensible a glucocorticoides, 507
 Hiperamonemia, 448
 Hiperbilirrubinemia, 127-128, 128f
 causas,
 hepáticas, 127, 128
 poshepáticas, 128
 prehepáticas, 127
 con predominio,
 conjugado, 127
 no conjugado, 127
 conjugada, 127-128, 127c, 128f
 causas hepáticas, 128
 causas poshepáticas, 128
 fuga retrógrada, 127
 no conjugada, 127, 127c, 128f
 causas hepáticas, 127
 causas prehepáticas, 127
 retención, 127
 Hipercalcemia
 en hiperparatiroidismo, 500
 secreción de calcitonina, 498, 498f
 Hipercapnia, 333-334
 causas, 333
 definición, 333
 respuesta a,
 en sueño, 335, 335f
 quimiorreceptores y, 329-330
 signos y síntomas, 333-334
 Hiper cortisolismo en embarazo, 563
 Hiperemia reactiva
 cutánea, 265
 en músculo, 266
 Hiperesplenismo, 165
 Hiperfagia y generación de calor, 273
 Hiperfosfatemia
 en hipoparatiroidismo, 499
 en insuficiencia renal crónica, 405
 Hiper gammaglobulinemia en mieloma múltiple, 116
 Hiper glucemia
 cortisol y, 506, 506f
 definición, 513
 efectos fisiológicos, 513
 en diabetes, 520-521, 521f
 hipofisaria, 485
 inducida por adrenalina, 516
 Hiperinsulinemia inducida por cortisol, 506
 Hiperlipidemia
 en diabetes, 521, 521f
 en síndrome nefrótico, 403
 Hipernatremia en hiperaldosteronismo, 508
 Hiperparatiroidismo
 primario, 500
 secundario, 500
 Hiperpigmentación en enfermedad de Addison, 508
 Hiperpirexia, 275
 Hiperplasia suprarrenal congénita, 503
 variante,
 con pérdida de sales, 503
 hipertensiva, 503
 Hiperpnea, 330
 en hipercapnia, 333
 en hipoxia, 332
 en trastornos respiratorios, 344, 345c
 inducida por ejercicio, 331-332
 refleja, 327
 Hiperpolarización, 33
 del potencial de acción, 40
 posterior del potencial de acción, 39, 39f
 Hiperpotasemia, 384, 384c
 características clínicas, 384
 causas, 384, 384c
 efectos cardiacos, 384, 384f
 en diabetes, 515, 522
 relacionada con transfusión, 143
 secreción,
 de aldosterona, 506-507, 507f
 de insulina, 514
 Hiperprolactinemia, 564
 Hiperproteinemia, 116
 Hipersensibilidad, 169
 inmediata, 169, 170f
 por deservación, 515
 tipo I, 169, 170f
 tipo II, 169, 170f
 tipo III, 169, 170f
 tipo IV, 169, 170f

- tipo tardío, 169, 170f
- Hipertensión, 245-246
causas, 246
clínica, 245-246
efectos,
adversos, 246
cardiacos, 246
vasculares, 246
en insuficiencia renal crónica, 405
esencial, 246
experimental, 245
Goldblatt, un clip,
dos riñones, 245
un riñón, 245
insensible a la sal, 245, 246
pill, 246
pulmonar, 263
en enfermedad pulmonar restrictiva crónica, 342
renal, 246
sensible a la sal, 244f, 245, 246
tratamiento, 246
- Hipertermia, 275
constitucional, 271
inducida por ejercicio, 275
maligna, 275
- Hipertiroidismo, 491-492
tratamiento, 492
- Hiperventilación, 344
hipocapnia producida por, 334
persistente, a grandes altitudes, 337c, 338
respiración periódica tras, 335
y síncope, 257
- Hipervitaminosis D, 500
- Hipoalbuminemia en síndrome nefrótico, 403
- Hipocalcemia
en hiperparatiroidismo secundario, 500
en hipoparatiroidismo, 499
en insuficiencia renal crónica, 405
relacionada con la transfusión, 143
vitamina D síntesis, 499, 499f
- Hipocapnia
causa, 334
definición, 334
- Hipofosfatemia
en hiperparatiroidismo, 500
síntesis de vitamina D, 499, 499f
- Hipoglucemia
definición, 513
efectos fisiológicos, 513
en enfermedad de Addison, 508
secreción,
de glucagon, 515
de hormona de crecimiento, 484
y síncope, 257
- Hipohalitos, 159
- Hiponatremia
en cetoacidosis diabética, 521-522
secreción de aldosterona, 507, 507f
- Hipoparatiroidismo, 499-500
primario, 499, 500c
secundario, 500, 500c
- Hipopituitarismo, 485, 538
- Hipopnea, 330
- Hipopotasemia, 384, 384c
características clínicas, 384
causas, 384, 384c
efectos,
gastrointestinales, 384
neuromusculares, 384
en síndrome de Conn, 508
intolerancia a la glucosa, 514
relacionada con diuréticos, 370c
- Hipoproteinemia, 116
- Hipotálamo
actividad autonómica, 63
centro de la sed, 376
hormonas, 476c, 481-482
mecanismos de termorregulación, 274-275, 274f
centro inhibidor del calentamiento, 274, 274f
centro inhibidor del enfriamiento, 274-275, 274f
pubertad y, 537
termostato en, 272
vías de control, 481, 481f
- Hipotensión, definición, 246
- Hipotermia, 275
- Hipótesis
de retroalimentación tubuloglomerular, 363-364
del mejor ajuste, 14-15, 15f
miogénica de autorregulación renal, 363
- Hipotiroidismo, 491
congénito, 491
neonatal, 491
- Hipovitaminosis D, 500
- Hipovolemia en hiperaldosteronismo secundario, 508
- Hipoxia, 118, 332
anémica, 332, 333
relacionada con la transfusión, 143
cianosis en, 332
conducción nerviosa, 50c, 51
definición, 332
en anemia, 121
de células falciformes, 126
gran altitud,
respuestas compensatorias a, 337, 337c
signos y síntomas, 337, 337c
hiperventilación en, 332
hipóxica, 332-333
histotóxica, 332, 333
oxigenoterapia para, 333
por estasis, 332, 333
respuesta a quimiorreceptores y, 329
síntomas centrales, 332
- Histamina, 160
en hipersensibilidad inmediata, 169
secreción,
de ácido gástrico, 432-433, 432f, 432c
gástrica, 430
- Histéresis de distensibilidad pulmonar, 299f, 300, 300f
- Histonas, 3
- HLA. Véase Antígenos leucocitarios humanos.
- HMP. Véase Vía de las hexosas monofosfato.
- Homeostasis, 2, 21-24
definición, 21
falla, 23-24
interreceptores que participan en, 54, 55c
respiratoria, 329
sistema nervioso autónomo y, 64
- Homeotermos, 271
- Homocistinuria en deficiencia de vitamina B₁₂, 139
- Hormona(s), 464
adenohipofisis, 476c
antagonistas, 480
β-lipotrópica, secreción, 483, 483f
corticosuprarrenales, 476c, 501-509
de la lactancia, 564
del parto, 564
en acoplamiento excitación-contracción, 100
estimulante del folículo, 476c
acciones (efectos fisiológicos), 541
brote máximo, 543f, 544
en ciclo menstrual, 543-546, 543f
en foliculogénesis, 541
función ovárica, 536, 536f
función testicular, 533, 533f
secreción, 483, 483f
estimulante de melanocitos, 476c, 508
secreción, 483, 483f
síntesis, 483, 483f
- familia,
de gastrina, 449
de secretina, 449
- formas precursoras, 4
- gastrointestinales, 416, 430, 449-452, 476c
controles por retroalimentación, 450-452, 450f
secreción de calcitonina, 498
secreción de glucagon, 515
secreción de insulina, 514, 514f
gonadales, 476c
grupo I, 475, 476c, 477f
mecanismo de acción, 475, 477f
grupo II, 475-477, 476c
activación de señalización de membrana, 475, 478f
grupo IIA, 475, 476c, 477, 477c
mecanismo de acción, 477, 479f
grupo IIB, 475, 476c, 477c
mecanismo de acción, 477, 479f
grupo IIC, 475, 476c, 477c
mecanismo de acción, 477, 479f
grupo IID, 475, 476c, 477c

- mecanismo de acción, 479-480, 479f
- hipofisotrópicas, 481, 482f
- hipotalámicas, 476c, 481-482
- liberadora de secreción, regulación, 481, 481f
- liberadora de corticotropina, 476c
acciones (efectos fisiológicos), 504, 505f
- liberadora de gonadotropinas, 476c, 481
acciones (efectos fisiológicos), 533, 544
como neurotransmisor autonómico, 67c
secreción, 533
y pubertad, 537
- liberadora de somatotropina, 481, 484, 484f
- liberadora de tiotropina, 476c, 481, 489, 489f
- luteinizante, 476c
acciones (efectos fisiológicos), 541
brote, 543f, 544, 545
en ciclo menstrual, 543-546, 543f
función ovárica, 536, 536f
función testicular, 533, 533f
secreción, 483, 483f
- inhibidora de la prolactina, 481
mecanismo de acción, 475-480
- medulosuprarrenales, 476c
- ováricas, 534-536
efectos sobre el músculo liso uterino, 101, 535, 536
- pancreáticas, 476c
- paratiroidea, 476c, 494, 497-498
acciones (efectos fisiológicos), 388, 497-498
deficiencia, 499
efecto fosfatúrico, 497
equilibrio del calcio (homeostasis), 388, 497
equilibrio del fosfato, 388, 497-498, 498f
exceso, 500
secreción, 499-500, 500c
secreción de calcitonina, 498f
síntesis de vitamina D, 499, 499f
- placentarias, 476c, 559-560
- porción posterior de la hipófisis, 476c
- que actúan sobre los riñones, 389-391
- reguladoras del calcio, 476c, 494-500, 497-499
- sinérgicas, 480
- síntesis, 4
- testiculares, 532-533
- tiroideas, 476c, 487-493
- tropicas, 483
- unión a proteínas plasmáticas, 116
- Hormona adrenocorticotrópica, 476c**
acciones (efectos fisiológicos), 504, 505f
- en síndrome de Cushing, 507-508
- formación, 483, 483f
- hipersecreción,
en enfermedad de Addison, 508
en hiperplasia congénita suprarrenal, 503
- secreción, 483, 483f
epinefrina y, 516
inducido por estrés, 505
- secreción aldosterona y, 506-507, 507f
- Hormona antiurética, 242, 476c**
capacidad de concentración urinaria del riñón, 374
efectos fisiológicos, 365, 366, 376, 376f, 386, 389
osmolaridad del líquido tubular y, 372
plasma osmolaridad y, 376, 377f
- receptores,
V₁, 389
V₂, 389
- secreción, 376, 484
glucocorticoides y, 505-506
regulación, 481, 481f
síntesis, 389
- Hormona del crecimiento, 476c, 484-485**
acciones (efectos fisiológicos), 484-485
crecimiento esquelético, 484
deficiencia, 485
efectos,
anabólicos, 484
inhibidores de insulina, 484-485
lipolíticos, 484-485
metabólicos, 484-485
renales, 484
similares a insulina, 485
- hipersecreción, 485
- hiposecreción, 485
- mecanismo de acción, 479-480, 479f
- metabolismo,
de carbohidratos, 484-485
de glucosa, 484
de grasas, 484-485
- secreción, 483, 483f, 484
cortisol y, 505
estímulos para, 484
de insulina, 514
inhibición por somatostatina, 516
regulación, 484, 484f
trastornos, 485
- Hormona estimulante de la tiroides (tiotropina), 476c**
acciones (efectos fisiológicos), 489-490, 489f
secreción, 483, 483f, 489
inhibición por somatostatina, 516
- Hormona tiroideas, 476c, 487-493**
acción(es) (efectos fisiológicos), 490
hiperglucemiante, 490
hipoglucemiante, 490
biosíntesis, 487-488, 488f
- efectos,
cardiovasculares, 491
metabólicos, 490
- excreción, 489
- liberación, regulación, 489-490, 489f
- metabolismo, 489
de carbohidratos, 490
de glucosa, 490
de grasas, 490-491
del caroteno, 491
propiedades, 475, 476c
secreción, 487-488
tasa metabólica, 490
termogénesis, 273, 490
transporte, 489
- Horquilla de replicación, 18, 18f
- hPL. *Véase* Lactógeno placentario humano.
- HSC. *Véase* Hiperplasia suprarrenal congénita.
- HTT. *Véase* Hipersensibilidad, tipo tardío.
- Hueso(s)**
acreción, 494-495
calcio en, 496, 497f
calcitriol y, 499
cambios, en insuficiencia renal crónica, 405
cortical (compacto), 494, 495f
crecimiento, 484
hormona del crecimiento y, 484
hormona tiroidea y, 490
esponjoso, 495f
estrógenos y, 535
histopatología, 494
química, 494
recambio, 494-495
remodelamiento, 494-495
resorción, 494-495, 496f
trabeculado (esponjoso), 494, 495f
- Huevo. *Véase* Óvulo.
- Husos mitóticos, 5, 6
- I**
- ICP. *Véase* Índice de cariopícnosis.
- Ictericia**
colúrica, 128
definición, 127
Jod-Basedow, efecto, 490, 490f
neonatal, 127, 144
grave, 144
obstructiva, 128
- IECA. *Véase* Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- IF. *Véase* Factor intrínseco.
- IGF. *Véase* Factores de crecimiento semejantes a la insulina.
- IICE. *Véase* Inyección intracitoplásmica de espermatozoides.
- IIU. *Véase* Inseminación intrauterina.
- Íleo adinámico, 454

- Implantación, 551, 553f
 central, 551
 intersticial, 551
- Importinas, 3
- Inanición
 eventos metabólicos en, 519, 519f
 hipoproteinemia en, 116
- Incisura, 198, 199f
- Incremento diastólico para isquemia del miocardio, 253
- Índice(s)
 de cariopcnosis, 544
 de inervación de unidad motora, 88
 de masa, 9
 de resistencia pre:poscapilar, 226, 226f
 de Valsalva, 67
 eritrocitario, 119
 estrógenos:progestágenos, 565-566
 líquido tubular/plasma, 365, 365f
 normalizado internacional, 154
 P/D, 67
- Infantilismo sexual, mujer, 503
- Infarto
 del miocardio, 252
 anomalías electrofisiológicas en, 190
 ECG, cambios en, 190-191
 endocárdicas, 191
 epicárdicas, 191
 en territorios vasculares limítrofes, 255
- Infección de vías urinarias, 397, 398
- Infertilidad, 547, 550, 557, 564
- Inflamación
 aguda, hiperproteinemia en, 116
 corticoesteroides para, 508-509
 crónica, hipoproteinemia en, 116
 definición, 166
 fisiopatología, 166
 glucocorticoides y, 505
 signos, 166
 tratamiento, 508-509
- Inhibición
 presináptica, 62, 62f
 reversible de espermatozoides, 554
- Inhibidores
 de acetilcolinesterasa,
 irreversibles, 59
 mecanismo de acción, 58-59, 60f, 70, 70f
 para miastenia grave, 70
 reversibles, 59
 de la enzima convertidora de angiotensina, 246
 en isquemia del miocardio, 253
 del activador del plasminógeno, 146, 153
- Inhibina, 538
 acciones, 533, 536, 536f
 síntesis, 533f
- Inicio de transducción, 18-19, 18f
- Injerto para puenteo coronario, 253, 253f
- Inmunidad, 166-167
 activa, 166-167
 adquirida (adaptiva), 163, 166-167
 celular, 163
 definición, 166
 humoral, 163, 173-176
 mediada por células, 173-174, 176
 natural (innata), 163, 166
 componentes, 166
 pasiva, 167
 secretoria, 175
- Inmunización
 activa, 167
 pasiva, 167
- Inmunodeficiencia, 168
- Inmunógenos, 166
- Inmunoglobulina(s), 171, 172, 174-175
 cadenas,
 ligeras, 174, 175f
 pesadas, 174, 175f
 cambio de clase, 167f, 174-175
 escisión enzimática, 174
 estructura, 174, 175f
- IgA,
 absorción en neonatos y lactantes, 443
 propiedades, 175
- IgD, 175
- IgE, 160
 en hipersensibilidad inmediata, 169
 propiedades, 175
- IgG,
 en respuesta inmunitaria primaria, 167f
 en respuesta inmunitaria secundaria, 167f, 167c
 propiedades, 174-175
- IgM,
 en respuesta inmunitaria primaria, 167f, 167c
 en respuesta inmunitaria secundaria, 167f
 estructura, 175f
 propiedades, 174
- región,
 constante, 174
 variable, 174
 síntesis, 116
- Inmunomodulación, 167-168
- Inmunopotenciación, 167-168
- Inmunosupresión terapéutica, 168
 específica, 168
 inducida por antígenos, 168
 inespecífica, 168
 mediada por anticuerpos, 168
- Inmunosupresores
 físicos, 168
 químicos, 168
- Inmunoterapia
 específica, 167
 inespecífica, 167
- Inmunotoxinas, 167
- Inositol trifosfato, 475, 477, 477c, 479f
- Inseminación, 549
 intrauterina, 553
 subzonal, 553
- Inserción cotransduccional, 4
- Inspiración
 músculos de, 294-295
 accesorios de, 294, 295
 pared torácica, cambios durante, 294, 294f
- Insuficiencia
 cardiaca, 210-211, 211f
 compensada, 210
 congestiva, 210
 decompensada, 210
 del lado derecho, 210
 del lado izquierdo, 210
 gasto alto, 210
 tratamiento, 210-211
 coronaria, 252-253
 del ventrículo izquierdo, 262
 renal intrínseca 404
 renal aguda, 403-404
 características clínicas, 403
 definición, 403
 fisiopatología, 404, 413, 414f
 renal crónica,
 definición, 404
 desequilibrio hidroelectrolítico en, 404
 fisiopatología, 404, 405
 manejo, 404
 suprarrenal,
 primaria, 508
 secundaria, 508
 tratamiento, 508
- Insulina, 476c
 acción(es), 13, 437, 480, 514-515
 en absorción, 517, 517f, 518f
 hipopotasémica, 515
 lipogénica, 514f, 515, 517, 518f
 tras la absorción, 518
 actividad antilipolítica, 514f, 515, 517, 518f
 deficiencia, 520, 520c
 depuración, 393, 393f
 tasa de filtración glomerular, 394
 efecto,
 antinatriurético, 515
 metabólico, 514-515, 514f
 equilibrio,
 del potasio, 515
 electrolítico, 515
 estructura, 513f
 formación, 513, 513f
 glucemia, 514-515, 514f
 hiperpolarización de membrana, 515
 mecanismo de acción, 479-480, 479f
 metabolismo,
 de carbohidratos, 514-515, 517, 517f

de glucosa, 515, 517, 518f
 de grasas, 515, 517, 518f
 secreción, 449
 adrenalina y, 516
 anticipada de, 452, 452f
 ejercicio y, 519
 inhibición por polipéptido pancreático, 516f, 517
 inhibición por somatostatina, 516, 516f
 regulación, 23, 481, 481f, 513-514
 terapia en diabetes, 522
 Integrinas plaquetarias, 145
 Intercambio capilar, 225-227
 limitado,
 por el flujo, 227, 227f
 por la difusión, 227, 227f
 renal para el equilibrio hidroelectrolítico, 375-376, 375f
 Intercambio de gases alveolar, 318-320
 Interferones, IFN- γ , funciones, 176
 Interleucinas, 131
 IL-1, 176
 IL-2, funciones, 176
 IL-4, 176
 IL-5, 176
 IL-6, 176
 Internodales, vías auriculares, 186
 Interorreceptores, 54, 55c
 Intestino delgado
 contracciones,
 de segmentación, 442, 442f
 tónicas, 442
 funciones, 442-445
 de absorción, 443-445
 digestivas, 442-443
 mecánicas, 442
 secretorias, 442
 ondas peristálticas en, 442
 patrones de motilidad, 442
 reflejos, 442
 respuesta,
 a impulsos nerviosos autonómicos, 65c
 a catecolaminas circulantes, 65c
 superficie de absorción inadecuada, y malabsorción, 455
 Inulina, disposición renal de, 365, 365f
 Inyección intracitoplásmica de espermatozoides, 553
 Iones
 concentración, 33
 orgánicos, 367, 368f
 Ionóforos, 13
 Ipecacuana, 453
 IRA. *Véase* Insuficiencia renal aguda.
 Irrigación muscular, 266-267
 autorregulación, 266
 control metabólico, 266
 control nervioso, 266-267, 267f
 Islotes de Langerhans, 436, 513
 Isomaltasa, 442

Isostenuria, 397, 404
 Isquemia
 cerebral, 255
 del miocardio, 252
 consecuencias, 252-253
 tratamiento, 253, 253f

J

Jugo biliar
 componentes, 435
 pH, 435
 producción hepática de, 435
 Jugo digestivos, constituyentes, 444f
 Jugo pancreático, 436-437
 análisis, 439-440
 constituyentes, 436
 enzimas en, actividad, 437-439
 pH, 436
 secreción, 436
 fase cefálica, 436-437
 fase intestinal, 436-437
 regulación, 436-437
 tasa de, concentración iónica en, 436, 437f
 volumen, 436

K

Kernicterus, 127, 144
 Korotkoff, ruidos de, 221, 221c, 223, 223f, 575
 Kwashiorkor, 420, 420c, 485

L

Lactancia
 amenorrea, 567
 fases, 566-567
 hormonas de, 564
 Lactasa, 442
 Lactato, 516
 en ciclo de Cori, 519-520, 520f
 motilidad espermática, 548, 548f, 549
 Lácteos, 444
 Lactoferrina, 158
 salival, 427
 Lactogénesis, 566
 Lactógeno placentario humano, 560
 Lactosa
 fuentes dietéticas, 420
 intolerancia a la, 455
 Lactosuria, 398
 Lagunas, 552f
 Lamelipodios, 5
 Lámina
 basal, 78f, 79
 propia del tubo digestivo, 425, 425f

Laminina, 78f, 79
 Laringe, músculos intrínsecos, 289
 Latrotoxina α , mecanismo de acción, 58
 Laxantes, de volumen, 424
 LCIC. *Véase* Liberación de calcio inducida por calcio.
 LCR. *Véase* Líquido cefalorraquídeo.
 LDL. *Véase* Lipoproteínas de baja densidad.
 LEC. *Véase* Líquido extracelular.
 Lecitina, 11
 Leche
 de bruja, 566
 descenso de, 566, 566f
 expulsión de, 566, 566f
 Leptina
 inicio puberal, 537
 síntesis inducida por cortisol, 506
 Lesión(es)
 medular y poiquiloterma, 275
 por contragolpe, 258, 258f
 por golpe, 258, 258f
 Leucemias, tratamiento, 508
 Leucocitos
 clasificación, 157
 formación, 130-131, 130f
 tipos, 157
 totales, conteo normal, 115c
 valores normales, 115c
 Leucocitosis
 causas, 158
 con neutrofilia, 158
 en neonato, 158
 definición, 158
 desviación, 158
 Leucopenia
 con neutropenia, 158
 definición, 158
 Leucopoyesis, 131f, 132
 serie,
 granulocítica (mieloide), 131f, 132
 linfocítica, 131f, 132
 monocítica, 131f, 132
 Leucotrienos, 160
 Ley(es)
 de acción muscular, 95
 de aproximación, 95
 de Avogadro, 579
 de Boyle, 579
 de Charles, 579
 de Dalton de presión parcial, 579, 579f
 de destorsión, 95
 de Fick de difusión, 580
 de Frank-Starling, 204-205
 de inercia, 572
 de Landsteiner, 141
 de Laplace, 219, 574
 de Ohm, 35, 47, 215-216, 577, 577f
 de todo o nada, 39
 canales de iones y, 45f, 46

- contracción del músculo cardíaco y, 104, 185
 - fibra muscular y, 85
 - unidad motora y, 88
 - de Weber-Fechner, 89, 89f
 - universal de los gases, 579
 - LH. *Véase* Hormona luteinizante.
 - Liberación de calcio inducida por calcio, 99
 - acoplamiento excitación-contracción cardíaco, 104
 - LIC. *Véase* Líquido intracelular.
 - Lidocaína, efecto sobre canales del sodio, 44
 - Ligadura tubaria, 554
 - Ligamento
 - arterioso, 212, 214f
 - redondo, 212, 214f
 - venoso, 212, 214f
 - Lignina, 424
 - Línea
 - de compensación respiratoria en nomograma de Davenport, 401, 401f
 - M en músculo, 82, 82f
 - Linfa, composición, 228
 - Linfagocitos, 227
 - Linfáticos
 - colectores, 228
 - iniciales, 227-228
 - intestinales, obstrucción y malabsorción, 455
 - pulmonares, 261, 290
 - Linfoblastos, 131f, 132, 172
 - Linfocitos, 157, 163, 163f
 - B, 163
 - en tejidos linfoides periféricos, 163, 164c
 - formación, 130-131, 130f, 163
 - grandes, 163
 - pequeños, 163
 - tamaño, 163
 - Linfocitosis, causas, 163
 - Linfomas, tratamiento, 508
 - Linfopenia, causas, 163
 - Lipasa
 - activada por sales biliares, actividad, 438, 440f
 - gástrica, actividad, 434
 - lingual, 428
 - pancreática,
 - actividad, 438, 440f
 - deficiencia, 455
 - sensible a hormonas, 474, 474f, 477
 - adrenalina y, 516
 - cortisol y, 506, 506f
 - en inanición, 519, 519f
 - glucagon y, 515, 516f
 - insulina y, 514f, 515, 517, 518f
 - Lípido(s)
 - absorción en intestino delgado, 444, 444f
 - corporales. *Véase* Tejidos adiposos.
 - digestión, 437, 440f
 - control por retroalimentación de, 450f, 451-452
 - en intestino delgado, 443
 - enzimas pancreáticas y, 438-439
 - emulsificación, 437, 438f
 - en la dieta, 419
 - vaciamiento gástrico, 430
 - en organismo humano, 584, 584f
 - malabsorción, 455
 - metabolismo, 471-474
 - catecolaminas y, 516
 - cortisol y, 506, 506f
 - glucagon y, 515-516, 516f
 - hormona del crecimiento y, 484-485
 - hormona tiroidea y, 490-491
 - insulina y, 515
 - tras la absorción, 517, 518f
 - Lipogénesis, 473-474, 473f
 - inducida por cortisol, 506
 - insulina y, 514-515, 514f
 - Lipólisis, 474, 474f, 477
 - adrenalina y, 516
 - cortisol y, 506, 506f
 - en diabetes, 521, 521f
 - en ejercicio, 519
 - en inanición, 519, 519f
 - glucagon y, 515-516, 516f
 - tras la absorción, 518
 - Lipooxigenasa, vía de la, 231-232, 232f
 - Lipopolisacárido, 275
 - Lipoproteínas
 - de alta densidad, 419
 - de baja densidad, 419
 - endocitosis, 14
 - de muy baja densidad, 515, 517
 - Lipoproteinlipasa, 514f, 515, 517, 518f
 - Líquido cefalorraquídeo, 257-259
 - absorción, 258
 - análisis, 258-259
 - anomalías, 258-259
 - características físicas, 259c
 - circulación, 257-258, 257f
 - composición bioquímica, y plasma, comparación, 259
 - eritrocitos en, 259
 - formación, 257-258
 - funciones, 258, 258f
 - glucosa en, 259
 - linfocitos en, 259
 - neutrófilos en, 259
 - presión, 259
 - turbidez, 258-259
 - Líquidos corporales
 - compartimientos de, 114, 114f
 - cuantificación, 114, 114c
 - indicadores, 114, 114c
 - Líquido extracelular, 114, 114f
 - calcio en, 496
 - concentración de iones, 36-37, 36c, 37f
 - osmolaridad, 377, 377f
 - regulación renal, 357, 376
 - resistencia, y conducción electrotonica, 47
 - volumen, 377, 377f
 - cálculo, 114
 - cuantificación, indicadores para, 114, 114c
 - expansión, 374
 - Líquido intersticial, 114
 - Líquido intracelular, 114, 114f
 - osmolaridad, 377, 377f
 - volumen, 377, 377f
 - cálculo, 114
 - cuantificación, indicadores para, 114, 114c
 - Líquido
 - intravascular, 114, 114f
 - pleural, 294
 - transcelular, 114
 - Lisina, y secreción de hormona de crecimiento, 484
 - Lisofosfolipasa, 159
 - Lisosomas, 3, 3f, 4, 5
 - pH, 5
 - secundarios, 13
 - Lisozima salival, 427
 - Litos
 - biliares, 456-457
 - de colesterol, 456-457
 - de pigmento, 456, 457
 - de pigmentos biliares, 456, 457
 - renales en hiperparatiroidismo, 500
 - Llenado ventricular rápido, 197f, 197c, 198
 - Lobulillares, arterias renales, 357-358, 357f
 - Lobulillos
 - hepáticos, 268, 268f
 - porta, 268, 268f
 - renales, 357
 - Longitud-tensión, relación en el músculo, 87, 87f
 - Lucha o huida, 514
 - Luteólisis, 545
- M**
- Macrófagos, 162-163
 - en ganglios linfáticos, 164
 - funciones, 162-163
 - pulmonares alveolares, 290, 292
 - tisulares, 162
 - Macrominerales, 423
 - Macronutrientes, 419-420
 - definición, 419
 - Mácula
 - adherente. *Véase* Desmosomas.
 - densa, renal, 360, 360f
 - Maduración, hormona tiroidea y, 490
 - Magnesio, requerimiento dietético, 423

- Mal de montaña
agudo, 337-338
crónico, 338
transitorio, 337
- Malabsorción
hipoproteinemia en, 116
Véase también Esprúe celiaco.
- Malatión, 59
- Maltasa, 442
fuentes dietéticas, 420
- Mamas
cambios en ciclo menstrual, 544, 545
estrógenos y, 535
preparación para la lactancia, 566, 566f
progesterona y, 536
- Mamotropos, 483
- Manguito de Schwann, 30, 30f
- Maniobra
de Müller, 301
de Valsalva, 301
frecuencia cardiaca respuesta a, 67
presión sanguínea, cambios durante, 241, 241f
síncope, 257
- Manitol, como diurético osmótico, 370
- Manometría directa, 223, 223f
- Manómetro de mercurio, 572-573, 573f
- MAO. *Véase* Monoaminoxidasa.
- Marañas neurofibrilares, 29
- Marasmo, 420, 420c
- Marcapasos, células gastrointestinales, 429
- Marea alcalina, 431
- Masaje carotídeo, 239-241
- Mastectomía radical, linfedema tras, 229
- Masticación, 425-426
- Mastogénesis, 566, 566f
- Matriz, espacio de, mitocondrial, 4, 4f
- MBP. *Véase* Proteína básica principal.
- Mecanismo(s)
intercambiador contracorriente para testosterona de origen testicular, 540, 540f
prohormonales, 151f, 153
- Mecanorreceptores, 54, 55c
cardiovasculares, 238
- Medición de parámetros hemodinámicos, 222-223
- Médula ósea
amarilla, 132-133
biopsia, 133
aspiración, 133
trepanación, 133
componentes celulares, 132
composición, 132
desarrollo de células B en, 163
anemia, 122
en hematopoyesis, 130, 130f, 132
reserva,
anatómica, 133
funcional, 132, 133
roja, 132-133
porcentaje en distintos huesos, 130f
sinusoides, 132
- Médula renal, 357, 357f
hiperosmolaridad de líquidos en, 365, 372
factores que modifican, 374
subdivisiones, 357, 358f
- Medula suprarrenal, 501, 501f
aporte sanguíneo a, 501, 514
células, 514
disfunciones, 516
hormonas, 476c, 514-516
inervación, 514
respuesta,
a catecolaminas circulantes, 66c
a impulsos de nervios autónomos, 66c
- Meg-CFU, 130f, 131
- Megacarioblastos, 131f, 132
- Megacariocitos, 131f, 132, 133f, 145
formación, 130-131, 130f
- Megacolon agangliónico, 455-456
- Megaloblastos, 138
- Meiosis en gametogénesis
en el varón, 539, 539f
en la mujer, 540
- Melanina, 483
- Melanocitos, 483
- Melanóforos, 483
- Melanosomas, 483
- Membrana basal alveolar, 318, 318f
- Membrana celular, 2
asimetría,
distribución interna exclusiva (transversa), 11
regional, 11
canales, 14-15, 14f, 14c, 15f
composición, 9, 9f
difusión a través, simple, 11-12, 12f
estructura, 9-11, 10f
mosaico fluido, modelo, 10-11, 10f
permeabilidad, 9, 11
poros en, 15
potencial a través, 33, 33f
transporte, 11-14
mediado por portadores, 12-13, 12f
trastornos, 11
- Membrana(s)
externa, mitocondrial, 4, 4f
glomerular, 359-360
interna mitocondrial, 4, 4f
plasmática, 3
respiratoria, 289-290, 318, 318f
capacidad de difusión, 319-320
transporte a través de, 318-319
- Memoria inmunológica, 166
- Menaquinona, 154
- Menarca, 537, 543
- Menopausia, 543
- Menstruación, 543
- Meromiosina
ligera, 77-78, 78f
pesada, 77, 78f
- Mesodermo embrionario, 552f, 559
- Mestinson, 28
- Metaarteriolas, 215, 217f
- Metabolismo
andrógenos y, 533
catecolaminas y, 516
en ejercicio, 519-520, 519f
en inanición, 519, 519f
estrógenos y, 535
glucagon y, 515-516, 516f
glucocorticoides y, 506, 506f
insulina y, 514-515, 514f
- Metabolitos tóxicos, 405
- Metahemoglobina, 119-120, 128, 129, 333
formación, 125
- Metahemoglobinemia, 125
- Metalotioneínas, 423
- Metamielocitos, 131f, 132, 157f
- Metanefrina, 511f, 515
- Metemalbúmina, 128-129
- Metilcobalamina, 139
- MetilénTHF, 137-138
- MetilTHF, 138
- Metimazol, 492
- Método
de Fick para cuantificación del gasto cardiaco, 202-203
de inhalación única de nitrógeno, 315, 315f
de Kety,
del óxido nítrico para cuantificación de flujo sanguíneo cerebral, 223
para cuantificación de flujo sanguíneo cerebral, 255
- Metotrexato, mecanismo de acción, 137
- 3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol, 511f, 515
- MG. *Véase* Miastenia grave.
- MHC. *Véase* Complejo mayor de histocompatibilidad.
- MHPG. *Véase* 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol.
- Miastenia grave, 11, 169c
- Micción
arco reflejo de, 406f, 407
centros de la,
pontinos, 407, 408f
sacros, 407
control supraespinal de, 407, 408f
inicio, 408
reflejo de, 407
síncope, 257
- Micelios, 444
definición, 437
formación, 437, 438f
- Microcircuitos de reentrada, 192-193, 193f

- Microfilamentos, 5-6, 6f
 Microglía, 31-32, 31f
 Micromineralas, 423
 Micronutrientos, 420-423
 definición, 419
 Microsomias, 3
 Microtúbulos, 5, 6f
 Microvellosidades, 6, 11
 Mielinización
 neuronal, 30, 30f
 central, 30, 30f
 periférica, 30, 30f
 tiempo, 30
 velocidad de conducción nerviosa, 48-49, 48f, 49f
 Mieloblastos, 131f, 132
 Mielocitos, 131f, 132
 Mieloma múltiple, hiperproteinemia en, 116
 Mieloperoxidasa, 158, 159
 deficiencia congénita, 159
 Miliequivalentes, 33
 Milimolas, 33
 Mineralocorticoides, 501, 506-507
 acciones (efectos fisiológicos), 507
 biosíntesis, 502-503, 502f
 deficiencia, 501, 503
 en hiperplasia suprarrenal congénita, 503, 504f, 504c
 secreción, regulación, 506-507, 507f
 Minipíldora, 553
 Miocardio
 consumo de oxígeno del, 254
 demanda de oxígeno del, 251-252
 reducción, 253
 Miocitos, 74
 potencial,
 de acción, conducción, 52
 de membrana en reposo, 33
 Mioglobina, 86, 90, 322-323
 Miometrio, 545f
 estrógenos y, 535
 progesterona y, 536
 Miopatía por esteroides, 505
 Miosina, 5, 6f, 74, 77
 cadena reguladora, 98
 en contracción muscular, 81-82, 81f
 liso, 98, 98f
 filamentos de, 77, 77f, 78f
 en músculo liso, 79, 79f
 subunidades, 77, 78f
 fosforilación de puentes cruzados, 98, 98f
 MIS. Véase Sustancia de inhibición Mülleriana.
 MIT. Véase Monoyodotirosina.
 Mitocondrias, 3, 3f, 4-5, 4f
 crestas, 4, 4f
 enzimas, 4
 espacio intercrístico (intermembranos), 4, 4f
 genoma, 4
 matriz, 4, 4f
 membrana,
 externa, 4, 4f
 interna, 4, 4f
 Mitosis, 5
 en embrión en fase temprana, 551
 Mittelschmerz, 545
 Mixedema, 491
 Moco
 cervical, 544, 549
 adelgazamiento, ovulación y, 544
 gástrico, 430-431
 intestinal, 442
 Modificación postransduccional, 3-4
 Molécula(s)
 anfipáticas, 435
 de adhesión celular, 8, 10
 orgánicas, 584-585
 Monoaminoxidasa, 511f, 514-515
 Monoblastos, 131f, 132
 Monocitos, 157, 162, 162f
 conteo normal, 115c
 en SIDA, 168
 formación, 130-131, 130f, 131f, 132
 Monofosfato cíclico
 de adenosina, 475, 477, 477c, 479f
 de guanosina, 475, 477, 477c, 479f
 Monómeros de fibrina
 estructura, 149, 149f
 formación, 149
 polimerización, 149, 150f
 Monosacáridos, 420, 584, 584f
 transformación de carbohidratos en, 438, 439f
 Monóxido de carbono
 intoxicación, 321, 333
 reacción con hemoglobina, 125
 Monoyodotirosina, 488, 488f, 489, 489f
 Mordedura de víbora, 155
 Morfogénesis, hormona tiroidea y, 490
 Mórula, 551, 552f
 Mosaico fluido, modelo, 10-11, 10f
 Motilina, acciones (efectos fisiológicos), 450
 Motores moleculares, 5, 6f
 Movimiento(s)
 leyes de Newton, 572
 respiratorio, fetal, 328
 MPO. Véase Mieloperoxidasa.
 mRNA. Véase RNA mensajero.
 MSH. Véase Hormona estimulante de melanocitos.
 Mucílagos, 424
 Mucocinesis, 6
 eliminación de partículas inhaladas, 291-292
 Mucosa
 del tubo digestivo, 425, 425f
 gástrica, 429, 429f, 430, 431f
 Mujer(es)
 anticonceptivos para, 553-554
 aparato reproductor, 549, 550f
 brote de crecimiento puberal, 537, 537f
 características sexuales secundarias, 537
 excitación sexual en, 549
 gametogénesis, 540-541
 genitales internos, 556, 556f, 557f
 Muscular de la mucosa del tubo digestivo, 425, 425f
 cambios durante actividad gastrointestinal, 425f
 Músculo cardíaco, 74, 76, 76f, 76c, 102-105
 acoplamiento excitación-contracción, 103-104, 105f
 y fosforilación, 104
 aparato contráctil, 77-78, 77f
 automatismo, 185
 comunicación entre células en, 104
 contracción, 103-105
 características, 104-105
 efecto escalonado negativo y, 105, 105f
 efecto escalonado positivo y, 104-105, 105f
 ley de todo o nada para, 104, 185
 sumatoria, 104-105, 105f
 contractilidad, modulación, 104, 105f
 músculo,
 esquelético, comparación, 102
 liso, comparación, 102
 Músculo liso, 74, 76, 76f, 98-101
 acoplamiento excitación-contracción,
 electromecánica, 99
 farmacomecánica, 99-100
 mecanismos, 99-100, 100f
 mecanomecánica, 100
 anatomía funcional, 79, 79f
 comunicación entre células y, 99
 contracción, 98
 mecanismo, 98-99, 98f
 estructura, 98, 98c
 excitación, 99
 fásico, 99
 inhibición, 99
 longitud en reposo, 98, 99
 multiunitario (unidad motora), 76, 76c, 99
 contracción, 100
 uniones por contacto en, 79-80, 80f
 músculo esquelético, diferencias estructurales, 98
 plasticidad, 98, 99, 99f
 potencial de acción en, 100, 101f
 potencial de marcapaso en, 100, 101f
 espigas en, 100, 101f
 potencial de membrana en reposo, 100
 relajación, 98
 sinapsis en paso, 79-80, 80f
 tónico, 99
 unidad única (visceral), 76, 76c, 99
 potencial de acción en, 100, 101f

- potencial de marcapaso, 100, 101f
uniones difusas en, 80, 80f
vejiga urinaria, 406
- Músculo(s)
abdominales anterolaterales como
músculos respiratorios, 295
acción, 94-96
componente de conexión en paralelo, 95, 95f
componente de giro, 95, 95f
componente de oscilación, 95, 95f
componentes, 95, 95f
integrados, 95
leyes de, 94-95
acortamiento, 94
agonistas, 95
anatomía funcional, 76-80
antagonistas, 95
área de corte transversal,
anatómica, 94
fisiológica, 94
arquitectura interna, 94, 94f
auricular, velocidad de conducción,
186c
auxiliares, 95
biarticulares,
acciones, 95-96, 96f
insuficiencia activa, 95-96, 96f
insuficiencia pasiva, 95-96, 96f
calor, 83-84
circular en tubo digestivo, 425, 425f
con poscarga, 87-88, 88f
contracción, 5, 74, 76
auxotónica, 94
características, 85-90
concéntrica, 94
desencadenantes, 74
efecto de la carga, 91-92, 92f
elongación, 94
excéntrica, 94
fases, 91, 92f
fuente de energía para, 83
golpe de potencia, 81-82, 81f, 83
isométrica, 81f, 92-93, 93c, 94
isotónica, 81f, 92-93, 93c, 94
mecanismos, 81-84
meiotónica, 94
subtetánica, 86, 86f
temperatura y, 86f, 87
tetánica, 86, 86f
contracción,
lenta, 86, 86f
rápida, 86, 86f
contractilidad, 87
cortisol y, 506, 506f
detrusor, 406, 406f
elasticidad, 91-93
dos compartimientos, modelo, 91,
92f
tres compartimientos, modelo, 91,
92f
esquelético, 74, 76, 76f, 76c
aparato contráctil, 77-78, 77f
estructura, 98, 98c
fásico, flujo sanguíneo a, 266
flujo sanguíneo, ejercicio en, 235,
235c
músculo liso, diferencias estructu-
rales, 98, 98c
relación longitud-tensión en, 87,
87f
tónico, flujo sanguíneo a, 266
vasos sanguíneos, 266
estabilizadores, 95
estriados, 76, 76c
aparato contráctil, 77-78, 77f
bandas oscuras y claras, 77, 77f,
82, 82f
excursión, 94, 94c
fatiga, 86f, 87
físicos, modelos, 91
fusiformes, 94, 94f, 94c
generación de fuerza, 74
intercostales,
externos, 295, 295f
internos, 295, 295f
longitud,
de equilibrio, 87
en reposo, 87
fuerza contráctil y, 87-88, 87f
-tensión, relación en, 87, 87f
longitudinal en tubo digestivo, 425,
425f
mecánica, 94-97
metabolismo de la glucosa,
en el ejercicio, 516
insulina y, 514-515, 514f
movilizador primario, 95
neutralizadores, 95
no estriados, 76, 76c
pálidos, 86
peniformes, 94, 94f, 94c
precarga, 87-88, 88f
y poscarga, 88, 88f
relación fuerza-velocidad, 91-92, 92f
relajación, 83
respiratorios, 294-295, 294f, 295f
comunicación entre células, 295
consumo de oxígeno durante la
respiración, 302-303
inervación, 327
utilización de energía, 295
rojos, 86
sinérgicos, 95
tensión, 94
activos, 87-88, 87f
cuantificación, 85
en tetania, 86-87, 86f
estímulos y, 85
pasivos, 87-88, 87f
tipo de músculo y, 94, 94c
tetania, 86-87, 86f
tipos, 74
uso de energía, 83-84
ventricular, 186c
- Mutaciones, definición, 17
- N**
- NADH+-H+
en β -oxidación de los ácidos grasos,
472, 472f
en ciclo de Krebs, 467-468, 467f,
468f
en glucólisis, 469
- Narcosis por dióxido de carbono, 333-
334
- Natriuresis, 243
en insuficiencia renal crónica, 404-
405
por presión, 243-245, 244f
- Nebulina, 77, 79
- Necrosis tubular aguda
fases, 404
manejo, 404
- Nefrolitiasis en hiperparatiroidismo,
500
- Nefronas, 354
componentes, 360c
corticales, 357, 358, 358f
funciones, 357
juxtamedulares, 357, 358, 358f
- Nefropatía
diabética, 521
diálisis en, 405
hipopotasémica en síndrome de
Conn, 508
perdedora de sales, 405
- Nefrosis lipoidea, 403
- Neonatos, primera respiración, 328
- Neostigmina, 59
en miastenia grave, 59
síndrome nefrítico, 403, 403c
- Nervio(s)
amortiguadores, 239
craneales, neuronas parasimpáticas,
64
definición, 31
espláncnicos, 64, 406, 406f
pélvicos, 425
laringeo recurrente, 289
motores, 64
vago, 64, 425
función respiratoria, 290-291
secreción de insulina, 514
secreción gástrica, 433
secreción pancreática, 437
- Neumocitos
tipo I, 290
tipo II, 290, 292
- Neumonía, 343, 343f
por aspiración, 289
por estasis, 292
- Neumopatías
intersticial, 343, 343f
restrictivas, 342-344
asas flujo-volumen en, 340f
causas, 342c
pruebas de función pulmonar en,
339f, 339c

- Neumotacógrafo, 312
 Neumotórax, 343-344, 344f
 a tensión, 344
 presión parcial de gases en, 344, 344c
 signos y síntomas, 345c
 Neurofibrillas, 29
 Neurofilamentos, 6, 29, 29f
 Neuroglia, 31-32, 31f
 Neurohormonas, 475
 Neurona(s), 26
 bipolares, 31, 31f
 clasificación morfológica, 30-31, 31f
 con actividad,
 de interruptor inspiratorio, 325-326
 inspiratoria central, 325-326, 326f
 del grupo respiratorio dorsal, 325, 325f
 densidad de canales en distintas regiones, 50, 50c
 estructura, 29, 29f
 facilitadores, 62, 62f
 Golgi,
 tipo I (proyección), 30
 tipo II (circuito local), 30
 integradoras, 326, 326f
 mielinización, 30, 30f
 mielinizadas, 48, 48f, 49f
 motoras, número, 30
 multipolares, 31, 31f
 número total, 30
 organización, 31
 posganglionares, 64
 postsinápticas, 59-60
 potencial de membrana en reposo, 33
 preganglionares, 64
 presinápticas, 59-60
 pseudounipolares, 30-31, 31f
 sensitivas, número, 30
 unipolar verdadera, 30
 Neuropatía diabética, 521
 Neuropéptido Y, 234
 Neuropraxia, 50
 Neurosecreción, 475, 481, 481f, 484
 Neurotensina, acciones, 450
 Neurotransmisor(es), 60, 475, 481, 481f
 autónómicos, efectos sobre músculo liso, 100-101
 de unión, 79
 excitatorios, 62
 inhibitorios, 62
 sinápticos, 60, 62
 Neutralización de antígenos tóxicos, 173
 Neutrofilia
 causas, 157-158
 cortisol y, 505
 definición, 158
 Neutrófilos, 157-159, 157f
 activación, 158f, 159
 aspecto, 157
 circulante, 157
 conteo, 158
 aumento, 157-158
 valores normales, 115c
 diapedesis, 158f, 159
 en médula ósea, 157
 explosión respiratoria, 159
 fagocitosis, 159
 formación, 130-131, 130f
 funciones, 157, 158-159
 trastornos, 159
 gránulos, 158
 hipomotilidad, 159
 marginación, 157, 158-159, 158f
 migración a los tejidos, 157
 pseudópodos, 159
 quimioatrayentes, 158-159
 quimiotaxis, 158
 rodamiento, 158f, 159
 tamaño, 157
 Neutropenia
 causas, 158
 definición, 158
 Newton
 primera ley del movimiento, 572
 segunda ley del movimiento, 572
 tercera ley del movimiento, 572
 Newtonianos, fluidos, 574
 Niacina
 deficiencia, 421c
 fuentes dietéticas, 421c
 funciones, 421c
 Nitratos
 disposición renal de, 370
 en isquemia del miocardio, 253
 inhibición de captación tiroidea de yodo, 492
 Nitritos en orina, 398
 Nitrógeno
 de urea en sangre, 115c
 elevación, 357
 narcosis por, 336
 Nitroglicerina, 230
 Nitroprusiato, 477
 NO. Véase Óxido nítrico.
 Nociceptores, 54
 Nodo(s)
 auriculoventricular, 185, 185f, 186, 251
 automatismo, 185
 velocidad de conducción, 186c
 de Ranvier, 30
 sinoauricular, 185, 185f, 191, 251
 automatismo, 185
 como marcapaso cardiaco, 185
 velocidad de conducción, 186c
 Nomograma de Davenport, 400-401, 400f, 401f
 Noradrenalina, 64, 67, 79
 acciones (efectos fisiológicos), 515-516
 capacidad de respuesta vascular a, cortisol y, 505
 como neurotransmisor, 62
 efectos cardiovasculares, 232-233, 233f, 233c
 secreción de insulina, 514
 síntesis, 510f, 514
 Véase también Catecolaminas.
 Normetanefrina, 511f, 515
 Normoblastos, 131-132, 132f
 Núcleo(s)
 ambiguo, 242, 243f
 celular, 3, 3f
 neuronal, 29f
 en CNS, 31
 del tracto solitario, 238, 238f, 239, 242, 243f
 paraventricular, 482f, 483-484
 sacro del pudendo, 407
 supraóptico, 482f, 483-484
 Nucleolos, 3, 3f
 neurales, 29f
 Nucleosidasas, 443
 Nucleosoma, 3, 4f
 Nucleótidos, 17, 17f
 Nutrición, 419-424
 Nutrimientos
 absorción, 416
 minerales, 423-424
 proteínas portadoras, 423
 requerimientos, 419-424
- O**
- Obstrucción intestinal, 454-455
 Ojo(s)
 respuesta a catecolaminas circulantes, 65c
 respuesta a impulsos nerviosos autonómicos, 65c
 Oligodendrocitos, 30, 30f, 31-32, 31f
 Oligoelementos, 423
 Oligosacaridasas, deficiencia, 455
 Oligosacáridos, malabsorción, 455
 Oliguria, 397
 en mal de montaña agudo, 337
 presentación de caso, 355-356
 Ondas
 dentadas, 194f, 195
 en cañón, 198
 Oponización, 173, 174f
 Organelos, 3, 3f
 centrifugación diferencial, 3
 definición, 3
 Organofosforados, 59
 Órganos
 circunventriculares, 260
 reproductivos
 primarios, 530
 secundarios, 530
 Órganos sexuales
 femeninos, 549, 550f
 masculinos, 547f
 respuesta a catecolaminas circu-

- lantes, 66c
 - respuesta a impulsos nerviosos autonómicos, 66c
 - primarios, 530
 - secundarios, 530
 - Orgasmo, 549
 - Orina
 - alcalina, 397
 - análisis, 397-398
 - físico, 397
 - microscópico, 398, 398f
 - químico, 397-398
 - bilirrubina en, 398
 - cetonas en, 398
 - cilindros,
 - acelulares, 398, 398f
 - celulares, 398, 398f
 - color, 397, 397c
 - en hemoglobinemia, 129
 - concentración, 357
 - cristales en, 398
 - cromatografía, 396
 - formación, 354
 - gasto, factores que modifican, 364, 364f, 366
 - gravedad específica, 396
 - azúcares en, 398
 - normal, 397
 - nitritos en, 398
 - osmolaridad, 397
 - mecanismos renales que determinan, 372-374
 - osmolaridad plasmática y, 376, 377f
 - pigmentos del hemo en, 398
 - proteínas en, 397
 - turbia, 397, 397c
 - volumen normal, 397
 - Ortopnea, 303
 - tres almohadas, 282
 - Oscurecimiento visual, 222
 - Osificación, 484
 - Osmolalidad, 582
 - Osmolaridad
 - cuantificación, 582
 - definición, 582
 - filtrado glomerular, 372-374, 372f, 373f
 - líquido corporales, 114-115, 115c, 582
 - regulación, 22c
 - líquido extracelular, 377, 377f
 - líquido intracelular, 377, 377f
 - orina, 397
 - mecanismos renales que determinan, 372-374
 - osmolaridad plasmática y, 376, 377f
 - plasma, 376-377, 377f
 - Osmoles, 582
 - Osmorreceptores, 55c, 376
 - Ósmosis, 581-582
 - Osteitis quística fibrosante, 496
 - en hiperparatiroidismo, 500
 - Osteoblastos, 494, 495f
 - calcitriol y, 499
 - mecanismo de resorción ósea, 494, 496f
 - Osteocalcina, 494
 - concentración sérica, 495
 - Osteocitos, 484, 494, 495f
 - Osteoclastos, 494, 495f
 - borde irregular, 494
 - calcitriol y, 499
 - Osteodistrofia renal, 405
 - Osteoesclerosis, 496
 - Osteoide, 494
 - mineralización, calcitriol y, 499
 - Osteólisis osteocítica, 494
 - Osteomalacia, 422c, 495-496, 496f, 500
 - Osteona, 494, 495f
 - Osteonectina, 494
 - Osteopenia en hiperparatiroidismo, 500
 - Osteopetrosis, 496, 496f
 - Osteoporosis, 495
 - desuso, 495
 - inducida por cortisol, 505
 - involutiva, 495
 - Ouabaína, mecanismo de acción, 13
 - Ovario
 - células endocrinas, 534
 - control hormonal de, 536, 536f
 - desarrollo fetal, 555, 555f
 - hormonas, 534-536
 - Ovocitos
 - primarios, 540
 - secundarios, 540
 - Ovogénesis, 540
 - Ovogonias, 540
 - Ovulación, 541, 541f, 544
 - control hormonal de, 544, 544f
 - fechado en ciclo menstrual, 543, 543f
 - pruebas de, 544
 - Óvulo, 540
 - activación, 550
 - Oxaloacetato en ciclo de Krebs, 467, 467f
 - Óxido nítrico, 476c
 - acciones (efectos fisiológicos), 230-231, 230f
 - efecto,
 - antiagregante, 231
 - antiateroesclerótico, 231
 - en inflamación, 231
 - mecanismo de acción, 477
 - vasodilación producida por, 230-231
 - Oxigenasa del hemo, 134
 - Oxígeno, 286
 - a través de membrana respiratoria, 318-319
 - arterial, presión parcial de, 22c, 330, 331f
 - capacidad de difusión, cuantifica-
 - ción, 319-320
 - captación a partir de pulmón, 324f
 - coeficiente de utilización, 321, 322c
 - consumo,
 - cardiaco, 358
 - renal, 358
 - contenido en sangre arterial y venosa, 324f
 - disuelto en plasma, 321, 321f
 - en sangre,
 - arterial, 321c
 - venosa, 321c
 - en vellosidades intestinales, 268, 268f
 - hiperbárico, 321, 333
 - presión parcial, 321
 - alveolar, 308, 316
 - en pulmones, 324f
 - en sangre arterial, 324f, 329
 - en sangre venosa, 324f
 - en tejidos, 324f
 - regulación, 22c, 330, 331f
 - provisión,
 - a tejidos, 321, 322c, 324f
 - al hígado, 269
 - transporte,
 - en sangre, 321-322
 - en tejidos, 322-323
- Oxigenoterapia
 - en choque, 250
 - en hipoxia, 333
- Oxihemoglobina, 124-125, 321, 321f
- Oxitocina, 476c
 - acciones (efectos fisiológicos), 564, 566, 566f
 - descenso de la leche, 566, 566f
 - parto, 565
 - secreción, 484, 564
 - síntesis, 564

P

- PA. *Véase* Potencial de acción.
- PABA. *Véase* Ácido p-aminobenzoico.
- Paclitaxel, mecanismo de acción, 5
- PAD. *Véase* Asa de Henle, porción ascendente delgada.
- Palancas
 - clase I, 96-97, 96f, 97f
 - clase II, 96-97, 96f, 97f
 - clase III, 96, 96f, 97f
- Páncreas
 - endocrino, 436
 - funciones, 513
 - exocrino, 436
 - deficiencia, 455
 - hormonas, 476c
 - respuesta a catecolaminas circulantes, 66c
 - respuesta a impulsos nerviosos autonómicos, 66c
- Pancreocimina, 449

- Panhipopituitarismo, 485
- Papaína, 174
- Papilares, músculos, 196, 196f
- Papilas renales, 357
- Papiledema, 257, 259
- Paplitaciones en anemia, 121
- Parálisis inmunitaria, 168
- Pared
 - capilar, difusión a través de, 226-227
 - torácica, dimensiones, cambios, 294, 294f
- Paro sinusal, 191
- Parto
 - fases, 564-565, 564f, 565f, 566f
 - hormonas en el, 564
 - inicio, 564f, 565-566
 - reflejo de, 566
- Pausa compensadora, 194f, 195
- Pectina, 424
- Pelvis renal, 357, 357f
- Pentosas fosfato, vía de, 120
- Pentosuria, 398
- PEPS. *Véase* Potencial excitatorio postsináptico.
- Pepsina
 - actividad, 434
 - hidrólisis de inmunoglobulinas por, 174
- Pepsinógenos
 - autocatálisis, 434
 - secreción, 430
 - regulación, 433
- Peptidasa señal, 4
- Peptidiltransferasa, 19
- Péptido(s)
 - auricular natriurético, 232, 242, 390, 391, 476c
 - mecanismo de acción, 477
- C, 513, 513f
- cerebral natriurético, 391
- disposición renal de, 386
- inhibidor gástrico, 430, 449
- acciones (efectos fisiológicos), 450, 450f
 - secreción de glucagon, 515
 - secreción de insulina, 514, 514f
- intestinal vasoactivo, 232, 430, 449
- acciones, 442, 450, 450f
 - exceso, 456
 - función respiratoria, 290-291
 - secreción salival, 428
- liberador de gastrina, 432-433, 449
- acciones (efectos fisiológicos), 450
- natriurético tipo C, 391
- pequeños, absorción, 443, 443f
- secreción anticipada,
 - de glucagon, 452, 452f
 - de insulina, 452, 452f
- señal, 4
- trefoil, 431
- YY (PYY), 430
- Perclorato, 492
- Pérdida de calor, insensibles, 273
- Perforina, 176
- Perfusión alveolar, 317-318
- gravedad y, 318
- Periodo
 - hiperexcitable de membrana, 39f, 40
 - preexpulsivo, 200, 200f
 - refractario,
 - absoluto de la membrana, 39f, 40
 - efectivo, 40
- Peristalsis
 - colónica, 446
 - en intestino delgado, 442
 - esofágica, 426
 - gástrica, 430
- Permeabilidad capilar en edema, 229
- Peroxidasas
 - de tiroxina, 487
 - inhibidores, 492
 - eosinofílica, 159
- Peroxisomas, 3, 5
- de matriz, 5
 - de membrana, mutaciones, 5
- Perspiración insensible, 273
- Pertecnetato, 492
- pH
 - arterial, y vasodilatación cerebral, 256
 - cambios,
 - compensación para, 400
 - compensación respiratoria para, 399-400
 - motilidad espermática, 548, 548f
 - regulación, 286
 - contribución renal a, 380-381
 - importancia de, 399
 - mecanismos para, 399-402
 - salival, 428
 - sangre, regulación renal, 357
 - trastornos, relacionada con diuréticos, 370c
 - Véase también* Equilibrio ácido-base
- PHS. *Véase* Proteoglicanos de heparansulfato.
- Piebaldiso, 483
- Piel
 - cabelluda, pérdida de calor corporal por, 272
 - flujo sanguíneo, ejercicio y, 235, 235c
 - respuesta,
 - a catecolaminas circulantes, 66c
 - a impulsos nerviosos autonómicos, 66c
- Pigmentos
 - biliares, 435
 - del hemo, en orina, 398
- Pigmeos, 485
- Píldora
 - poscoital, 553
 - Véase* Anticonceptivos orales.
- Píloro, 429, 429f
- Pinocitosis, 13, 227
- de absorción, 13-14
 - de fase fluida, 13
 - mediada por receptores, 13-14
- Pirámide renal, 357, 357f
- Piridostigmina, bromuro de, 28
- Piridoxina
 - deficiencia, 421c
 - fuentes dietéticas, 421c
 - funciones, 421c
- Pirimidinas, absorción en intestino delgado, 444
- Pirógenos
 - endógeno (leucocitario), 275
 - exógenos, 275
- Pituitaria. *Véase* Glándula hipófisis.
- Placa
 - de Peyer, 443
 - motora terminal, 79
- Placenta, 559, 559f
- hormonas, 476c
- Plaqueta(s), 145-146
- activación, 146, 147f
 - conteo, 145-146
 - plaquetopenia, 154
 - valores normales, 115c, 145
- estructura, 145, 145f
- formación, 130, 132, 145
- funciones, 145
- glucoproteínas, 145, 146, 147f
- integrinas, 145
- sanguíneas, 145-146
- sistema canalicular, 145, 145f
- conectado a la superficie, 145, 145f
- sistema tubular denso, 145, 145f
- trastornos de, 153, 153f, 154
- hemorragia en, 155c
 - pruebas de, 153
 - vida media, 145
- Plasma, 112, 114, 114f, 115
- composición bioquímica, 259c
 - constituyentes, 115, 115c
 - osmolaridad, 376-377, 377f
 - seminal, 548
- Plasma, 146, 152, 152f
- Plasminógeno, activación, 152f
- Pletismografía, 222-223, 223f, 308, 309-310, 309f
- Plexo
 - de Auerbach, 425, 425f
 - de Meissner, 425, 425f
 - hipogástrico, 406, 406f
- Pliegues
 - de unión, 79
 - rugosos, 429, 429f
- Podocitos de cápsula de de Bowman, 359, 359f
- Poiquilocitosis, 115, 118
- Poiquiloterma, 275
- Poiquiloterms, 271
- Polarización, 33
- Policitemia, 118
- Polidipsia en diabetes, 520, 521
- Poliespermia
 - bloqueo de zona contra, 551, 551f
 - bloqueo vitelino contra, 551, 551f

- Polifagia en diabetes, 520, 521
 Poliglutamilfolatos, 137
 Polígono de Willis, 255, 255f
 Polimerasa
 del DNA, 18, 18f
 del RNA, 18, 18f
 iniciador del RNA, 18
 Polimerización de microtúbulos, 5, 6f
 Polímeros de fibrina, estabilización, 149-150, 150f
 Polimorfonucleares, leucocitos, 157
 Polinucleotidasas, 443
 Polipéptido
 pancreático,
 acciones (efectos fisiológicos), 517
 secreción, 513, 517
 síntesis, 3
 Polirribosomas, 3
 neuronales, 29
 Polisacáridos, 420, 584
 digestión, 438, 439f
 Poliuria, 397
 en diabetes, 520, 521
 Porfobilinógeno en síntesis de hemoglobina, 124, 124f
 Poros nucleares, 3
 Portador(es)
 R, 138
 transportadores, 10, 12
 Portocava, anastomosis, 269
 Poscarga, 87-88, 88f, 204-205, 243
 Posición Trendelenburg para choque, 250
 Potasio
 absorción,
 en colon, 448
 en intestino delgado, 444
 concentración plasmática y secreción de, 382
 regulación, 22c
 consumo, 383
 contenido corporal total, 382
 corriente de, 35-36, 35f, 36c, 37f, 38
 activada por ácido araquidónico, 103, 104c
 activada por calcio, 102, 102f
 activada por sodio, 103, 104c
 cambios en concentración extracelular y, 36-37
 cardíaco anormal, 103, 104c
 cardíaco normal, 103, 104c
 corriente de salida de rectificación tardía, 102
 de rectificación de salida, 103
 en potencial cardíaco, 102-103, 102f, 103f
 en reposo, 102-103
 sensible al ATP, 104c
 transitoria de salida, 102, 102f
 depleción,
 efectos renales, 370
 en diabetes, 522
 relacionada con diuréticos, 370c
 disposición renal de, 365-366, 370, 382, 382f
 en jugo biliar, 435
 en saliva, 427, 427c
 en transmisión,
 neuromuscular, 57, 58
 sináptica, 61-62
 equilibrio (homeostasis), 382-384
 aldosterona y, 507
 catecolaminas y, 516
 en diabetes, 522
 en insuficiencia renal crónica, 405
 externo, 383, 383f
 insulina y, 515
 interno, 383-384, 383f
 regulación renal, 357, 382-385
 trastornos, 384
 flujo sanguíneo cerebral, 256
 osmolaridad de fluidos corporales, 114-115, 115c
 permeabilidad de membrana a, 33, 39f, 40
 potencial de marcapaso cardíaco, 103, 103f
 reabsorción, 382, 382f, 383
 mecanismos celulares, 382, 382f
 requerimiento dietético, 423
 secreción, 382, 382f
 en colon, 448
 factores que modifican, 382
 mecanismos celulares, 382, 382f
 sérico, normal, 382
 Potencia amortiguadora, 583, 583f
 Potencial
 anelectrotónico, 41
 catelectrónico, 41
 Potencial(es) de acción, 29, 33, 39-40
 bifásico, 51f, 52
 cardíaco, 102-103, 102f
 compuesto, 52, 52f
 con meseta, en músculo liso, 100, 101f
 conducción, 47-53
 en células musculares, 52
 mecanismo, 47-48
 conductancia iónica durante, 39f, 40
 desencadenantes, 40
 diseminación, 40
 duración, 39
 en músculo,
 cardíaco, 39, 74
 esquelético, 39, 74, 83, 83f
 liso, 39, 74, 100, 101f
 en neuronas, 39
 en transmisión,
 neuromuscular, 57, 57f
 sináptica, 61-62, 61f
 excitabilidad de membrana durante, 39-40, 39f
 fases, 39-40, 39f
 ley de todo o nada, 39
 monofásicos, 51f, 52
 origen, 40
 receptores sensitivos y, 54
 periodos refractarios, 39f, 40
 potenciales graduados, comparación, 41, 41c
 propagación, 47-48
 componente conductivo, 47-48, 48f
 componente regenerativo, 47-48, 49
 registro, 39, 39f
 extracelular, 51f, 52
 temperatura y, 40, 40f
 trifásicos, 51f, 52
 Potencial(es)
 de comando, 44, 44f
 de difusión, 33-35
 de iones múltiples, 34-35
 de un sólo ión, 34, 34f, 35f
 origen, 33-35
 de equilibrio de membrana (Em), 34-35
 de la membrana en reposo, 33
 del músculo esquelético, 83
 en el músculo liso, 100
 velocidad de conducción nerviosa, 48
 de marcapaso,
 en músculo cardíaco, 103, 103f
 en músculo liso, 100, 101f
 de membrana, 33, 33f, 58
 bomba Na⁺-K⁺ y, 37f, 38
 efecto de permeabilidad, 43-44, 44f
 de Nernst, 34-35, 34f, 35f, 580-581, 580f
 de placa terminal, 40, 41, 57, 57f, 58, 71
 en miastenia grave, 70, 71
 de unión, 100
 excitatorios, 100
 inhibitorios, 100
 del receptor, 40, 41
 eléctrico, 577
 electrotónico, 41
 en espiga, 39
 en músculo liso, 100, 101f
 en miniatura de placa terminal, 58, 71
 excitatorio postsináptico, 40, 60, 61f
 en neurotransmisión autonómica, 67, 67c
 graduados, 41, 41c
 de acción, comparación, 41, 41c
 postsináptico, 60-61, 61f, 61c
 en neurotransmisión autonómica, 67, 67c
 sumatoria, 61, 61f
 sumatoria, espiga inicial, 61, 61f
 postsináptico inhibitorio, 60-61, 61f
 en neurotransmisión autonómica, 67, 67c
 umbral y velocidad de conducción nerviosa, 48
 PP. Véase Polipéptido pancreático.
 PRE. Véase Periodo refractario efectivo.

- Prealbúmina de unión a tiroxina, 489
 Precalicroeína, 148, 148c
 Precarga, 87-88, 88f, 204-205, 243
 Pregnenolona, 502-503, 502f
 estructura, 503f
 Preproresosina, 389
 Preservativo, 554
 Presión(es)
 aórtica, 198
 arterial,
 gravedad y, 221-222, 221f
 regulación, 22c
 arterial media,
 determinantes, 237
 regulación, 237, 239
 atmosférica, 572
 conducción nerviosa, 50-51, 50c
 crítica de cierre, 220-221
 cuantificación, 572-573, 573f
 de llenado promedio sistémico, 206-207, 209, 209f
 de relajación, pulmón-tórax, 297-298
 de vapor en saturación, 579
 definición, 572
 espiratoria máxima, 300, 300f
 estándar, 579
 final, cuantificación, 223, 223f
 fluidos, 572, 573f
 hidrostática, 572, 573f
 capilar, elevación, en edema, 228
 inspiratoria máxima, 300, 300f
 intersticial del miocardio, 252, 252f
 intraauricular derecha, 204
 intracraneal, elevación, 259
 intraesofágica, 301, 302f
 intrapleural, 300, 301, 302f
 cambios durante respiración, 302, 302f
 gravedad y, 317, 317f
 intrapulmonar, 297-298, 301
 cambios durante respiración, 302
 forzada, 301-302
 intratorácica, 301, 302f
 bajo el agua, 336
 lateral, cuantificación, 223, 223f
 oncótica, 115, 116
 oncótica del plasma,
 equilibrio hidroelectrolítico y, 375
 reducida en edema, 228
 oncótica intersticial aumento en edema, 228-229
 osmótica, 581-582
 pulmonar en cuña, 261, 262f
 venosa central, 204, 207, 221, 235, 238f, 239
 bombeo cardiaco y, 206, 206f
 en el embarazo, 562
 gasto cardiaco y, 208f, 209
 gravedad y, 207
 venosa yugular, 198, 199f, 221, 222f
 -volumen, asa, 575
 Presión parcial
 de gases,
 definición, 579
 en neumotórax, 344, 344c
 ley de Dalton, 579, 579f
 de oxígeno, 321
 alveolar, 308, 316
 en pulmones, 324f
 en sangre arterial, 324f, 329
 en sangre venosa, 324f
 en tejidos, 324f
 de vapor de agua, 579
 del dióxido de carbono,
 alveolar, 308, 316
 en sangre arterial, 324f, 329
 regulación, 22c, 330, 331f
 en pulmones, 324f
 en sangre venosa, 324f
 en tejidos, 324f
 Presión sanguínea
 angiotensina II y, 390, 390f
 clasificación clínica, 246, 246c
 cuantificación, 223
 determinantes, 237
 diastólica, 237
 en el ejercicio, 242-243
 fluctuaciones normales, 245, 245f
 maniobra de Valsalva y, 241, 241f
 media, 237
 pulmonar, 261
 regulación, 23, 182, 237-250
 mecanismos a corto plazo, 237-239, 238c
 mecanismos a largo plazo, 238c, 243-245
 mecanismos a plazo intermedio, 238c, 243
 riñón y, 357
 regulación homeostática, 237-245
 sistólica, 237
 Véase también Hipertensión.
 volumen sanguíneo y, 238, 238f
 Principio
 de Bernoulli, 220, 228f, 573f, 575
 de Fick, 202, 202f, 223
 de Henneman, 89, 89f
 PRL. *Véase* Prolactina.
 Procainamida, efecto sobre canales del sodio, 44
 Producto
 de degradación del fibrinógeno, 153
 de solubilidad, 494
 Progestágenos, secreción, placentaria, 559-560
 Progesterona, 476c
 acciones, 535-536, 535c, 536, 536f
 actividad mineralocorticoide, 506-507
 biosíntesis, 532f
 concentración en el embarazo, 560f
 efectos,
 maternos en el embarazo, 562-563
 sobre músculo liso uterino, 101
 en ciclo menstrual, 543-546, 543f
 estructura, 503f
 metabolismo, 535
 parto, 565
 secreción,
 de hormona de crecimiento, 484
 ovárica, 534, 535
 placentaria, 559-560
 síntesis placentaria, 561, 561f
 Prognatismo
 mandibular, 485
 maxilar, 485
 Prohormona, 4
 Proinsulina, 513, 513f
 Prolactina, 476c
 acciones, 564, 566-567
 brotes, amamantamiento y, 567, 567f
 concentraciones plasmáticas en embarazo, 564
 lactancia, 566-567
 mecanismo de acción, 479-480, 479f
 secreción, 483, 483f, 564
 regulación, 564
 Proliferadores del peroxisoma, 5
 Promielocitos, 131f, 132
 Promonocitos, 131f, 132
 Pronasa, 44
 Pronormoblastos, 131
 Pronúcleo
 mujer, 551, 552f
 varón, 551, 552f
 Proopiomelanocortina, 483, 483f
 Properdina, 175f, 176
 Propiedad de coligación, 581
 Propiltiouracilo, 492
 Prostaciclina
 inhibición de agregación plaquetaria, 151, 151f
 síntesis, 152f
 Prostaglandinas, 160, 231-232, 232f
 Próstata, 548
 Protamina, 152
 Proteína(s)
 absorción, 443, 443f
 anclaje, 5
 del músculo, 77, 78-79, 78f
 básica principal, 159, 160
 C, 151, 151f, 152f, 154
 reactiva, 116
 catiónica eosinofílica, 159
 celular, 19
 citoesqueléticas, 77
 del músculo, 77
 contráctiles, 77
 de fase aguda, 116
 de transporte,
 de la urea, 374, 386
 del urato, 387, 387f
 de unión a andrógenos, síntesis, 533, 533f
 dependientes de la vitamina K, 154-155, 155f
 digestión,
 control por retroalimentación de, 450f, 451-452
 en intestino delgado, 442-443
 enzimas pancreáticas y, 437-438

- disposición renal de, 386
 en la dieta, 420
 valor biológico, 420
 en membrana celular, 11
 mutaciones, 11
 en organismo humano, 584f, 585-586
 estructura, 17, 585-586
 aminoacídica, 420, 585-586
 cuaternaria, 585
 primaria, 585
 secundaria, 585
 terciaria, 585
 fase aguda, 116
 funciones, 17, 586
 G, 475, 477, 478f
 estimuladoras (Gs), 477, 479f
 inhibidoras (Gi), 477, 479f
 Gc, funciones, 116, 116c
 integrales, 9-10, 10f
 membrana, 9
 plasmática, 9
 metabolismo, 474, 474f
 cortisol y, 506, 506f
 en inanición, 519, 519f
 glucagon y, 515, 51v
 hormona del crecimiento y, 484
 hormona tiroidea y, 490
 insulina y, 515
 productos, 357
 tras la absorción, 517, 518f
 periféricas, 10, 10f
 plasmáticas, 115, 115c
 en el embarazo, 563
 función, 116, 116c
 función amortiguadora, 116
 función de captación, 116, 116c
 función portadora, 116, 116c
 naturaleza anfotérica, 116
 peso molecular, 115-116
 presión oncótica, 115, 116
 propiedades, 115-116
 síntesis, 116
 tamaño, 115-116
 tipos, 116
 unión a la hemoglobina, 128-129
 plegamiento de, 4
 R, 441
 reguladoras del músculo, 77
 relacionada con hormona paratiroidea, 497
 S, 151, 154
 secuencia de aminoácidos, 17
 síntesis, 17, 18-19, 19f
 aparato celular para, 3, 4f
 Tamm-Horsfall, 397, 398
 urinarias, 397
 electroforesis, 395-396
 peso molecular alto, 395-396, 397
 peso molecular bajo, 395-396, 397
- Proteincinasa**
 C, 477, 477c
 como segundo mensajero, 479f
 dependiente de cGMP, 477, 477c
- Proteinuria**
 en síndrome nefrótico, 403
 glomerular, 397
 nefrogénica, 397
 ortostática, 397
 por sobreflujo, 397
 transitoria, 397
 tubular, 397
- Proteoglucanos de heparánulfato**, 359-360
- Protodiástole**, 197, 197f, 197c
- Protoporfirina-III**, 124, 124f
- Protoporfirinógeno-III**, síntesis, 124, 124f
- Prueba(s)**
 cruzadas, 143
 menores, 143
 principales, 143
 de acidificación renal, 396-397
 de Coombs,
 directa, 144
 indirecta, 144
 de estimulación de hormona liberadora de de tiotropina, 492
 de función autonómica, 67
 de función glomerular, 395-396
 de función pulmonar, 339
 aplicaciones clínicas, 339
 de función renal, 395-398
 del túbulo proximal, 396
 de función tiroidea, 492
 de grasas en heces, 440
 de Gravindex, 562, 562f
 de hidrólisis de tripéptidos, 440
 de infusión de sulfato de sodio, 397
 de insulina de Holander, 433
 de privación de agua, 396
 de Schilling, 139
 doble marcado, 440-441
 de supresión con dexametasona, 504
 de supresión tiroidea, 492
 de Tensilon, 27
 de tolerancia a la glucosa, 522
 de torniquete, 153
 de trioleína en aire exhalado, 440
- Pseudohermafroditismo**
 femenino, 503, 557c, 558
 masculino, 503, 557c, 558
- Pseudohipoparatiroidismo**, 500, 500c
- Pseudopubertad precoz**, 538
- PTG**. Véase Prueba de tolerancia a glucosa.
- Pubarca**, 537
- Pubertad**, 537-538
 andrógenos y, 533
 edad, 537
 inicio,
 anomalías, 537-538
 leptina y, 537
 regulación hormonal de, 537
 precoz, 537-538
 independiente de gonadotropinas, 538
- Pulmón(es)**
 capacidad de difusión, 319-320
 elementos particulados en eliminación, 291, 291f
 funciones, 286
 dinámicas, 307, 310-314
 endocrinas, 292-293
 estáticas, 307
 metabólicas, 292-293
 inflación y deflación, 294
 irrigación sanguínea, 290
 linfáticos, 290
 respuesta,
 a catecolaminas circulantes, 65c
 a impulsos nerviosos autonómicos, 65c
 trabajo realizado en respiración, 575, 576f
- Pulmonar capilares**
 dinámica, 262f, 263-264, 263f
 fuerzas de Starling y, 262f, 263, 263f
- Pulpa esplénica**, 164, 165f
 blanca, 164, 165
 roja, 164, 165f
- Pulso**
 de calcio, 82
 venoso yugular, 221
- Punción lumbar**, 258, 259f
- Punto de referencia**, 21, 21c, 22f
 fisiológico, 22, 23
- Purinas**, absorción en intestino delgado, 444
- Púrpura**, 145, 153
 no trombocitopénica, 154
 trombocitopénica, 154, 169c
 primaria, 145
 secundaria, 145
- PVC**. Véase Presión venosa central.
- Q**
- Quelantes del calcio** efectos anticoagulantes, 151-152, 151f
- Quilo**, 444
- Quilomicrones**, 444, 444f, 517, 518f
- Química**, principios de, 579-586
- Quimiorreceptores**, 54, 55c
 centrales, 330
 medulares, 329-330, 330f
 respiratorios, 329-330
 centrales, 329-330, 330f
 periféricos, 329, 329f
 respuesta cambios del pH, 399-400
- Quimiotripsina**, actividad, 437, 438f
- Quimo**, 430
- Quinona**. Véase Vitamina K.
- R**
- Radiación**, de calor, 576-577
- Ramas**

- comunicantes grises, 64, 64f
del haz de His,
 derecha, 185f
 izquierda, 185f
- Ramo comunicante
 blanco, 64, 64f
 gris, 64, 64f
- Raquitismo, 422c, 495-496, 500
- Rayos medulares, 357
- RE. *Véase* Reticulo endoplásmico.
- Reabsorción capilar, 225-226, 226f
- Reacción(es)
 acrosómica, 550, 550f
 alérgicas, 159, 160
 hemolítica, relacionada con la trans-
 fusión, 143
 postransfusionales, 141
 hemolíticas, 143
- REB. *Véase* Ritmo eléctrico de base.
- Receptores, 10, 22, 22c
 definición, 54
- Receptores adrenérgicos, 511f, 515
 α , 511f, 515
 en músculo liso, 101
 en órganos efectores, 65c-66c
 excitatorios, 101
 inhibitorios, 101
 α_1 , 67
 β , 511f, 515
 en músculo liso, 101
 en órganos efectores, 65c-66c
 inhibitorios, 101
 β_1 , 67
 β_2 , 67
 tipos, 67
- Receptor(es)
 cardiovasculares, 238-239, 238f
 de acetilcolina, 57, 57f, 58
 autoanticuerpos contra, 11, 59, 70
 de placa motora terminal, 79
 fármacos que bloquean, 59
 muscarínicos, 64, 67, 67c
 nicotínicos, 64, 67, 67c
 de calor, 54
 de estiramiento, 55c
 pulmonar, 327
 de insulina, 479-480
 de irritación pulmonar, 327
 de tos, 327
 de transferrina, 135-136
 de trasplante de órganos, 508
 de unión a ligandos, 54
 de volumen, 55c, 238, 239, 376
 reflejos neurohormonales inicia-
 dos por, 376, 376f
- Fc, 175
 basofílicos, 160
 neutrofílicos, 159
- hormonales, 464, 475, 478f, 480
 dominio de acoplamiento, 475
 dominio de reconocimiento, 475
 endocitos, 14
- J, 327, 327f
- Receptores sensitivos
 adaptación, 55-56, 56f
 lenta, 56, 56f
 rápida, 56, 56f
 codificación, 55
 de frecuencia, 55, 55f
 de naturaleza, 55
 de población, 55
 de ubicación, 55
 definición, 54
 despolarización, 54, 54f
 estímulo,
 información codificada en, 55-56
 suficiente para, 54, 54f
 potencial generador, 54-55, 54f
 tipos, 54
- Receptosomas, 14
- Reclutamiento motor, 88-89
- Reconocimiento en asociación, 171,
 171f
- Reductasa
 5 α , deficiencia, 558
 de la aldosa, 469
 de metahemoglobina, sistema de,
 125
 del epóxido, 154-155
 del folato, 137
 férrica, 134
- Referente, 21, 21c, 22f
 fisiológico, 22
- Reflejo(s)
 colónicos, 446-447
 de arqueo, 453
 de Bainbridge, 235, 241-242
 de Cushing, 256, 259
 de gástrico, 447
 de gástrico, 442
 de Hering-Breuer,
 deflación, 327
 inflación, 327
 de la tos, 289, 292, 292f
 del intestino delgado, 442
 enterogástrico, 430
 enterointestinal, 442
 J, 327, 327f
 neurohormonal, 376, 376f
 peristáltico, 442
 quimiorreceptor, 242, 243f
 en choque circulatorio, 247
 respiratorio, 327-328
- Reflujo
 esofágico, prevención, 426-427
 gastroesofágico, 453
- Región(es)
 polar,
 hidrofílica, 9, 10f
 hidrofóbica, 9
 promotoras, 18, 18f
- Relajación
 isovolumétrica, 197f, 197c
 ventricular isovolumétrica, 198
- Relaxina
 acciones (efectos fisiológicos), 564
- secreción, 564
 ovárica, 534
 placentaria, 559-560
- Remanente
 de contracción, 83
 de quilomicrosomas, 517, 518f
- Renina, 389
 actividad, 389-390
 liberación, 389
 síntesis, 389
- Repolarización, 33
 del potencial de acción, 39, 39f, 40
- Reproducción asistida, 553
- Reserva de vasodilatación coronaria,
 253-254
- Resistencia (al flujo), 216-218, 573,
 573f
 de un conductor eléctrico, 577
 en paralelo, 577, 577f
 en serie, 577, 577f
 en sinusoide hepático, 269, 269f
 respiratoria, 295-296
- Resistencia(s)
 a la insulina, 520, 520c
 axoplásmica,
 conducción electrotónica y, 47,
 47f
 presión y, 50
 de la membrana, 47, 47f
 de las vías respiratorias, 296
 aumento en EPOC, 341-342
 de tejidos pulmonares, 295-296
 galvánica de la piel, 67
 periférica, 206, 207f, 209, 209f
 respiratoria, 295-296
 torácica, 295-296
 vocal, en trastornos respiratorios,
 344-345, 345c
- Respiración
 a grandes altitudes, 337-338
 apnéustica, 326-327, 326f
 bajo el agua, 336
 boca a boca, 305
 cambios presión-volumen durante, 302
 características en trastornos respira-
 torios, 344
 con presión,
 negativa, 304-305, 305f
 positiva, 305, 305f
 de Biot, 334-335, 334f
 de Cheyne-Stokes, 334, 334f
 de Kussmaul, 330, 521
 efectos cardiovasculares, 234-235
 en el embarazo, 562
 en sueño, 335, 335f
 externa, 289
 interna, 289
 periódica,
 en sueño, 335
 posterior a la hiperventilación,
 335
 presión alta, problemas producidos
 por, 336

- regulación,
control nervioso, 325
química, 330-332
trabajo de, 302-303, 303f
- Respuesta inmunitaria
células cebadas en, 160
fase,
central, 171, 172-173
efectora, 171, 173
inicial, 171-172
linfocitos en, 163
macrófagos en, 162-163
primaria, 166-167, 167f, 167c
secundaria, 166-167, 167f, 167c
- Rete testis*, 547f
desarrollo fetal, 556, 556f
paso de espermatozoides, 547
- Retención del aire, bajo el agua, 336
- Reticulo endoplásmico, 3, 3f
liso, 3, 3f, 5
neuronal, 29
rugoso, 3-4, 3f, 4f
neuronal, 29
- Reticulo sarcoplásmico, 5, 77, 77f
calcio, concentración en, 82, 83
mutaciones genéticas, 108, 109f
- Reticulocitos, 131, 132, 132f
conteo en anemia hemolítica, 121-122
desviación, 122
- Retinoides, propiedades, 475, 476c
- Retinol. Véase Vitamina A.
- Retinopatía diabética, 521
- Retorno venoso, 207
- Retracción del coágulo, 146
- Retraso
de unión,
difusa, 80
por contacto, 79-80
nodal auriculoventricular, 186
sináptico, 60
- Retrealimentación negativa
con ventilación con presión negativa,
304-305, 305f
de secreción de hormona de crecimiento, 484, 484f
retrealimentación de asa,
corta en, 482, 482f
larga en, 482, 482f
ultracorta en, 482, 482f
- Retrealimentación, negativa, 21, 21c, 22f
fisiológica, 21-23
- Reynolds, número de, 221, 574
- Rhesus
aglutinógeno, 141, 141c
grupo sanguíneo, 141, 141c
aglutininas, 141c, 142
aglutinógenos, 141, 141c, 142
eritroblastosis fetal, 143-144
fenotipos, 142
genotipos, 142
- Rianodina, receptor de la, 82, 83, 83f
en músculo cardíaco, 104, 105f
- Riboflavina
deficiencia, 421c
fuentes dietéticas, 421c
funciones, 421c
- Ribonucleasa, 439
- Ribosomas, 3, 4f, 17
bacterianos, 3
cubiertos por membrana, 3
eucarióticos, 3
libres, 3, 4f
procarióticos, 3
transducción en, 18-19, 19f
- Rigidez, 75
- Rigor mortis*, 83
- Rinitis alérgica, 169
- Riñón(s)
anatomía funcional, 357-362
calcitriol y, 499
capacidad de concentración de orina,
374
consumo de oxígeno, 358
en equilibrio ácido-base, 380-381
funciones, 354, 357
glucocorticoides y, 505
hormona,
del crecimiento y, 484
que actúan sobre, 389-391
progesterona y, 536
vasos sanguíneos, 357-358
- Ritmo eléctrico de base
colónico, 446
gastrointestinal, 429, 430f
- Ritmo idioventricular, 191
- Ritmo respiratorio
central, 325-327
control nervioso, aferente, 327-328
generación,
modelo de oscilador, 325
modelo de propiedad emergente,
325-326, 326f
modelo de sitio restringido, 325
- RNA (ácido ribonucleico), 3, 17, 586
de transferencia, 17
en síntesis proteica, 18-19, 19f
estructura, 17
mensajero, 3, 4f, 17
codón de inicio, 18-19
síntesis, 18, 18f, 19f
síntesis proteica, 18-19, 19f
nucleótidos, 17
ribosómico, 17, 19
síntesis, 18, 18f, 19f
- Ronchas, 169
y eritema, 265
- Rosado jadeante (*pink puffer*), 342
- Rouleaux*, formación de, 115, 118, 118f
- Ruido(s)
anormales en afección respiratoria,
345c
- cardíacos, 197f, 198-199
desdoblamiento, 199
intensos, 199
- respiratorios,
bronquiales, 345, 345c
en trastornos respiratorios, 345, 345c
murmullo vesicular, 345, 345c

S

- Sacarasa, 442
fuentes dietéticas, 420
- Saco vitelino, 551, 551f
- Sal(es)
bilíares, 435
circulación enterohepática, 435-436, 437f
concentración intestinal y malabsorción, 455
en digestión de grasas, 437
estructura química, 435, 436f
búsqueda de, 377
curva de carga, 244f, 245
depleción de, 378f, 379
- Salicilatos y excreción de urato, 387
- Salina hipertónica, efectos sobre equilibrio hidroelectrolítico, 378
- Saliva, 426
composición, 427-428, 427c
funciones, 427
pH, 428
- Salivación, centro, 427
- Sangre
cascada de la coagulación, 147, 148f
factores que inhiben, 151-152, 151f
trastornos, 153, 153f, 154-155
vía común, 147, 148f
vía extrínseca, 147, 148, 148f
vía intrínseca, 147, 148, 148f, 149f
- centrifugación, 118
circulante, energía generada por,
219-220
coagulación, 112
composición, 115, 115c
elementos formes, 115, 115c
factores de coagulación, 147-150
funciones, 112, 115
de reservorio, 116
de transporte, 112, 115
inmunitarias, 112, 115
hipercoagulabilidad en el embarazo,
563
oxígeno, transporte en, 321-322
pH,
marea alcalina posprandial, 431
secreción de protones y, 380
reservorio hepático, 269
transporte del dióxido de carbono
en, 323-324

- viscosidad, 118
 - proteínas plasmáticas y, 116
- Sarcoglucano, 78f, 79
- Sarcolema, 77
- Sarcómeras, 76, 77, 77f, 78
- Sarcoplasma, 77
- Sarcospano, 79
- Saxitoxina, efecto sobre canales del sodio, 44
- Secreción
 - biliar, 435-436, 436f
 - control, 435-436
 - gastrointestinales, 416
 - pérdida de, y pH, 399
 - salival, 427
 - control, 428, 428f
 - inhibición, 456
 - refleja, 428
- Secretina, 430, 449, 476c
 - acciones, 437, 450, 451, 451c
 - secreción, 437, 450, 451c
 - de glucagon, 515
- Secuencia líder, 4
- Secuestro coronario, 253, 253f
- Sed, 376-377, 390, 391f
- Segmento inicial, 61, 61f
 - del axón, 29, 29f
- Selectinas en marginación de neutrófilos, 158-159
- Sello gigaohm, 45-46, 45f
- Semen, 548-549
- Seminogelina, 549
- Senos linfáticos, 164
- Sensores, 21, 21c, 22f
 - fisiológicos, 22, 22c, 23
- Señal de error, 21, 21c
 - fisiológica, 22
- Septicemia, coagulación intravascular diseminada, 155
- Septum secundum*, 212
- Serosa, de tubo digestivo, 425, 425f
- Serotonina, 62
 - exceso, 456
 - y hemostasis, 145
- Sexo
 - fenotípico, 555
 - anomalías, 557c, 558
 - genotípico, 555
 - gonadal, 555
 - diferenciación, 555, 555f
- Sialomucina, 166
- Sideroblastos, 136
- Siderocitos, 136
- Siderosis, 136
- Sideróticos, gránulos, 136
- Signo
 - de Chvostek, 499
 - de Trousseau, 499
- Sildenafil, citrato de, 231, 477
- Silla turca, 482
- Simpatomiméticos en choque, 250
- Simportador, 12
- Sinapsis, 29, 79
 - astrocitos que circundan, 32
 - axoaxónicas, 60
 - axodendríticas, 59-60
 - axosomáticas, 60
 - definición, 59
 - eléctricas, 52
 - en paso, en músculo liso, 79-80, 80f
- Sinciotrofoblasto, 552f, 559
- Síncope, 255, 256-257
 - del seno carotídeo, 256-257
 - metabólico, 257
 - postural, 256
 - situacional, 257
 - vasovagal, 256
- Síndrome(s)
 - carcinoide, 456
 - de asa ciega, 455
 - de Conn, 508
 - de Crigler-Najjar,
 - tipo I, 127
 - tipo II, 127
 - de Cushing, 246, 506, 507-508
 - características clínicas, 507-508
 - dependiente de ACTH, 507-508
 - hemorragia en, 154
 - independiente de ACTH, 507-508
 - de desfibrinación, 155
 - de diarrea acuosa, 456
 - de dificultad respiratoria del neonato, 304
 - de espasticidad del piso pélvico, 456
 - de Fanconi, 403
 - de Gilbert, 127
 - de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 168
 - características clínicas, 168
 - diseminación, 168
 - de intestino corto, 455
 - de Klinefelter, 556-557, 558f
 - forma clásica, 556
 - variante en mosaico, 556-557
 - de Lambert-Eaton, 58
 - de malabsorción, 455
 - de persistencia de conductos müllerianos, 558
 - de pulmón de choque, 249
 - de resistencia completa a andrógenos, 558
 - de secreción inapropiada de hormona antidiurética, 389
 - de secuestro subclavio, 257, 257f
 - de Turner, 538, 555, 557-558, 558f
 - de vaciamiento rápido, 454
 - de Wolff-Parkinson-White, 189
 - de Zellweger, 5
 - de Zollinger-Ellison, 454
 - del seno enfermo, 191
 - ligado al X, 168
 - miasténico de Lambert-Eaton, 59, 60f
 - nefrótico, 116, 397, 403, 403c
 - neuroológico por hipertensión, 336
 - por descompresión, 336-337
 - renales, 403-405
 - suprarrenogenital, 503
- Sintetasa
 - de la acilCoA, 473-474, 473f
 - de prostaglandina H, 231-232
 - del glucógeno α , 470, 470f, 477
 - del hemo, 124
- Sintrofina, 78f, 79
- Sinusoides
 - esplénicos, 164, 165f
 - hepáticos, 268f, 269, 269f
 - miocárdicos, 251
- Sistema(s)
 - ABO, 141, 141c
 - amortiguador del ácido carbónico, 399
 - cardiovascular,
 - cambios en el embarazo, 562-563, 563f
 - control eferente, 234
 - control endocrino, 232
 - control nervioso, 234
 - control paracrina, 230-231, 230f, 233
 - funciones, 182
 - hormona tiroidea y, 491
 - respiración y, 234-235
 - sustancias circulantes que afectan, 232-233, 233
 - circulatorio,
 - defectos congénitos, 212-213
 - en adultos, 212, 213f
 - en el feto, 212-213, 214f
 - de baja presión, 215, 217f
 - de conducción cardíaco, 185-186, 185f
 - tejidos, velocidades de conducción de, 185, 186c
 - de control, 21
 - componentes, 21, 21c, 22f
 - retroalimentación negativa, 21, 21c, 22f
 - fisiológico, 21-23
 - variables reguladas, 21, 22f, 22c
 - de palancas,
 - carga, 96, 96f
 - eje, 96, 96f
 - esfuerzo (fuerza), 96, 96f
 - esquelético, 96-97, 97f
 - de presión alta, 215, 217f
 - de Purkinje, 185, 186
 - velocidad de conducción, 186c
 - fagocítico-mononuclear, 162-163
 - componentes celulares, 162
 - funciones, 162-163
 - gastrointestinal,
 - calcitriol y, 499
 - distal, trastornos, 454-456
 - funciones, 416
 - motilidad, 416
 - polipéptido pancreático y, 517
 - proximal, trastornos, 453-454

- multiplicador contracorriente, 372-374, 373f
 nervioso, 26
 anatomía funcional, 29-32
 nervioso autónomo, 31, 63-67
 como vía eferente, 63
 componentes, 63-64, 63f
 comunicación entre células y, 64
 control voluntario, 63
 efectos sobre marcapaso cardiaco, 103, 103f
 frecuencia cardiaca y, 103
 homeostasis y, 64
 músculo liso y, 100-101
 neurotransmisión, 64-67
 respuesta del órgano efector, 65c-66c
 Véase también Sistema nervioso parasimpático.
 nervioso central, 31
 desarrollo, hormona tiroidea y, 490
 mielinización, 30, 30f
 respuesta isquémica en choque circulatorio, 247
 nervioso entérico, 416, 425
 nervioso parasimpático, 63-64, 63f
 anatomía, 63f, 64
 funciones, 64
 ganglios, 64
 neuronas posganglionales, 64
 neuronas preganglionales, 64
 nervioso periférico, 31
 mielinización, 30, 30f
 nervioso simpático, 63-64, 63f
 anatomía, 63f, 64
 funciones, 64
 ganglios, 64
 neuronas posganglionares, 64, 64f
 neuronas preganglionares, 64, 64f
 neurosecretor,
 magnocelular, 481, 483
 parvocelular, 481
 no adrenérgico no colinérgico, 290-291
 porta hipofisario, 481, 482, 482f
 renina-angiotensina, 232, 243, 389-390
 efectos centrales, 390
 efectos renales, 390
 efectos suprarrenales, 390
 efectos vasculares, 390, 390f
 respiratorio, 286
 anatomía funcional, 289-293
 función física preventiva, 291-292
 funciones no respiratorias, 291-293
 reticuloendotelial, 162
 vascular, 214-215, 217f
 función de reservorio, 214
 vasodilatador simpático, 234
 vertebrobasilar, 255, 255f
 Sístole, 196, 197f, 197c
 auricular, 197f, 197c, 198
 duración,
 en reposo, 199, 199c
 en taquicardia, 199, 199c
 electromecánica, 200, 200f
 ventricular, 196
 Sitio
 A, 19
 P, 19
 SNA. *Véase* Sistema nervioso autónomo.
 SNC. *Véase* Sistema nervioso central.
 SNH. *Véase* Síndrome neurológico por hipertensión.
 Sobrecarga circulatoria, relacionada con la transfusión, 143
 Sodio
 absorción,
 en colon, 447, 447f
 en intestino delgado, 444
 concentración en el plasma, 506-507, 507f
 cotransporte,
 con aminoácidos, 367, 368f
 con glucosa, 367, 368f
 con iones cloro y potasio, 368f, 369
 con sustratos orgánicos, 367, 368f
 disposición renal de, 365-366, 365f, 367-371, 375
 en jugo biliar, 435
 en músculo cardiaco, 104, 105f
 en saliva, 427, 427c
 en transmisión neuromuscular, 57, 58
 equilibrio (homeostasis), 375
 mineralocorticoides y, 507
 regulación renal, 357
 marcapaso cardiaco potencial, 103, 103f
 motilidad espermática, 548, 548f
 osmolaridad de fluidos corporales, 114-115, 115c
 permeabilidad de membrana a, 33, 39f, 40
 insulina y, 515
 reabsorción,
 diuréticos y, 370f
 en nefrona distal, 369
 en túbulo proximal, 369
 en túbulo renal, 365-366, 365f, 367, 367f
 reciclamiento, en asa de Henle, 367, 373-374
 requerimiento dietético para, 423
 transporte,
 conducido por cloro, 368-369, 368f
 electrogénico, 367, 368f
 unitransporte en túbulos renales, 367, 368f
 volumen sanguíneo, 243-245, 244f
 Sodio-cloro, cotransporte, 368f, 369
 Sodio-glucosa, cotransportador, 386
 Sodio-hidrógeno, antitransporte, 367-368, 368f
 Solución(es)
 concentración, 580
 definición, 580
 hiperosmolares, 582
 en médula renal, 365, 372, 374
 hipertónicas, 582-583, 582f
 hipoosmolares, 582
 hipotónicas, 582-583, 582f
 isoosmolares, 582
 isotónicas, 582-583, 582f
 Solutos
 excreción urinaria, 392-393
 inorgánicos, en organismos vivos, 584
 permeabilidad, 581
 Soma, neuronal, 29
 Somatomamotropina coriónica humana, 476c, 559-560
 concentración en el embarazo, 560f
 Somatomamotropos, 483
 tumores, 485
 Somatomedina, 484, 484f, 485
 Somatostatina, 475, 484, 484f
 acciones (efectos fisiológicos), 516
 secreción, 430, 513, 516
 de ácido gástrico, 432-433, 432f, 432c
 de calcitonina, 498
 de insulina, 514
 inhibición por polipéptido pancreático, 516f, 517
 Somatotropina. *Véase* Hormona del crecimiento.
 Somatotropos, 483, 484
 tumores, 485
 Soplos cardiacos, 199-200, 199f
 en anemia, 121
 Sorbitol, 469
 en diabetes, 521
 Spinnbarkeit, 544
 Submucosa del tubo digestivo, 425, 425f
 Succinil-CoA, 124, 124f
 Succinilcolina, 59, 75
Succus entericus, 442, 444f
 Sudoración, pérdida de calor por, 273
 Sueño
 respiración durante, 335, 335f
 secreción de hormona de crecimiento, 484
 Suero, 115
 antilinfocítico, 168
 Sulfato
 de dehidroepiandrosterona, 501
 disposición renal de, 365, 370
 Sumatoria
 espacial, 61, 61f
 temporal, 61
 Superóxido dimutasa, 159

Surfactante, 290, 291, 303-304, 318, 318f
 capa en alveolos, 303, 304f
 composición, 303
 deficiencia, 304
 funciones, 303-304, 304f

Sustancia
 de inhibición Müllleriana, 555, 556
 de reacción lenta de anafilaxia, 160, 169

T

T³. Véase Triyodotironina.
 T⁴. Véase Tiroxina.
 Tabaquismo y úlceras pépticas, 454
 Tabique interventricular, 196
 cardiaco, 185f
 Tabique interventricular, 212-213
 Talasemias, 121f
 fisiopatología, 126
 Talina, 79
 Tancitos, 260
 Tapón(es)
 plaquetario, 145
 formación, 146, 146f, 147f
 vasocclusivos, 554
 Taquiarritmias, 191-193
 supraventriculares, 193-195
 ventriculares, 194f, 195
 Taquicardia, 191
 sinusal, 192
 supraventricular, 191-192, 193, 194f
 paroxística, 193, 194
 ventricular, 192, 195
 Taquipnea en trastornos respiratorios, 344, 345c
 Tasa
 de desgarro, 574
 de filtración glomerular, 363, 369
 cálculo, 393, 394
 capacidad de concentración urinaria del riñón, 374
 cuantificación, 396
 de una nefrona, 404
 en choque, 249
 en insuficiencia renal crónica, 404
 factores que modifican, 363
 volumen sanguíneo y, 375
 de flujo,
 dependiente del esfuerzo, 311
 espiratoria máxima, 311-312, 313f
 espiratorio, 311-313, 312f, 313f
 independiente del esfuerzo, 311
 máxima a la mitad de espiración, 311, 312f
 de metabolismo basal, hormona tiroidea y, 490
 metabólica,
 catecolaminas y, 516
 hormona tiroidea y, 490

TEA. Véase Tetraetilamonio.
 Técnica
 de dilución de pigmento para cuantificación del gasto cardiaco, 203, 203f, 204f
 de fijación del voltaje, 44, 45f
 de pinzamiento en parche, 44-46, 45f
 Doppler para cuantificación del gasto cardiaco, 203

TEF. Véase Tiempo espiratorio forzado.

Tejido(s)
 adiposo,
 cortisol y, 506, 506f
 metabolismo de glucosa, 514-515, 514f
 respuesta a catecolaminas circulantes, 66c
 linfoides, 164-165
 células B, distribución en, 163, 164c
 células T, distribución en, 163, 164c
 centrales (primarios), 164
 definición, 164
 periféricos (secundarios), 164

Telarca, 537
 Temperatura
 ambiental, preferida, 273
 contracción muscular, 86f, 87

Temperatura corporal
 basal, ovulación y, 271, 544
 central, 271, 272f
 regulación, 22c
 en ejercicio, 271
 en hipertermia maligna, 75
 fluctuación diurna, 271
 normal, 271
 punto de referencia, 272
 regulación, 271-276
 superficial, 271, 272f
 variaciones fisiológicas, 271
 Véase también Termorregulación.

Temperatura
 crítica, 273
 definición, 575-576
 estándar, 579
 intracraneal, 271
 velocidad de conducción nerviosa, 48, 51

Tenasa, 149, 149f

Tendencia hemorrágica en insuficiencia renal crónica, 405

Teniae coli, 446

Tensión
 del agua, 579
 superficial, 573-574

Teoría
 del bloqueo mucoso, 135, 135f
 del punto de presión idéntico, 300, 301f

Terapia de restitución para choque, 250

Termogénesis
 hormona tiroidea y, 273, 490
 mecanismos conductuales, 272, 273
 químicos (distintos al tiriteo), 272-273

Termorreceptores, 54, 55c, 273
 centrales, 274
 cutáneos, 274
 periféricos, 274
 viscerales, 274

Termorregulación, 577
 con aumento de temperatura ambiental, 273-274, 274f
 en ancianos, 272
 flujo sanguíneo cutáneo y, 265, 272
 mecanismos, 272-273, 272c
 de enfriamiento, 272c, 273
 de generación de calor, 272-273, 272c
 hipotalámicos, 274-275, 274f
 trastornos, 275

Termostato hipotalámico, 272

Territorio de unidad motora, 88, 88f

Testículos
 control hormonal de, 533, 533f
 desarrollo fetal, 555, 555f
 estructura, 538
 hormonas, 532-533
 testosterona, 540, 540f

Testosterona, 476c
 acciones (efectos fisiológicos), 533, 533c
 efectos metabólicos, 533
 en testículos, 540, 540f
 estructura, 503f
 plasma, 532
 secreción,
 fetal, 555
 ovárica, 534, 534f
 secreción suprarrenal de, 501
 testicular,
 secreción, 532
 síntesis, 532, 532f

Tetania, 44, 86, 86f, 499

Tetraciclina, mecanismo de acción, 3

Tetraetilamonio, 44

Tetrahidrofolato, 137-138
 recuperación, 139

Tetralogía de Fallot, 213

Tetrodotoxina
 efecto sobre canales del sodio, 44
 en pinzamiento en parche, 45, 45f

TFG. Véase Tasa de filtración glomerular.

THF. Véase Tetrahidrofolato.

Tiamina
 deficiencia, 421c
 fuentes dietéticas, 421c
 funciones, 421c

Tiazidas, 369

- Tiempo
de activación ventricular, 188
de coagulación de la sangre, 153
de expulsión del ventrículo izquierdo, 200
de protrombina, 154
de retracción del coágulo, 153
de sangrado, 153
de tránsito,
colónico, 446
pulmonar, 263
de trombina, 154
espiratorio forzado, 311
parcial de tromboplastina, 153
- Timina, 17, 17f
- Timo
anatomía, 164
células T, desarrollo en, 163
corteza, 164
involución, 164
linfocitos, procesamiento en, 163, 164
médula, 164
- Timosina, 163
- Timotaxina, 164
- Tioamidas, 492
- Tiocianato, 492
- Tipificación sanguínea
pruebas de aglutinación, 141, 142f
transfusión sanguínea y, 143
- Tiriteo, 272, 273
- Tiroglobulina, 487, 487f, 488-489
yodación, 488, 489f
- Tiroperoxidasa, 488, 488f
- Tirosina en biosíntesis de catecolaminas, 510f, 514
- Tirotropina coriónica humana, 559-560
- Tiroxina, 487, 488c
biosíntesis, 488, 488f
concentración sérica, normal, 492
estructura, 489f
liberación, 489
libre, 489
secreción, 488-489
termogénesis, 273
- Titina, 77, 78-79, 78f
- TMB. *Véase* Tasa de metabolismo basal.
- Tocoferol. *Véase* Vitamina E.
- Tolerancia
a glucosa en embarazo, 563
inmunológica, 168
al feto, 168
al propio organismo, 169
específico, 168
zona alta, 168, 169
zona baja, 168
- Tónicidad, 582-583
- Tono broncomotor, 290
- Tórax
conformación, 344, 345c
distensibilidad, 296
- Tormenta tiroidea, 492
- Tos, tipos de, 292
- Toxicidad por oxígeno, 333
- Toxina
botulínica, mecanismo de acción, 58
colérica, 477
- Trabajo
definición, 575
negativo, 575
positivo, 575
respiratorio, 302-303, 303f, 575-576f
- Traje
antigravedad, 222
G, 222
- Trampa
de metilos, 138, 139, 139f
del folato, 138, 139, 139f
- Transcobalamina II, 138
- Transcortina, 504, 535
en el embarazo, 563
- Transcripción, 18, 18f, 19f
- Transducción, 18-19, 19f
inicio, 18-19, 18f
terminación, 19, 19f
- Transferencia
de gases, 324
placentaria, 324, 324f
intratubaria de gametos, 553
placentaria de gases, 324, 324f
- Transferrina, 135, 423, 538
- Transformación blástica, 172
- Transfusión sanguínea, 143
autóloga, 143
complicaciones, 143
donadores universales, 143
peligrosos, 143
pruebas cruzadas para, 143
receptores universales, 143
tipificación sanguínea y, 143
transmisión de enfermedades en, 143
- Transición de fases, 11
temperatura, 11
- Tránsito
colónico, 446
ileocecal, 446
intestinal, trastornos, 454-455
- Translocón, 4
- Transmisión
neuromuscular, 57-59
acetilcolina en, 57-58, 57f
enfermedades, 59
fármacos que afectan, 58-59
pasos en, 57, 57f
potenciales postsinápticos en, 57, 57f, 58
transmisión sináptica, 60
uno a uno, 58
sináptica, 57, 59-60
facilitación, 62, 62f
inhibición presináptica, 62, 62f
neuromuscular, 60
pasos en, 60
- Transmisores sinápticos, 60, 62
- Transportadores de glucosa, 386, 386f, 443, 443f
GLUT-2, 515
GLUT-4, insulina y, 515
insulina y, 514f, 515
- Transportadores
de glucosa dependiente de sodio, 3
del hemo, 134
- Transporte activo, 12, 12f
- Transporte axoplásmico, 31
lento, 31
rápido, 31
anterógrado, 31
retrógrado, 31
- Transporte máximo, 393, 394
de glucosa, 394-395, 394f
- Transporte mediado por portadores, 12-13, 12f
activo primario, 13, 13f
activo secundario, 13, 13f
inhibidores, 12
competitivos, 12
no competitivos, 12
mecanismo de ping-pong, 12-13, 12f
pasivos, 13, 13f
- Transudado, 226
- Tráquea, 289
- Trastorno(s)
gastrointestinales, 453-457
hemorrágicos, 153
obstructivos de la vía aérea, 339-342
asas flujo-volumen en, 339, 340f
causas, 340c
pruebas de función pulmonar en, 339f, 339c
óseos, 495-496
por almacenamiento,
del hierro, 136
lisosómico, 5
por complejos inmunes, 169, 170f
respiratorios, 344, 345c
tiroideos, 491-492
trombóticos, 155
vasculares, 153, 154
hemorragia en, 155c
pruebas de, 153
- Trehalasa, 442
- TRH. *Véase* Hormona liberadora de tirotropina.
- Triacilgliceroles
en la dieta, 419
formación, 517, 518f
hidrólisis, 474, 474f
- Triángulo de Einthoven, 187, 187f, 188f
- Tricarboxilatos
cotransporte con sodio, 367, 368f
disposición renal de, 387
- Trifosfatasa de adenosina, 585f
- Trifosfato de adenosina
bombas de iones y, 33-34

en contracción muscular, 81-82, 81f, 83
 en relajación muscular, 83
 en síntesis proteica, 18-19
 en transporte activo primario mediado por portador, 13
 producción, 585f, 586
 en ciclo de Krebs, 467-468, 467f
 sintetasa del, 4
 trabajo cardíaco y, 201
 Trifosfato de guanosina, 475, 478f
 en síntesis proteica, 18-19
 Triglicéridos en la dieta, 419
 Tripéptidos en intestino delgado, 443, 443f
 Triplete (codón), 17, 18c
 Tripsina, actividad, 437, 438, 438f
 Tripsinógeno, 438
 Triyodotironina, 487, 488c
 biosíntesis, 488, 488f
 concentración sérica, normal, 492
 estructura, 489f
 liberación, 489
 libre, 489
 reversa, 487
 estructura, 489f
 secreción, 488-489
 Trombastenia, 154
 Trombina, 153
 formación, 149, 149f
 Trombo plaquetario, 145
 Trombocitopenia, 145-146
 Trombocitosis, 146
 Trombomodulina, 151
 Tromboplastina, prueba de generación de, 154
 Trombopoyesis, 131f, 132
 Trombosis, 155
 en síndrome nefrótico, 403
 Trombospondina, 145, 146, 147f
 Tromboxano A₂, 146, 147f, 151, 151f, 419
 Trompas uterinas, 556, 556f
 Tropomiosina, 77, 78, 78f, 98
 ciclos de puenteo cruzado, 81f, 82
 en músculo cardíaco, 104
 Troponina, 77, 78, 78f, 98
 C, 78, 82
 ciclos de puenteo cruzado, 81f, 82
 en músculo cardíaco, 104
 I, 78, 82
 subunidades, 78, 82
 T, 78, 82
 Tuberculosis, 115
 Tubo digestivo
 capas, 425, 425f
 distribución de linfocitos en, 164c
 estructura, 425
 músculo, tipos, 425, 425f
 nervios,
 extrínsecos, 425
 intrínsecos, 425, 425f
 pared, estructura, 425, 425f

D-Tubocurarina, 59
 Tubulina
 α , 5, 6f
 β , 5, 6f
 Túbulos
 calcio en, 82, 83
 L (longitudinal), 77, 77f, 82, 83
 T (transverso), 77, 77f, 82
 despolarización, 82, 83, 83f
 en músculo cardíaco, 104
 Túbulos renales, 357, 358f, 360
 amortiguadores de amoniaco, 381, 381f
 amortiguadores fosfato, 381, 381f
 conducto colector, 358f, 360
 conducto colector cortical, 358f, 360
 conducto colector medular externo, 358f, 360
 conducto colector medular interior, 358f, 360
 conector, 358f, 360
 contorneado,
 distal, 358f, 360
 proximal, 358f, 360
 disposición de solutos en, 365-366
 para equilibrio hidroelectrolítico, 375-376, 375f
 distal, 358f, 360
 disposición de solutos en, 365-366
 disposición del sodio, 368-369, 368f
 pruebas de función, 396-397
 multiplicador contracorriente en, 372-374, 373f
 pH luminal, 380
 proximal, 358f, 360
 disposición de solutos en, 365, 365f
 disposición del sodio, 367-368, 368f
 pruebas de función, 396
 reabsorción de agua, 365
 recto proximal, 358f, 360
 transporte en, 365-366
 defectos, 403
 Túbulos seminíferos, 538, 538f, 539, 547f
 compartimiento,
 basal, 538, 538f, 539
 compartimiento luminal, 538, 538f, 539

U

UDPG. Véase Uridindifosfoglucona.
 Úlceras
 gástricas, 505
 pépticas, 454, 505
 por estrés, 505, 508
 Umbral del potencial de acción, 39, 43-44

Unidad(es)
 fetoplacentaria, 560-562
 síntesis hormonal en, 561-562, 561f
 formadoras,
 de brotes de eritrocitos, 130f, 131
 de colonias, 130-131
 de colonias de eritrocitos, 130f, 131
 de colonias-GEMM, 130-131, 130f
 motoras, 85, 88-90
 definición, 88
 índice de inervación, 88
 ley de todo o nada para, 88
 reclutamiento, 88-89
 tipo I (rojas), 89-90, 89c
 tipo II (blancas), 89c, 90
 zona de placas terminales, 88, 88f
 Unión(es)
 difusas en músculo liso, 80, 80f
 en brecha, 7-8, 7f
 conducción efáptica, 52
 estrechas, 7, 7f, 11
 estrechas, 7
 permeables, 7, 367
 renal, 361, 361f
 intercelulares, 7-8, 7f
 neuromuscular, estructura, 79, 80f
 por contacto en músculo liso, 79-80, 80f
 Unitransportador, 12
 Uracilo, 17
 Urea
 ciclo de, 474, 474f
 como diurético osmótico, 370
 concentración en orina, 374
 depuración de, 394
 disposición renal de, 365-366, 386
 osmolaridad de fluidos corporales, 114-115, 115c
 plasma,
 como indicador de función renal, 396
 en insuficiencia renal crónica, 404
 factores que modifican, 374
 reciclamiento, renal, 373f, 374, 386, 387f
 transporte transmembrana, 11
 Ureteros
 respuesta a catecolaminas circulantes, 66c
 respuesta a impulsos nerviosos autonómicos, 66c
 Uridindifosfoglucona, 470, 470f
 Uridintrifosfato, 470, 470f
 Urobilinas, 126f, 127, 448
 Urobilinógeno, 448
 excreción, 127
 formación, 126f, 127
 Uroporfirobilinógeno-III, 124, 124f

- Urticaria aguda, 169
- Uterino, ciclo, 543, 543f, 545, 545f
fase,
menstrual, 544
proliferativa, 544
- Útero
desarrollo fetal, 556, 556f
músculo liso, hormonas ováricas y, 101
respuesta,
a catecolaminas circulantes, 66c
a impulsos nerviosos autonómicos, 66c
Véase también Endometrio; Miometrio.
- Uterotoninas, 565
- Utrofina, 79
- V**
- Vaciamiento gástrico, control, 430
- Vagina
desarrollo fetal, 556, 556f
estrógenos y, 535
- Válvula(s)
aórtica, 196, 196f
auriculoventriculares, 196
bicúspide, 196
mitral, 196, 196f, 197, 199
enfermedad, 261
pulmonar, 196, 196f
semilunares, 196, 196f
tricúspide, 196, 196f
venosas, 215, 217f, 218f
- Vapor de agua, presión parcial del, 579
- VARIABLES HOMEOSTÁTICAS REGULADAS, 21-22, 22c
- Varicocele, 540
- Varones
anticonceptivos para, 554
aparato reproductor, 547f
brote de crecimiento puberal, 537, 537f
características sexuales secundarias, 537
excitación sexual en, 549
gametogénesis, 538-540
genitales internos, diferenciación, 556, 556f, 557
- Vasectomía, 554
- Vasoconstricción
cutánea, 265, 272
hipóxica, 263
- Vasoconstrictores, 230
circulantes, 232-233
- Vasodilatación
en respuesta inmunitaria, 173
inducida por flujo, 230-231, 230f
pérdida de calor por, 273
por frío, 265
posestenótica, 230-231, 230f
- Vasodilatores, 230
circulantes, 232
en isquemia del miocardio, 253
fibras simpáticas, en músculo, 267, 267f
- Vasopresina, 232
- Vaso(s)
arterioluminales, 251
linfáticos, 227-228
rectos, 358
intercambio contracorriente en, 372, 374, 374f
- Vasos sanguíneos, 214-215, 217f
área de corte transversal total, 218, 219c
bronquiales, 261, 261f
coronarios, 251, 251f
anastomosis, 251
cutáneos, 265-266, 265f
elasticidad, 214
glucocorticoides y, 505
inervación parasimpática, 234
inervación simpática, 234
pulmonares, 261, 261f
renal, 357-358
resistencia relativa, 218, 219c
tamaño, 218, 218c
tasa de flujo, 218, 219c
velocidad de flujo, 218, 219c
- Vectocardiografía, 187
- Vectores cardíacos, 186-187, 186f
- VEF₁. *Véase* Volumen espiratorio forzado en 1 seg.
- Vejiga
neurogénica, 408-409, 408c
espástica, 408, 408c
flácida, 408, 408c
hipertrofica arreflexica, 408, 408c
urinaria,
acomodación, pruebas, 409
capacidad, pruebas, 409
contracciones, pruebas, 409
control voluntario de, 407, 408
dolor, 406f, 407
epitelio mucoso, 406
inervación motora, 407, 407c
inervación motora somática, 407, 407c
inervación parasimpática, 407, 407c
inervación sensitiva, 406-407, 406f
inervación simpática, 407, 407c
músculo liso, 406
neurogénica, 408-409
pared, capa muscular, 406
respuesta a catecolaminas circulantes, 66c
respuesta a impulsos nerviosos autonómicos, 66c
sensibilidad, pruebas, 409
- Velocidad(es)
de conducción nerviosa, 48-49
cuantificación, 52, 52f
de flujo,
a la mitad de espiración, 313f
espiratorio forzado, 311
de sedimentación globular, 115
características del eritrocito y, 115
elevación, causas patológicas, 115
en el embarazo, 563
significado pronóstico, 115
- Velocidad del flujo sanguíneo
cuantificación, 222
flujómetros Doppler para, 222
flujómetros electromagnéticos para, 222
cuantificación clínica, 222
determinantes, 218-219, 219f, 219c
- Vellosidades
coriónicas, 552f, 559
intestinales,
flujo sanguíneo en, 267-268, 268f
intercambio contracorriente en, 267-268, 268f
- Vena(s), 215, 217f
arqueadas, renales, 358
bronquiales, 290
central, hepática, 268-269, 268f
corticales,
profundas, renal, 358
superficiales, renal, 358
estrelladas, renales, 358
hepática, presión en, 269, 269f
interlobulillares, renal, 358
porta,
corta, 482, 482f
largas, 482, 482f
, ramas, 268f, 269
pulmonares, 261, 261f, 290
renal, 358
- Ventilación(es), 286
alveolar, 315-317
gravedad y, 316-317, 317f
asistida, 304-305, 305f
con presión positiva, 305, 305f
mecánica, 304-305, 305f
por minuto, 313-314
pulmonar,
aumento, 330
control químico, 329-335
cuantificaciones, 307-314
disminución, 330
efecto combinado de oxígeno, 330, 332f
mecánica, 294-306
voluntaria máxima, 314
en enfermedad pulmonar obstructiva, 339f
en enfermedad pulmonar restrictiva, 339f
normal, 339f

- Ventilación-perfusión, índice, 316, 316f, 318, 318f
- Ventrículos cardiacos, 196
trabajo realizado por, 575, 576f
- Vénulas poscapilares, 215, 217f
- Vértigo por traslación, 454
- Vesícula
biliar,
almacenamiento de la bilis en, 435
contracción, estimulantes, 436
en el embarazo, 563
funciones, 435
respuesta a catecolaminas circulantes, 66c
respuesta a impulsos nerviosos autonómicos, 66c
lipídicas, 5
secretorias, 4
seminales, 548-549
desarrollo fetal, 556, 556f
sinápticas, 57, 79
- Vía(s) aérea(s)
mayores, obstrucción, 339, 340f
pequeñas, 289
cierre, teoría del punto de presión idéntica, 300
compresión dinámica, 300
obstrucción, 340, 340f
resistencia, 311-312
superiores,
obstrucción, 289, 289f
permeabilidad, mantenimiento, 289
zona de conducción 289
zona de respiratoria, 289
- Vía(s)
de Embden-Meyerhof, 468-469
en eritrocitos, 119-120, 119f
de hexosas monofosfato, 159, 469, 469f
de la ciclooxigenasa, 231-232, 232f
interauriculares cardiacos, 186c
metabólicas, 467-474
regulación, 467
respiratorias, 289-291
función de protección física, 291-292
urinarias,
inervación motora, 407, 407c
inervación sensitiva, 406-407, 406f
- Viagra. Véase Sildenafil.
- Vigilancia inmunológica, 166
- VIH. Véase Virus de la inmunodeficiencia humana.
- Vimentina, 79
- Vinblastina, mecanismo de acción, 5
- Vinculina, 79
- VIR. Véase Volumen inspiratorio de reserva.
- Virilización, 503
- Virus de la inmunodeficiencia humana, 168
- Viscosidad, 574
- Vitamina(s), 420-423, 421c -422c
A,
deficiencia, 422c
fuentes dietéticas, 422c
funciones, 422c, 423
absorción, en intestino delgado, 444-445
B₁. Véase Tiamina.
B₁₂,
absorción, 137c, 138-139, 139f, 440-441
acciones (papel fisiológico), 137c, 139
como factor prohematógeno, 112, 138-139
deficiencia, 137c, 139, 422c
en variante dietética, 137c
eritropoyesis y, 120
estructura, 137f, 138
exceso, 137c
formas de transporte, 137c
formulaciones terapéuticas, 137c
fuentes, 137c, 138
fuentes corporales, 137c
fuentes dietéticas, 422c
funciones, 422c
para anemia perniciosa, 179
requerimientos diarios, 137c
variante para almacenamiento, 137c, 138-139
B₂. Véase Riboflavina.
B₃. Véase Niacina.
B₅. Véase Ácido pantoténico.
B₆. Véase Piridoxina.
C,
deficiencia, 422c
fuentes dietéticas, 422c
funciones, 422c, 423
D,
acciones (efectos fisiológicos), 498
deficiencia, 422c, 500
en síndrome nefrótico, 403
equilibrio de fosfato, 388
equilibrio del calcio, 388, 498
exceso, 500
fuentes dietéticas, 422c, 499
funciones, 422c, 423
síntesis, 498-499, 498f
Véase también Calcitriol.
D₃. Véase Colecalciferol.
E,
deficiencia, 422c
fuentes dietéticas, 422c
funciones, 422c, 423
en reacciones metabólicas, 423, 423f
hidrosolubles, 420, 421c -422c, 423
K,
ciclo de la, 154-155, 155f
deficiencia, 154, 422c
fuentes, 154
fuentes dietéticas, 422c
funciones, 422c, 423
liposolubles, 420, 422c, 423
metabolismo, hormona tiroidea y, 491
síntesis, 423
- Vitiligo, 483
- VLDL. Véase Lipoproteínas de muy baja densidad.
- Volt, 577
- Volumen
corpúscular medio, 119
y anemia, 121
corriente, 307, 307f
de cierre, 317, 317f
de eritrocitos concentrados, 118-119
diastólico final, 197
espiratorio de reserva, 307f, 308
- Volumen espiratorios forzados, 311
en 1 s., 311, 312f, 314, 339
en enfermedad pulmonar obstructiva, 339f
en enfermedad pulmonar restrictiva, 339f
normal, 339f
- Volumen
inspiratorio de reserva, 307-308, 307f
latido, 197, 202, 237
pulmonares, 307, 307f
estática, 307-308, 307f
factores que modifican, 310
resistencia de la vía aérea, 296
residual, 307f, 308
en el embarazo, 310
- Volumen sanguíneo, 115
equilibrio hidroelectrolítico y, 375
presión sanguínea y, 238, 238f
pulmonar, 261
regulación, 182
electrolitos y, 243-245, 244f
renal, 357, 375
- Volumen
sanguíneo pulmonar, 261
sistólico final, 197
ventricular,
diastólico final, 202
sistólico final, 202
- Vómito, 453-454
en cetoacidosis diabética, 521-522
en proyectil, 454
pH, 399
reflejo de, vía anatómica para, 453-454, 453f
- VRE. Véase Volumen espiratorio de reserva.
- VSG. Véase Velocidad de sedimentación globular.

W

Warfarina, 152
 mecanismo de acción, 155, 155f
 Wilson, central terminal de, 187, 187f

X

Xerostomía, 456
 Xifosis, 495

Y

Yodo
 consumo recomendado, 491

efecto sobre funciones tiroideas,
 489-490, 490f

radiactivo,
 prueba de captación tiroidea, 492
 usos terapéuticos, 492

Yodotironinas, 487

liberación, 489

Yodotirosinas

acoplamiento (condensación), 488, 488f

formación, inhibidores, 492

liberación, 489

Yoduro

captación, por tiroides, 488, 488f

inhibidores, 492

oxidación, 488, 488f

síntesis de hormona tiroidea, 487-
 488, 488f

Z

Zimógenos pancreáticos, 438

Zona

activa, 79

adherente, 7, 7f

de inervación del músculo, 88, 88f

de placa terminal, de músculo, 88,
 88f

desencadenante de espigas, 29

ocluyente, 7, 7f


pelúcida, 550, 551, 551f

penetración espermática de, 550

quimiorreceptora desencadenante y
 vómito, 453-454, 453f

termoneutral, 273

Zónulas adherentes, 5



Esta obra ha sido publicada por
Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.,
y se han terminado los trabajos de esta
primera edición el 29 de febrero de 2012,
en los talleres de
Servigraphics, S.A de C.V.,
Tomás Vázquez No. 152,
Col. San Pedro, C.P. 08220
México, D.F.

1ª edición, 2012

