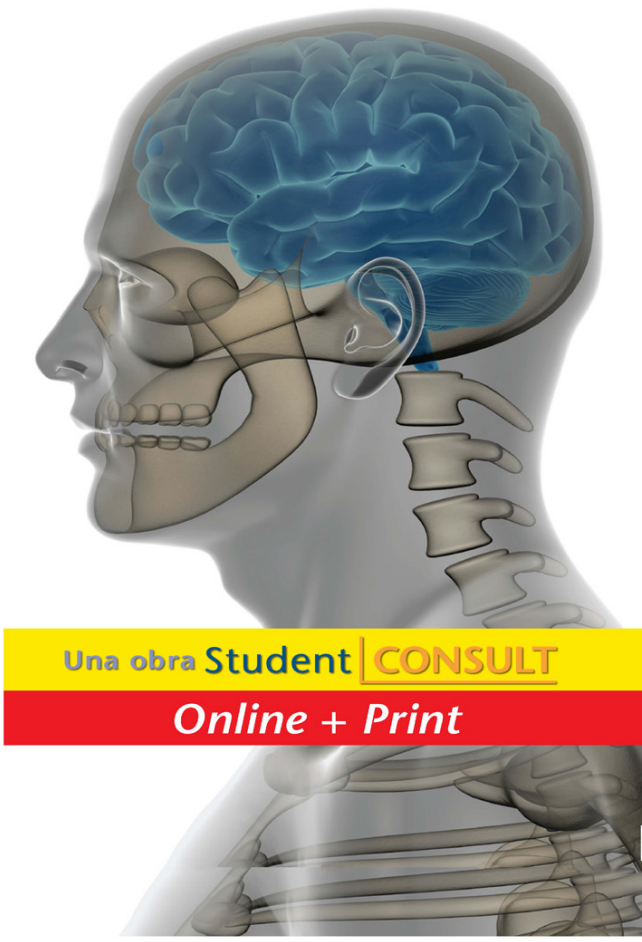
BERNE y LEVY

FISIOLOGÍA

SEXTA EDICIÓN

Bruce M. Koeppen

Bruce A. Stanton



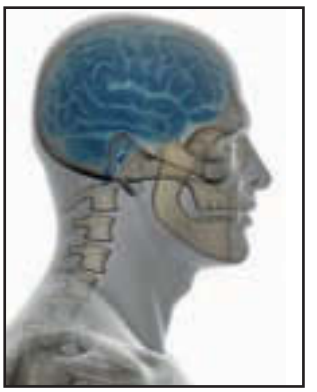
Una obra Student CONSULT

Online + Print

ELSEVIER
MOSBY

BERNE y LEVY

FISIOLOGÍA



Esta página se deja intencionalmente en blanco

BERNE y LEVY
FISIOLOGÍA

SEXTA EDICIÓN

EDITORES

Bruce M. Koeppen, MD, PhD

Profesor de Medicina y Biología celular
Albert y Wilda Van Dusen Professor of Academic Medicine
Dean for Academic Affairs
Departamentos de Medicina y Biología celular
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut

Bruce A. Stanton, PhD

Profesor y director del Lung Biology Center
Departamento de Fisiología
Dartmouth Medical School
Hanover, New Hampshire

http://booksmedicos.org



ELSEVIER

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

Es una publicación



ELSEVIER

Versión en español de la 6.ª edición de la obra original en inglés
Berne and Levy Phisiology
Copyright © MMVIII by Mosby, Inc., an Elsevier Imprint

Revisión científica:
Dra. María Jesús Fernández Aceñero
Especialista en Fisiología y Anatomía Patológica
Universidad Complutense de Madrid

© 2009 Elsevier España, S.L.
Travessera de Gràcia, 17-21
08021 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito. (Art. 270 C. P.)
Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores…).

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

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

ISBN edición original: 978-0-323-04582-7
ISBN edición española: 978-84-8086-434-3

Depósito legal:
Traducción y producción editorial: Diorki Servicios Integrales de Edición
Impreso en España por

ADVERTENCIA

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

EL EDITOR

La sexta edición de Fisiología *está dedicada a Robert M. Berne (en el recuerdo) y Matthew N. Levy, directores fundadores de este libro de texto sobre Fisiología. Su excelencia como científicos y docentes ha permitido que innumerables alumnos aprendan y conozcan el funcionamiento normal del cuerpo humano. Tenemos el orgullo de seguir logrando que esta obra sea un recurso de aprendizaje para todos los estudiantes de Fisiología.*

Bruce M. Koeppen, M.D., Ph.D.
Bruce A. Stanton, Ph.D.

Esta página se deja intencionalmente en blanco

COLABORADORES

Kim E. Barrett, PhD

Professor of Medicine, School of Medicine and Dean of Graduate Studies
University of California, San Diego
La Jolla, California
Sección VI: Fisiología digestiva

Michelle M. Cloutier, MD

Professor
Department of Pediatrics
University of Connecticut School of Medicine
Farmington, Connecticut
y
Asthma Center
Connecticut Children's Medical Center
Hartford, Connecticut
Sección V: El aparato respiratorio

Bruce M. Koeppen, MD, PhD

Professor of Medicine and Cell Biology
Albert & Wilda Van Dusen Professor of Academic Medicine
Dean for Academic Affairs
Departments of Medicine and Cell Biology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Sección I: Fisiología celular
Sección VII: El sistema renal

Eric J. Lang, MD, PhD

Assistant Professor
Department of Physiology and Neuroscience
New York University School of Medicine
New York, New York
Sección II: El sistema nervioso

Achilles J. Pappano, PhD

Professor
Department of Cell Biology
y
Professor
Calhoun Cardiology Center
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Sección IV: El aparato cardiovascular

Helen E. Raybould, PhD

Professor
Department of Anatomy, Physiology, and Cell Biology
University of California-Davis
School of Veterinary Medicine
Davis, California
Sección VI: Fisiología digestiva

Kalman Rubinson, PhD

Associate Professor
Department of Physiology and Neuroscience
New York University School of Medicine
New York, New York
Sección II: El sistema nervioso

Bruce A. Stanton, PhD

Professor and Director of the Lung Biology Center
Department of Physiology
Dartmouth Medical School
Hanover, New Hampshire
Sección I: Fisiología celular
Sección VII: El sistema renal

Roger S. Thrall, PhD

Professor of Medicine
Department of Immunology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
y
Director of Clinical Research
Department of Research
Hospital for Special Care
New Britain, Connecticut
Sección V: El aparato respiratorio

James M. Watras, PhD

Associate Professor
Department of Cell Biology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Sección III: Músculo

Bruce A. White, PhD

Professor
Department of Cell Biology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Sección VIII: El sistema endocrino y el aparato reproductor

Esta página se deja intencionalmente en blanco

PREFACIO

Las personas que hayan utilizado este libro anteriormente encontrarán muchos cambios en esta sexta edición: los más destacados son el uso de ilustraciones a todo color y la reorganización de muchas de las secciones. Además, en esta edición damos la bienvenida a muchos autores nuevos; deseamos agradecer a los Dres. Robert Berne, Saul Genuth, Howard Kutchai, Matthew Levy y William Willis su participación en las ediciones previas. Damos la bienvenida a los siguientes participantes nuevos: Dres. Kalman Rubinson y Eric Lang (sistema nervioso), Dr. Achilles Pappano (aparato cardiovascular), Dres. Kim Barrett y Helen Raybould (aparato digestivo) y Dr. Bruce White (sistema endocrino y aparato reproductor). Por último, estamos encantados de que los Dres. James Watras (músculo) y Michelle Cloutier y Roger Thrall (aparato respiratorio) hayan seguido contribuyendo en el equipo de esta sexta edición.

Igual que en las ediciones previas de esta obra, hemos tratado de poner de relieve conceptos amplios y reducir la recogida de hechos aislados. Se han modificado todos los capítulos para conseguir un texto lúcido, preciso y lo más actualizado posible. En cada sección se ha incorporado información clínica y molecular, pero esta información se ha dispuesto separada del cuerpo de texto principal, y sirve para poner en un contexto clínico los fenómenos fisiológicos a nivel celular y molecular, y aportar nuevas perspectivas de los mismos. Esperamos que encuentre esta sección útil para este texto.

El cuerpo humano está constituido por miles de millones de células que se organizan en tejidos (p. ej., músculo, epitelio y tejido nervioso) y sistemas orgánicos (p. ej., sistema nervioso, aparato cardiovascular y respiratorio, aparato digestivo, sistema renal, sistema endocrino y aparato reproductor). Para que estos tejidos y órganos funcionen bien, de manera que las personas puedan vivir y realizar sus actividades diarias, se deben cumplir varias condiciones generales. En primer y destacado lugar, las células del organismo deben sobrevivir. Para poder hacerlo, se necesita un aporte de energía adecuado a nivel celular, el mantenimiento de un medio intracelular apropiado y defensas frente a un ambiente externo hostil. Cuando está garantizada la supervivencia de la célula, ésta podrá realizar su función especializada (p. ej., la contracción por las células musculares esqueléticas). Por último, la función de las células, tejidos y órganos debe estar coordinada y regulada. Todas estas funciones constituyen la esencia de la disciplina de la Fisiología y se presentan en el contenido de todo el libro. A continuación, se describen de forma breve estos conceptos generales.

Las células necesitan un aporte constante de energía. Esta energía se obtiene de la hidrólisis del **trifosfato de adenosina (ATP).** Si no se regenerara, el ATP celular se agotaría en todas las células en menos de un minuto. Por tanto, se debe sintetizar ATP de forma continua y, para ello, es preciso un aporte constante de combustibles celulares. Sin embargo, estos combustibles (p. ej., glucosa, ácidos grasos y cetoácidos) existen en la sangre en concentraciones que pueden mantener el metabolismo celular sólo durante unos pocos minutos. Las concentraciones en sangre de estos combustibles para la célula se mantienen mediante la ingesta de precursores (p. ej., hidratos de carbono, grasas y proteínas). Además, es posible almacenar estos combustibles y movilizarlos cuando no se puedan ingerir los precursores. Las formas de depósito de estos combustibles son los triglicéridos (que se almacenan en el tejido adiposo), el glucógeno (que se almacena en el músculo esquelético y el hígado) y las proteínas. El mantenimiento de unas concentraciones sanguíneas adecuadas de estos combustibles celulares es un proceso complejo que implica los siguientes tejidos, órganos y sistemas de órganos:

- *Hígado*: convierte los precursores en formas de depósito de los combustibles (p. ej., la glucosa en glucógeno) cuando se ingiere el alimento, y también convierte el depósito en el combustible durante el ayuno (p. ej., el glucógeno pasa a glucosa y aminoácidos hasta liberar glucosa).
- *Músculo esquelético*: igual que el hígado, almacena combustibles (glucógeno y proteínas), y convierte el glucógeno y las proteínas en combustible (p. ej., glucosa) o en productos intermedios del mismo (p. ej., las proteínas en aminoácidos) durante el ayuno.
- *Tubo digestivo*: digiere y absorbe los precursores del combustible.
- *Tejido adiposo*: almacena combustibles durante la alimentación (p. ej., los ácidos grasos en forma de triglicéridos) y los libera durante el ayuno.
- *Aparato cardiovascular*: transporta el combustible a las células desde los sitios de depósito, y al contrario.
- *Sistema endocrino*: mantiene las concentraciones en sangre de los combustibles celulares, controlando y regulando su almacenamiento y liberación de los depósitos (p. ej., insulina y glucagón).
- *Sistema nervioso*: monitoriza las concentraciones de oxígeno y el contenido en nutrientes de la sangre y modula, según sean, los aparatos cardiovascular y pulmonar y el sistema endocrino, induciendo las conductas de alimentación e ingesta de líquidos.

Además del metabolismo energético, las células del organismo deben mantener un medio intracelular relativamente constante para sobrevivir. Para ello, deben captar los combustibles necesarios para producir ATP, deben exportar los desechos celulares al exterior de la célula, deben mantener un ambiente iónico intracelular

adecuado, deben mantener un potencial de membrana de reposo, y deben conseguir un volumen celular constante. Todas estas funciones son realizadas por unas proteínas de transporte específicas de la membrana.

La composición del líquido extracelular (LEC) que baña las células también se debe mantener relativamente constante, y también hay que regular el volumen y la temperatura del LEC. Las células epiteliales de los pulmones, tubo digestivo y riñones son responsables de mantener el volumen y la composición del LEC, mientras que la piel desempeña un papel fundamental para la regulación de la temperatura. Todos los días se ingiere agua y alimentos, y las células epiteliales del tubo digestivo absorben los componentes esenciales. Esta ingesta diaria de agua y solutos debe ajustarse a su excreción del organismo, para poder mantener un **equilibrio en estado estacionario**. Los riñones participan de forma fundamental en el mantenimiento del equilibrio en estado estacionario del agua y de muchos componentes del LEC (p. ej., Na^+, K^+, HCO_3^-, pH, Ca^{++} , solutos orgánicos). Los pulmones garantizan un aporte adecuado de O_2 para «quemar» los combustibles celulares para la producción de ATP, y excretan el principal producto de desecho (CO_2). Dado que el CO_2 influye en el pH del LEC, los pulmones colaboran con los riñones en el mantenimiento del mismo.

Puesto que los seres humanos habitan en muchos entornos distintos y suelen desplazarse de unos a otros, su cuerpo debe ser capaz de adaptarse con rapidez a los retos que plantean los cambios en la temperatura ambiental y la cantidad de alimentos y agua disponibles. Esta adaptación exige la coordinación de la función de las células de distintos tejidos y órganos, y también la regulación de las mismas. Los sistemas nervioso y endocrino coordinan y regulan las funciones de las células, los órganos y los tejidos. La regulación de esta función puede ser rápida (de segundos a minutos), como sucede con las concentraciones de combustibles celulares en la sangre, o bien producirse en un período de tiempo mucho más prolongado (de días a semanas), como sucede con la aclimatación cuando el individuo pasa de un clima frío a otro cálido o cuando deja de tomar una dieta rica en sal para usar una pobre en la misma.

La función del cuerpo humano constituye una serie de procesos complejos a múltiples niveles. En esta obra, se exponen los conocimientos actuales sobre estos procesos. Aunque se hace más hincapié en la función normal del cuerpo humano, también resulta adecuado comentar la enfermedad y el funcionamiento anormal, ya que, con frecuencia, sirven para ilustrar los procesos y principios fisiológicos en condiciones extremas.

Los autores de cada sección han presentado los mecanismos considerados responsables de los fenómenos que se están considerando con mayor probabilidad. Hemos aceptado el compromiso de conseguir brevedad, claridad y sencillez en la obra.

Deseamos agradecer a todos nuestros compañeros y alumnos sus críticas constructivas durante la revisión de esta obra.

Bruce M. Koeppen, MD, PhD
Bruce A. Stanton, PhD

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Sección I: Fisiología celular 1

Bruce M. Koeppen y Bruce A. Stanton

1. Principios de la función celular 3
2. Homeostasia de los líquidos corporales 20
3. Transducción de las señales, receptores de la membrana, segundos mensajeros y regulación de la expresión génica 34

Sección II: El sistema nervioso 51

Kalman Rubinson y Eric J. Lang

4. El sistema nervioso: introducción a las células y a los sistemas 53
5. Generación y conducción de los potenciales de acción 65
6. Transmisión sináptica 82
7. El sistema somatosensorial 105
8. Los sentidos especiales 123
9. Organización de la función motora 157
10. Funciones superiores del sistema nervioso 201
11. El sistema nervioso autónomo y su control central 218

Sección III: Músculo 231

James M. Watras

12. Fisiología del músculo esquelético 233
13. Músculo cardíaco 256
14. Músculo liso 268

Sección IV: El aparato cardiovascular 287

Achilles J. Pappano

15. Introducción a la circulación 289
16. Elementos de la función cardíaca 292
17. Propiedades de la vasculatura 330
18. Regulación del corazón y la vasculatura 370
19. Control integrado del aparato cardiovascular 393

Sección V: El aparato respiratorio 415

Michelle M. Cloutier y Roger S. Thrall

20. Estructura y función del aparato respiratorio 417
21. Propiedades mecánicas del pulmón y la pared torácica: estática y dinámica 430

22. Ventilación ($\dot{V}$), perfusión ($\dot{Q}$) y cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ 444
23. Transporte del oxígeno y del dióxido de carbono 459
24. Control de la respiración 468
25. Funciones no respiratorias del pulmón 477

Sección VI: Fisiología digestiva **485**
Kim E. Barrett y Helen E. Raybould

26. Anatomía funcional y principios generales de la regulación en el tracto gastrointestinal 487
27. Las fases cefálica, oral y esofágica de la respuesta integrada ante una comida 496
28. La fase gástrica de la respuesta integrada ante una comida 504
29. La fase del intestino delgado de la respuesta integrada ante una comida 516
30. La fase colónica de la respuesta integrada ante una comida 533
31. Funciones de transporte y metabólicas del hígado 542

Sección VII: El sistema renal **555**
Bruce A. Stanton y Bruce M. Koeppen

32. Elementos de la función renal 557
33. Transporte de agua y solutos a lo largo de la nefrona: función tubular 578
34. Control de la osmolalidad y el volumen del líquido corporal 594
35. Homeostasia del potasio, el calcio y el fosfato 619
36. Papel de los riñones en la regulación del equilibrio acidobásico 636

Sección VIII: El sistema endocrino y el aparato reproductor **651**
Bruce A. White

37. Introducción al sistema endocrino 653
38. Regulación hormonal del metabolismo energético 664
39. Regulación hormonal del metabolismo del calcio y el fosfato 696
40. El hipotálamo y la glándula hipófisis 706
41. La glándula tiroides 725
42. La glándula suprarrenal 738
43. Los aparatos reproductores masculino y femenino 758

Índice alfabético 799

Esta página se deja intencionalmente en blanco

SECCIÓN UNO

FISIOLOGÍA CELULAR

Bruce M. Koeppen y Bruce A. Stanton

CAPÍTULO 1 Principios de la función celular

CAPÍTULO 2 Homeostasia de los líquidos corporales

CAPÍTULO 3 Transducción de las señales, receptores de la membrana, segundos mensajeros y regulación de la expresión génica

CAPÍTULO 1

Principios de la función celular

El cuerpo humano está constituido por miles de millones de células, cada una con una función distinta. A pesar de esta diversidad en la función celular, todas las células comparten algunos elementos y funciones comunes. En este capítulo se resumen estos elementos comunes, centrándose en la función importante de la entrada y salida de moléculas y agua en las células a través de la membrana plasmática.

INTRODUCCIÓN A LAS CÉLULAS EUCARIOTAS

Las células eucariotas se distinguen por la presencia de un núcleo limitado por una membrana. Salvo los hematíes maduros, todas las células del organismo tienen un núcleo. Por esto, la célula queda dividida de forma eficaz en dos compartimentos: el núcleo y el citoplasma. El citoplasma es una solución acuosa que contiene numerosas moléculas orgánicas, iones, elementos del citoesqueleto y una serie de organelas. A continuación se describirán con brevedad los componentes de una célula eucariota clásica (fig. 1-1). Los lectores que deseen una información más profunda sobre este tema pueden consultar alguno de los numerosos textos sobre biología celular y molecular que existen.

Núcleo

El núcleo contiene el genoma de la célula, que en las células somáticas está presente en 46 cromosomas, 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales. El óvulo y el espermatozoide contienen cada uno 23 cromosomas, una copia de cada autosoma y un cromosoma sexual masculino (Y) o femenino (X). El cromosoma es una estructura muy ordenada, que contiene los genes (ADN) y las proteínas asociadas (histonas). En el núcleo se incluye también la maquinaria enzimática para la reparación del ADN lesionado y para la replicación, además de las enzimas necesarias para transcribir el ADN y generar el ARN mensajero (ARNm).

Membrana plasmática

La membrana plasmática rodea a la célula y separa su contenido del líquido extracelular que la rodea. Realiza una serie de funciones importantes y se describe con detalle más adelante.

Mitocondrias

Actualmente, se cree que las mitocondrias han evolucionado a partir de un procariota aerobio que vivía dentro de las células eucariotas primitivas. Las mitocondrias sintetizan el ATP y aportan así la energía que sirve para alimentar muchas funciones vitales de la célula. Contienen su propio ADN, que codifica una serie de enzimas necesarias para la fosforilación oxidativa (otras enzimas mitocondriales se sintetizan en el citoplasma y se importan al interior de las mitocondrias) y también el ARN necesario para transcribir y traducir el ADN mitocondrial. Las mitocondrias están constituidas por dos membranas separadas por un espacio intermembranoso. La membrana mitocondrial externa permite el paso de moléculas de un tamaño de hasta 5 kDa. Por tanto, la composición del espacio intermembranoso es similar a la del citoplasma en cuanto a las moléculas pequeñas y los iones. La membrana interna se repliega para formar numerosas crestas y es el lugar en el que se genera el ATP mediante el proceso de fosforilación oxidativa. El interior de la mitocondria (o matriz) contiene las enzimas implicadas en el ciclo del ácido cítrico y las que realizan la oxidación de los ácidos grasos. Además de producir el ATP, las mitocondrias sirven como lugar para secuestrar el Ca^{++}.

Retículo endoplásmico rugoso

El retículo endoplásmico rugoso (RER) es una extensa red de membranas en el citoplasma que está especialmente desarrollado en las células que producen y secretan proteínas (p. ej., las células acinares pancreáticas y las células plasmáticas). Unidos a su membrana se hallan los ribosomas, responsables del aspecto «rugoso» de esta organela cuando se observa al microscopio electrónico. En el RER se realiza la traducción del ARNm y la modificación tras la traducción de las proteínas destinadas a ser secretadas de la célula o que se tienen que orientar hacia la membrana plasmática u otras organelas membranosas (p. ej., aparato de Golgi y lisosomas).

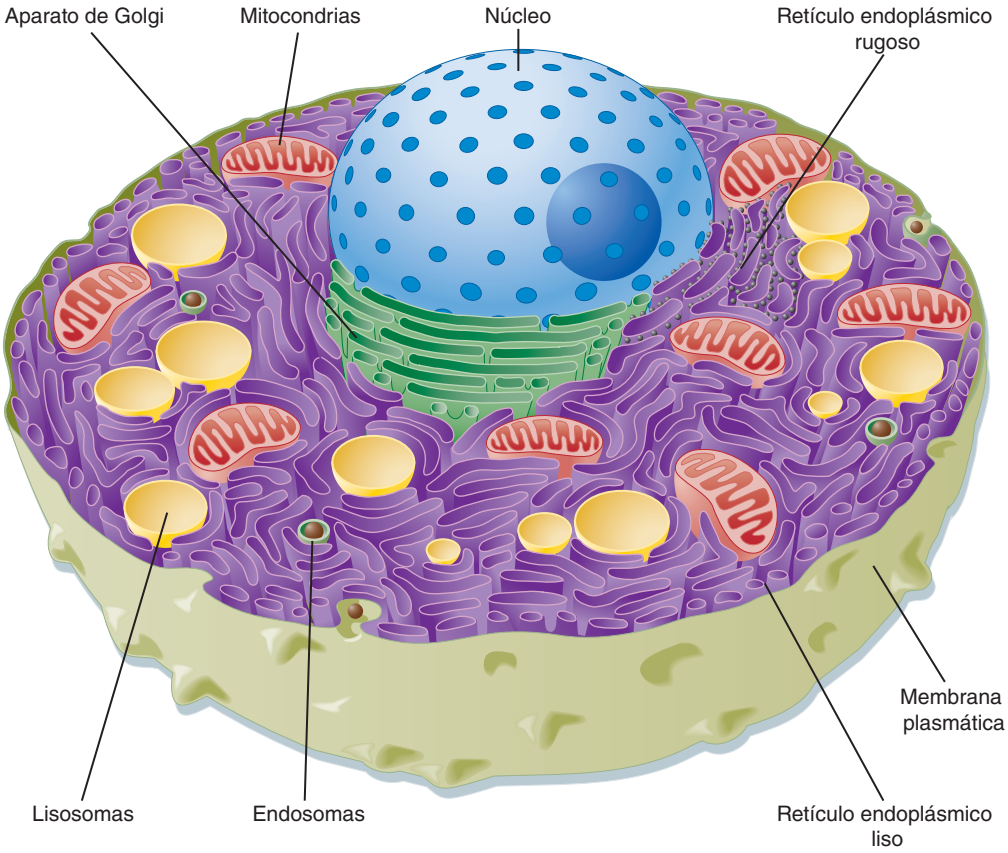
Aparato de Golgi

Las proteínas que se sintetizan en el RER se transfieren al aparato de Golgi en unas vesículas revestidas. Al microscopio electrónico, el aparato de Golgi se reconoce como una pila de sacos membranosos aplanados. Las vesículas del RER se fusionan con los sacos que están en la estrecha proximidad del mismo (es decir, la red de Golgi *cis*). Después, las proteínas circulan por las cisternas del Golgi a través de vesículas revestidas y en este proceso sufren una modificación tras una traducción adicional (p. ej., la glucosilación). En el aparato de Golgi también se realiza la selección de las proteínas y su envasado para remitirlas a otras partes de la célula (membrana plasmática, lisosomas y gránulos secretores). Esta selección y envasado de las proteínas se produce en la zona *trans* del aparato de Golgi.

Retículo endoplásmico liso

El retículo endoplásmico liso (REL) no tiene ribosomas y parece «liso» en la microscopía electrónica. En este lugar se produce la modificación y destoxificación de muchas sustancias (p. ej., pesticidas). Las moléculas hidrófobas se pueden convertir en moléculas hidrosolubles en el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 1-1.** Dibujo esquemático de una célula eucariota. La parte superior de la misma se ha eliminado para mostrar el núcleo y diversas organelas intracelulares. Véanse detalles en el texto.

REL, lo que facilita su excreción del organismo por vía hepática y renal. En el REL se produce también la síntesis de las grasas y los lípidos. Por ejemplo, las células de la corteza suprarrenal que secretan la hormona esteroidea cortisol cuentan con un extenso REL. De modo similar, las células ováricas y testiculares que secretan estrógenos y testosterona tienen un REL bien desarrollado. En el músculo cardíaco y esquelético el REL, que se denomina retículo sarcoplásmico en estas células, sirve para secuestrar el calcio. Por ello desempeña un papel importante en el control de las contracciones.

Lisosomas

Los lisosomas son parte del sistema endocítico de la célula (v. más adelante) y realizan una función de degradación. Se trata de organelas rodeadas de membrana, con un interior ácido (pH ≈ 4,5), que contienen una serie de enzimas digestivas (p. ej., proteasas, nucleasas, lipasas y glucosidasas). Los lisosomas degradan el material que se introduce en la célula mediante endocitosis y fagocitosis. También degradan las organelas intracelulares en un proceso denominado autofagia, y algunas proteínas intracelulares. Gran parte de las sustancias degradadas se reciclan luego en la célula. El proceso de degradación no es aleatorio, y en una serie de circunstancias se produce de forma dirigida. Por ejemplo, las proteínas chaperonas (p. ej., la proteína del shock térmico 73) pueden dirigir a las proteínas intracelulares hacia el lisosoma. Además, las proteínas de la membrana plasmática pueden ser orientadas para sufrir endocitosis y, al final, ser degradadas por los lisosomas mediante la unión de una serie de grupos específicos (p. ej., ubicuitina). Estos grupos serían una especie de señales para degradar la proteína.

Proteasomas

Igual que los lisosomas, los proteasomas realizan una función de degradación. Sin embargo, estas estructuras no están rodeadas de membrana y sirven principalmente para degradar las proteínas intracelulares marcadas (p. ej., ligadas a la ubicuitina) para su degradación. También pueden degradar algunas proteínas asociadas con la membrana.

Ribosomas libres

Los ribosomas se distribuyen por todo el citoplasma y no se asocian al retículo endoplásmico. Traducen el ARNm para las proteínas del citosol y también para las proteínas que no serán secretadas de la célula ni incorporadas a estructuras con membrana (p. ej., enzimas mitocondriales).

Peroxisomas

Los perosixomas (llamados también microcuerpos) son organelas rodeadas de membrana que contienen varias enzimas oxidativas (p. ej., catalasas). Estas enzimas oxidativas pueden destoxificar una serie de compuestos y oxidar los ácidos grasos. En el hígado, los peroxisomas son responsables de metabolizar el etanol a acetaldehído.

Citoesqueleto

El citoesqueleto de la célula está constituido por filamentos de actina (llamados también microfilamentos), filamentos intermedios y microtúbulos. Los filamentos de actina de las células musculares son una parte fundamental del aparato contráctil. En otras células participan en el movimiento (p. ej., en los macrófagos). La actina forma también el eje de las microvellosidades y une el interior de la célula con las células adyacentes mediante algunas uniones celulares (p. ej., zonula ad-

herens y zonula occludens). Existen varias clases distintas de filamentos intermedios, y pueden variar en función del tipo celular. Por ejemplo, en las células epiteliales se encuentran filamentos de queratina, mientras que en las neuronas hay neurofilamentos, Los filamentos intermedios tienen una función principalmente estructural, y pueden unir el interior de la célula con las células adyacentes y con la matriz extracelular que las rodea, a través de desmosomas y hemidesmosomas, respectivamente. Los microtúbulos realizan múltiples funciones dentro de la célula, incluido el transporte intracelular de vesículas, el desplazamiento de los cromosomas durante la mitosis y la meiosis, y el movimiento de los cilios y flagelos (p. ej., la cola del espermatozoide). Se forman por dímeros de tubulina α y β y su longitud se modifica mediante la adición o eliminación de estos dímeros. En general, existe un centro organizador de microtúbulos cerca del núcleo de la célula, y los microtúbulos se originan a partir de este centro hacia la periferia de la célula. Como se ha comentado, los microtúbulos pueden desplazar vesículas intracelulares dentro de la células (p. ej., transporte de las vesículas que contienen neurotransmisores desde el cuerpo celular de la neurona hacia el axón); este movimiento depende de las proteínas motoras. Una proteína motora, la **cinesina**, controla el movimiento desde el centro de la célula hacia la periferia, mientras que otra, la **dineína**, controla el movimiento opuesto. La dineína es la proteína motora que controla el movimiento de cilios y flagelos.

LA MEMBRANA PLASMÁTICA

Las células del organismo están rodeadas por la membrana plasmática, que separa el contenido intracelular del entorno extracelular. Dadas las propiedades de esta membrana y, sobre todo, la presencia de proteínas específicas en la misma, participa en una serie de funciones celulares importantes como:

- El transporte selectivo de moléculas hacia el interior y el exterior de la célula, función que realizan las proteínas de transporte de la membrana.
- El reconocimiento celular a través de los antígenos de la superficie celular.
- La comunicación celular a través de neurotransmisores y receptores hormonales y de las vías de transducción de señales.
- La organización tisular, como las uniones celulares temporales y permanentes, además de las interacciones con la matriz extracelular mediante diversas moléculas de adhesión celular.
- La actividad enzimática.
- La determinación de la forma celular mediante la unión del citoesqueleto con la membrana plasmática.

Las membranas rodean también diversas organelas de la célula. Las membranas de las organelas no sólo dividen a ésta en compartimentos, sino que son el lugar donde se producen muchos procesos intracelulares importantes (p. ej., la cadena de transporte de electrones en la membrana mitocondrial interna).

En este capítulo se analiza la estructura y función de la membrana plasmática de las células eucariotas. En concreto, se centra en el transporte de las moléculas y el agua a través de la membrana. Aquí sólo se presentan los principios del transporte en la membrana y los detalles adicionales relacionados con las células específicas se comentarán en las distintas secciones y capítulos de esta obra.

Estructura y composición

La membrana plasmática de las células eucariotas corresponde a una bicapa de lípidos de 5 nm de grosor, con proteínas asociadas (fig. 1-2). Algunas de las proteínas de la membrana están integradas dentro de la bicapa de lípidos, mientras que otras se unen de forma laxa a las superficies interna y externa de la misma, ligadas a menudo a las proteínas integrales de la membrana. Dado que los lípidos y las proteínas pueden difundir dentro del plano de la membrana y que su aspecto varía a nivel regional en función de la presencia de distintas proteínas de membrana, la estructura de la membrana plasmática suele denominarse **modelo del mosaico fluido**.

Lípidos de la membrana

Los principales lípidos de la membrana plasmática son **fosfolípidos** o **fosfoglicéridos**. Los fosfolípidos son moléculas anfipáticas, que contienen una cabeza hidrófila cargada (o polar) y dos cadenas de acil graso hidrófobas (no polares) (fig. 1-3). La naturaleza anfipática de la molécula de fosfolípido resulta esencial para que se forme la bicapa, dado que las cadenas de acil graso hidrófobas forman el núcleo de la misma y las cabezas polares se exponen en la superficie.

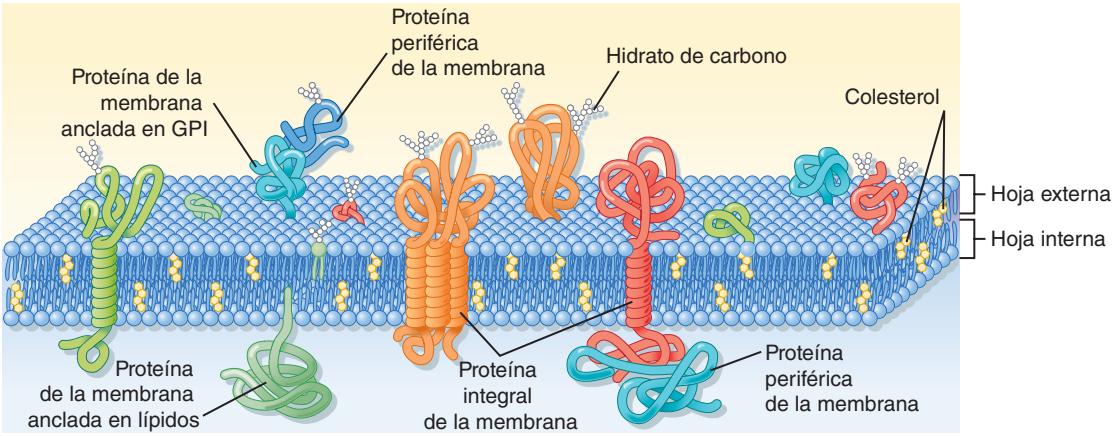
La mayor parte de los fosfolípidos de la membrana tienen un esqueleto de glicerol al que se ligan las cadenas de acil graso, además de un alcohol unido al glicerol a través de un grupo fosfato. Los alcoholes más frecuentes son colina, etanolamina, serina, inositol y glicoerol. Otro importante fosfolípido, la esfingomielina, tiene un amino alcohol, la esfingosina, como esqueleto, en lugar del glicerol. En la tabla 1-1 se enumeran los fosfolípidos más frecuentes. Las cadenas de acil graso suelen medir 14-20 carbonos de largo y pueden ser

APLICACIÓN CLÍNICA

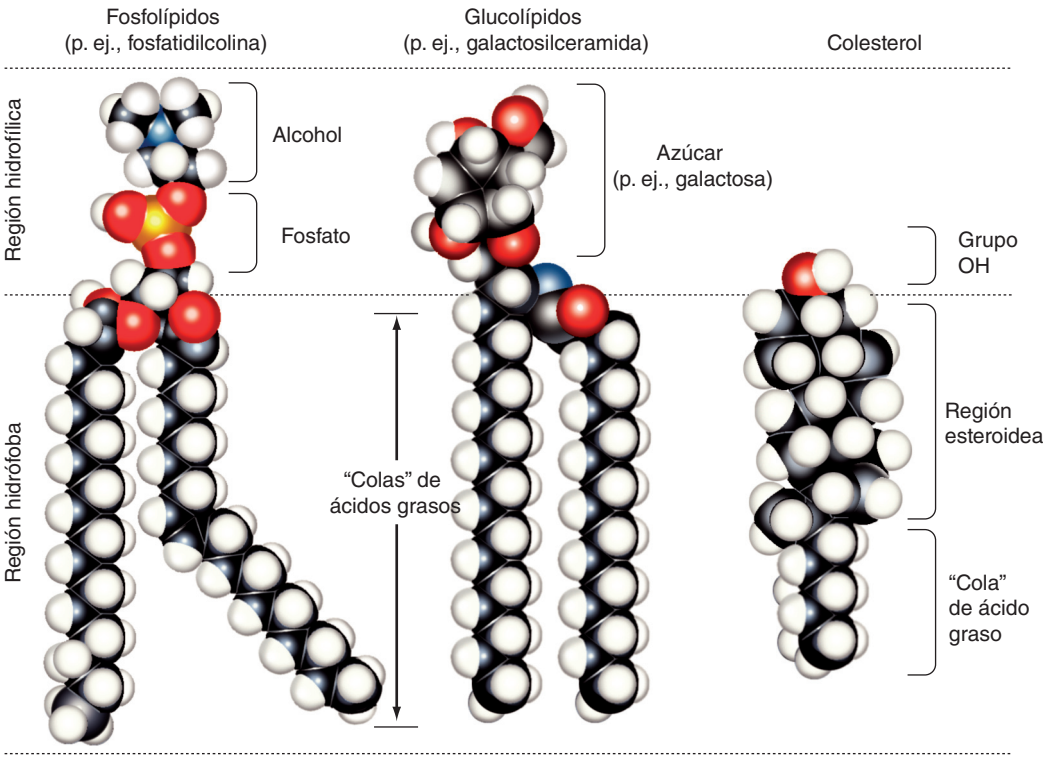
Los microtúbulos son la diana de una serie de fármacos antineoplásicos (p. ej., vincristina y taxol), porque la rotura de estas estructuras altera la división celular en las células tumorales con mucha actividad mitótica. La vincristina impide la polimerización de los dímeros de tubulina, evitando así la formación de los microtúbulos. De este modo, no se forma el huso mitótico y la célula no se puede dividir. El taxol estabiliza los microtúbulos y detiene a las células en la mitosis.

El síndrome de Kartagener es un trastorno autosómico recesivo en el que falta la dineína de los cilios y, en los varones, de los flagelos de los espermatozoides. Por tanto, los hombres con este síndrome son infértiles. Como los cilios del epitelio de revestimiento de la vía respiratoria sirven para eliminar los patógenos que se inhalan, en el proceso llamado **transporte mucociliar** (v. capítulo 20), los hombres y las mujeres con este síndrome son susceptibles de sufrir infecciones pulmonares de repetición.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 1-2. Diagrama esquemático de la membrana plasmática celular. No se muestran las balsas lipídicas. Véanse detalles en el texto. (Modificado de la figura 12-3 de Cooper GM. The Cell: a molecular approach, 2.ª ed., Washington DC, Sinauer 2000.)



● Figura 1-3. Modelos de las principales clases de lípidos de la membrana plasmática que muestran las regiones hidrófilas e hidrófobas de las moléculas. Las moléculas se disponen según se localizan en una cara de la bicapa. La otra cara no se muestra. Una de las cadenas de aciles grasos en la molécula de fosfolípidos está insaturada. La existencia de este doble enlace genera un «retorcimiento» en la cadena de aciles grasos, lo que impide un empaquetamiento denso de los lípidos en la membrana y aumenta su fluidez. (Modificado de Hansen JT, Koeppen BM. Netter's Atlas of Human Physiology, Terteboro, NJ Icon Learning Systems, 2002.)

● Tabla 1-1.
Lípidos de la membrana plasmática

Fosfolípidos	Localización en la vertiente
Fosfatidilcolina	Externa
Esfingomielina	Externa
Fosfatidiletanolamina	Interna
Fosfatidilserina	Interna
Fosfatidilinositol*	Interna

*Implicado en la transducción de señales.

saturadas o insaturadas (es decir, pueden contener uno o más enlaces dobles).

La composición de los fosfolípidos de la membrana es distinta según el tipo celular e incluso entre las dos partes de la bicapa. Como se resume en la tabla 1-1, la fosfatidilcolina y la esfingomielina predominan en la cara externa de la membrana, mientras que en la interna se encuentra fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina y fosfatidilinositol. Como se explica con detalle en el capítulo 3, el fosfatidilinositol desempeña un importante papel en la transducción de señales, y este papel en la transmisión se facilita por su localización en la cara interna de la membrana.

La molécula esterol **colesterol** también resulta un componente esencial de la bicapa (v. fig. 1-3). Se encuentra en las dos caras de la misma y sirve para estabilizar la membrana a una temperatura corporal normal (37 °C). El colesterol puede representar hasta el 50% de los lípidos presentes en la membrana. Otros componentes lipídicos menores de la membrana son los **glucolípidos**. Estos lípidos, como su nombre indica, contienen dos cadenas de aciles grasos unidos a cabezas polares de hidratos de carbono (v. fig. 1-3). Como se comenta más

adelante, un glucolípido, el glucosilfosfatidilinositol (GPI), desempeña un importante papel en el anclaje de las proteínas a la hoja externa de la membrana. Tanto el colesterol como los glucolípidos, al igual que los fosfolípidos, son anfipáticos y se orientan de forma que los grupos polares se localizan en la superficie externa de la hoja en la que están localizados. La porción hidrófoba se localiza en el interior de la bicapa.

La bicapa lipídica no es una estructura estática. Los lípidos pueden difundir libremente dentro del plano de la membrana. La fluidez de la misma está determinada por la temperatura y por su composición de lípidos. Al aumentar la temperatura, la fluidez también es mayor. La presencia de cadenas de acil graso insaturado en los fosfolípidos y los glucolípidos aumenta también la fluidez de la membrana. Si una cadena de acil graso está insaturada, la presencia de un doble enlace introduce un «plegamiento» en la molécula (v. fig. 1-3). Este plegamiento impide que la molécula se asocie de forma estrecha con los lípidos que la rodean, y esto aumenta la fluidez de la membrana. Algunas membranas contienen lípidos (p. ej., esfingomielina y colesterol), que se agregan en las denominadas **balsas lipídicas**. Éstas suelen tener proteínas específicas asociadas y difunden en el plano de la membrana como una unidad definida. Al parecer, estas balsas realizan una serie de funciones, entre ellas la de segregar mecanismos y moléculas para la transmisión de señales.

Proteínas de la membrana

Hasta el 50% de la membrana está constituida por proteínas, que se clasifican en integrales, ancladas en lípidos o periféricas (v. fig. 1-2).

Las **proteínas integrales de la membrana** están inmersas en la bicapa lipídica, de forma que los residuos de aminoácidos hidrófobos se unen a las cadenas acil graso hidrófobas de los lípidos de la membrana. Muchas proteínas integrales de la membrana la atraviesan por completo, las denominadas **proteínas transmembrana**. Estas proteínas transmembrana tienen región hidrófila e hidrófoba. La hidrófoba, que suele tener forma de una hélice α en la que los aminoácidos hidrófobos se orientan hacia el exterior, atraviesa la membrana. Los residuos de aminoácidos hidrófilos se exponen así al ambiente acuoso de los dos lados de la membrana. Las proteínas transmembrana pueden cruzar la membrana varias veces.

A NIVEL CELULAR

Existe una superfamilia de proteínas de la membrana que sirven como receptores para muchas hormonas, neurotransmisores y numerosos fármacos. Estos receptores están acoplados a proteínas G heterotriméricas y se denominan **receptores acoplados a la proteína G** (v. capítulo 3). Estas proteínas atraviesan la membrana con siete dominios de hélice α. La región extracelular de la proteína contiene el lugar de unión del ligando, mientras que la porción citoplasmática se une a la proteína G. Esta superfamilia de proteínas de membrana es la tercera familia más amplia de genes en las personas. Casi la mitad de todos los fármacos de venta con receta distintos de los antibióticos antagonizan los receptores acoplados a la proteína G.

Las proteínas también se pueden unir a la membrana a través de **anclajes lipídicos**. La proteína se une de forma covalente a una molécula de lípido, que está inmersa en una de las hojas de la bicapa. El glucolípido GPI ancla las proteínas a la hoja externa de la membrana. Las proteínas pueden unirse a la hoja interna en su extremo amino-terminal por los ácidos grasos (p. ej., miristato o palmitato) o en su extremo carboxi-terminal por enlaces prenilo (p. ej., farnesilo o geranilgeranilo).

Las **proteínas periféricas** pueden asociarse a las cabezas polares de los lípidos de la membrana, pero es más frecuente que lo hagan a las proteínas integrales o ancladas en los lípidos. Las proteínas periféricas se separan con facilidad de la membrana, mientras que las integrales y ancladas en lípidos sólo se separan de la misma mediante el uso de detergentes.

MECANISMOS DE TRANSPORTE DE LA MEMBRANA

El líquido intracelular y extracelular está constituido principalmente por H_2O, en la cual se disuelven los solutos (iones, glucosa, aminoácidos). La función normal de la célula exige una salida y entrada constantes del agua y de los solutos en la célula. La membrana plasmática, con su núcleo hidrófobo, es una barrera eficaz frente al desplazamiento de prácticamente todos los solutos con importancia biológica. También limita el desplazamiento de agua a través de la membrana. El desplazamiento de agua y otros solutos a través de la membrana se produce gracias a unas proteínas de transporte específicas de la misma, salvo en el caso de los gases (p. ej., O_2 y CO_2) y el etanol, que pueden difundir a través de la bicapa de lípidos.

Proteínas de transporte de la membrana

La tabla 1-2 enumera las principales clases de proteínas de transporte de la membrana, su modo de transporte y la velocidad con la que transportan moléculas o iones a través de la misma.

Canales de agua

Los canales de agua o **acuaporinas (AQP)** son la principal vía de entrada y salida de agua de la célula. Se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo, aunque en los distintos tipos celulares existen diversas isoformas. Hasta el momento se han descrito 11 AQP. Se puede regular la cantidad de H_2O que puede salir o entrar en la célula a través de estas AQP modificando el número de las mis-

Tabla 1-2.
Principales clases de transportadores de la membrana plasmática

Clase	Modo de transporte	Velocidad de transporte
Canal de agua	Con compuerta*	Hasta 10^9 moléculas/segundo
Canal iónico	Con compuerta	10^6-10^8 moléculas/segundo
Transportador de solutos	Ciclo	10^2-10^4 moléculas/segundo
Dependiente de ATP	Ciclo	10^2-10^4 moléculas/segundo

*Los canales de agua (es decir, las acuaporinas) pueden estar abiertos de forma continua y comportarse como un poro, que no tiene mecanismo de compuerta (p. ej., las porinas de la membrana externa de la mitocondria). Sin embargo, la permeabilidad de un canal de agua se puede modificar y por eso se ha clasificado como mecanismo de compuerta.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mas en la membrana o cambiando su permeabilidad (p. ej., mecanismo de compuerta). Se ha descrito que los cambios del pH son un factor que permite modular la permeabilidad de las AQP.

Canales iónicos

Los canales iónicos se encuentran en todas las células y son especialmente importantes para la función de las células excitables (neuronas y células musculares). Los canales iónicos se clasifican según su selectividad (los iones que atraviesan el canal). Por un lado, pueden ser muy selectivos y permitir sólo el paso de un ión específico. Sin embargo, en el otro extremo existen canales no selectivos que permiten el paso de todos los cationes o aniones, o de un grupo de ellos. Los canales se caracterizan también por su conductancia, que se expresa clásicamente en picosiemens (pS). Los valores de la conductancia son muy variables, de forma que algunos canales sólo tienen 1-2 pS y otros superan los 100 pS. En algunos canales, la conductancia puede cambiar según la dirección de desplazamiento de los iones. Por ejemplo, si el canal tiene una conductancia mayor cuando los iones entran a la célula que cuando salen de la misma, se dice que el canal es un rectificador hacia el interior. Por último, los canales iónicos pueden clasificarse según el mecanismo de compuerta que emplean. Como se muestra en la figura 1-4, los canales iónicos fluctúan entre un estado de abierto y otro de cerrado, en el proceso llamado de compuerta. Los factores que regulan este fenómeno incluyen el voltaje de la membrana, los agonistas y antagonistas extracelulares (p. ej., la acetilcolina es un agonista extracelular que controla la apertura de un canal selectivo para cationes en la placa motora terminal del músculo esquelético; v. capítulo 12), los mensajeros intracelulares (p. ej., Ca^{++}, ATP y cGMP) y la distensión mecánica de la membrana. Es posible regular el flujo de iones a través de la membrana modificando el número de canales de la misma o controlando su apertura.

A NIVEL CELULAR

Las AQP se clasifican en dos subgrupos. Uno de ellos sólo es permeable al agua, mientras que el segundo es permeable al agua y también a las sustancias de bajo peso molecular. Dado que el glicerol puede atravesar la membrana a través de este último grupo de AQP, se denominan también **acuagliceroporinas**. Las AQP aparecen en la membrana plasmática como homotetrámeros, en los que cada monómero funciona como un canal para el agua.

Transportadores de solutos

Los transportadores de solutos son una extensa familia de transportadores de la membrana, de los que ya se han identificado más de 40 tipos distintos (> 300 transportadores específicos). Estos transportadores se clasifican en tres grupos funcionales fundamentales. En uno de los grupos hay **transportadores de una sola molécula (uniportadores)**, que se encargan del transporte a través de la membrana de una molécula única. El trans-

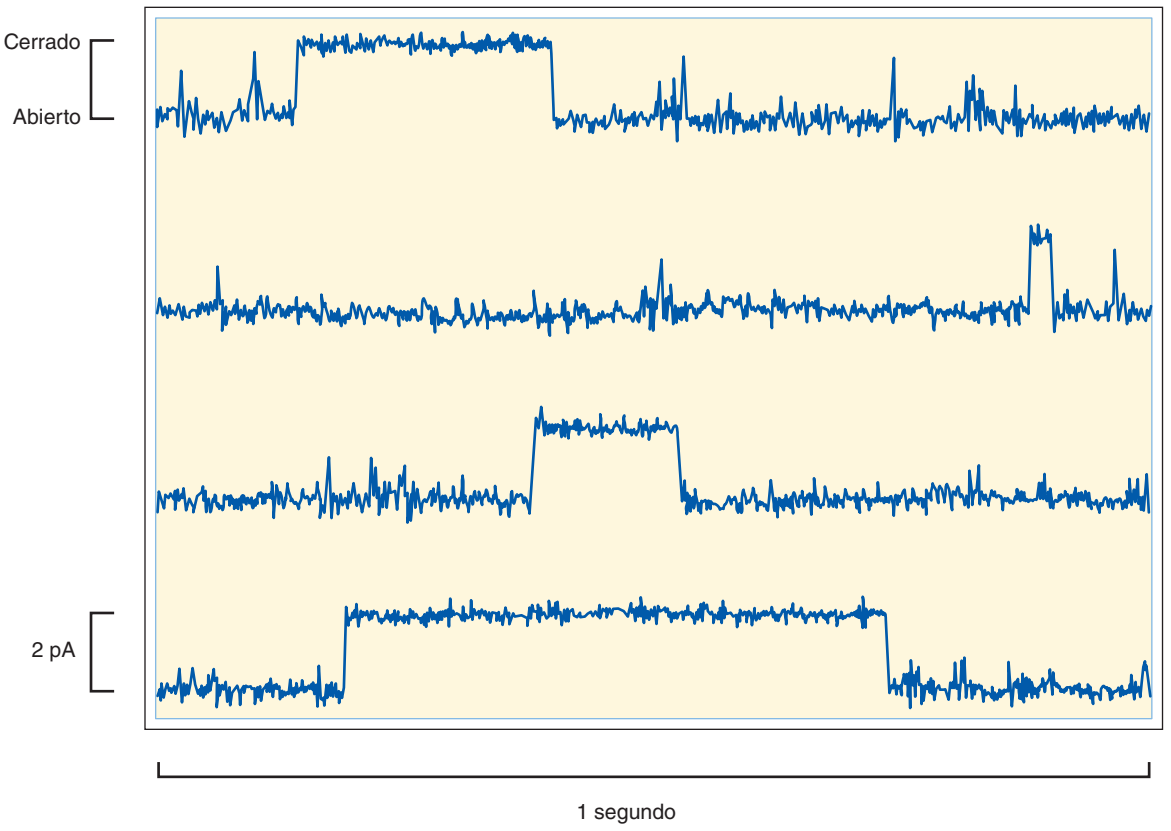


Figura 1-4. Registro del flujo de corriente a través de un único canal selectivo de K^+. El canal fluctúa de forma espontánea entre la situación de abierto y de cerrado. La amplitud de la corriente es de unos 2 pA (2×10^{-12} amperios), lo que supone el paso de 12,5 millones de iones por la membrana cada segundo.

portador que introduce glucosa en la célula (GLUT2) es un miembro importante de este grupo. El segundo grupo está formado por **cotransportadores**, que acoplan el desplazamiento de dos o más moléculas o iones a través de la membrana. Como su nombre indica, las moléculas se transportan en la misma dirección. Este proceso se denomina también cotransporte. El cotransportador de $1Na^+,1K^+,2Cl^-$ renal (NKCC2), que resulta importante para la dilución y concentración de la orina (v. capítulo 33), es un ejemplo de este tipo. El tercer grupo está formado por los **transportadores en sentido inverso (antiportadores)**, que también acoplan el movimiento de dos o más moléculas o iones a través de la membrana, pero en este caso en sentido opuesto. Este grupo de transportadores de solutos se conocen también como intercambiadores o contratransportadores. El intercambiador Na^+-H^+ es un ejemplo de este grupo. Una isoforma (NHE-1) de este intercambiador se encuentra en todas las células y desempeña un papel importante en la regulación del pH intracelular.

Transportadores dependientes del ATP

Los transportadores dependientes del ATP utilizan la energía del ATP para dirigir el movimiento de las moléculas o iones a través de la membrana. Existen dos grupos de transportadores dependientes del ATP: los **transportadores iónicos ATPasa** y los **transportadores con casete de unión al ATP (ABC)**. Los transportadores iónicos ATPasa se clasifican en los tipos P y V*. Los de tipo P comparten la característica de ser fosforilados durante el ciclo de transporte. La ATPasa Na^+-K^+ es un importante ejemplo de ATPasa de tipo P. Gracias a la hidrólisis de cada molécula de ATP, se consigue sacar de la célula tres iones de Na^+ e introducir en ella dos de K^+. La ATPasa Na^+-K^+ se halla presente en todas las células y resulta esencial para establecer los gradientes iónicos y eléctricos en la célula y mantener el volumen celular (v. capítulo 2).

La ATPasa H^+ de tipo V se encuentra en las membranas de varias organelas intracelulares (p. ej., endosomas y lisosomas) y se habla de ATPasa de H^+ vacuolar. La ATPasa de H^+ de la membrana plasmática influye de forma importante en la acidificación de la orina (v. capítulo 36).

Los transportadores ABC constituyen un extenso grupo de transportadores de la membrana y se encuentran en las células procariotas y eucariotas, compartiendo el rasgo común de tener dominios de aminoácidos que se ligan al ATP (casete de unión al ATP). Se describen siete subgrupos de

A NIVEL CELULAR

La ATPasa Na^+-K^+, denominada también bomba de Na^+-K^+ o sencillamente bomba de Na^+, se encuentra en todas las células y es la responsable de generar los gradientes celulares para el Na^+ y el K^+. Estos gradientes son, a su vez, los encargados de aportar la energía para varias funciones celulares esenciales (v. capítulo 2). La ATPasa Na^+-K^+ está constituida por tres subunidades: α, β y γ y la proteína existe en la membrana con una estequiometría 1α, 1β, 1γ. Existen cuatro isoformas de la subunidad α y tres de la subunidad β. La isoforma α_1 es la más ubicua y se expresa en todas las células. La subunidad α contiene sitios para la unión de Na^+, K^+ y ATP. También es ésta la subunidad a la que se ligan los glucósidos cardíacos (p. ej., ouabaína), que inhiben de forma específica esta enzima. Aunque la subunidad α es la funcional de la enzima (porque hidroliza el ATP, es el lugar al que se unen Na^+ y K^+ y la responsable de traslocarlos al otro lado de la membrana), no puede funcionar sin la subunidad β. Esta subunidad β es la responsable de colocar la subunidad α en la membrana, y parece que también modula la afinidad de la ATPasa Na^+-K^+ por el Na^+ y el K^+. La subunidad γ es parte de la familia de proteínas llamadas proteínas FXYD (denominadas así por la secuencia de aminoácidos FXYD presentes en la proteína). Esta familia incluye siete miembros, y muchos de ellos están asociados a la ATPasa Na^+-K^+. Sin embargo, FXYD es la isoforma que se llama también subunidad γ de la ATPasa Na^+-K^+. La FXYD2 es una proteína pequeña (de 61 aminoácidos de longitud), que atraviesa la membrana plasmática una vez. Parece influir en la modulación de la afinidad de la ATPasa Na^+-K^+ por el Na^+, el K^+ y el ATP.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **fibrosis quística** es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por infecciones pulmonares crónicas, insuficiencia pancreática e infertilidad en los varones. Los pacientes suelen morir por insuficiencia respiratoria. Es más prevalente en la población blanca, y afecta a 1 de cada 3.000 nacidos vivos, por lo que es la enfermedad genética mortal más frecuente en esta población. Se debe a mutaciones en un gen del cromosoma 7, que codifica un transportador ABC. Hasta la fecha, se han descrito más de 1.000 mutaciones de este gen. La más frecuente es una deleción de fenilalanina en la posición 508 (ΔF_{508}). Esta deleción condiciona un procesamiento defectuoso de la proteína en el retículo endoplásmico y, como consecuencia del mismo, el transportador no consigue llegar a la membrana plasmática. Este transportador, que se denomina **regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)**, suele funcionar como un canal para el cloro, pero también puede regular otros transportadores de la membrana (p. ej., el canal epitelial de Na+ [ENaC]). Por ello, en los individuos con fibrosis quística se producen defectos en el transporte epitelial, que explican los problemas que sufren estos enfermos. Por ejemplo, en el pulmón sano las células epiteliales que revisten la vía aérea están cubiertas por una capa de moco que atrapa las partículas y bacterias inhaladas. Los cilios de las células epiteliales se encargan luego del transporte de la materia atrapada fuera del pulmón, en un proceso denominado transporte mucociliar (v. capítulo 20 para más detalles). En los pacientes con fibrosis quística el transporte epitelial defectuoso determina que el moco de la vía aérea sea más espeso, y esto explica que los cilios no consigan sacar el material atrapado del pulmón. Esta incapacidad explica el desarrollo de infecciones pulmonares crónicas de repetición. El proceso inflamatorio asociado con estas infecciones acaba por destruir el tejido pulmonar y causar insuficiencia respiratoria con muerte.

*Se encuentran ATPasas de tipo F en las mitocondrias, que son responsables de la síntesis del ATP y no se comentan aquí.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A NIVEL CELULAR

La membrana plasmática de la célula se está renovando constantemente. En consecuencia, las proteínas de la membrana se sustituyen de forma continua. Un mecanismo mediante el cual las proteínas de la membrana plasmática son «marcadas» para ser sustituidas es mediante la unión de ubicuitina a la porción citoplasmática de la proteína. La ubicuitina es una proteína de 76 aminoácidos que se une de forma covalente a la proteína de la membrana (en general, a la lisina) mediante una clase de enzimas denominadas ubicuitina proteína ligasas. Un grupo importante de estas ligasas es la familia Nedd4/parecida a Nedd4. Cuando una proteína de la membrana está unida a la ubicuitina, sufre endocitosis y es degradada en los lisosomas o los proteasomas. Las células contienen también unas enzimas responsables de separar la ubicuitina, que se llaman DUB. Por tanto, la cantidad de proteínas en una célula depende de la velocidad con la que se añaden grupos ubicuitina por acción de las ligasas y se separan por las DUB. La unión de la ubicuitina a las proteínas plasmáticas es un mecanismo de regulación del transporte a través de la membrana celular. Por ejemplo, la reabsorción de sodio en la parte distal de la nefrona renal se estimula por la hormona suprarrenal llamada aldosterona (v. capítulos 33 y 34). Una de las acciones de la aldosterona es inhibir a Nedd4-2, lo que impide la unión de la ubicuitina al canal del sodio (ENaC) en la membrana apical de las células epiteliales de esta región de la nefrona. De este modo, se retienen durante más tiempo en la membrana y como consecuencia de ello se produce la entrada de más sodio a la célula y la reabsorción en la nefrona.

transportadores ABC en y se han identificado más de 40 transportadores específicos. Transportan un grupo variado de moléculas o iones, entre los que se incluyen Cl^-, colesterol, ácidos biliares, fármacos, hierro y aniones orgánicos.

La tabla 1-3 recoge un listado parcial de las proteínas de transporte de membrana mejor estudiadas y de cuya función hay disponible abundante información (v. fig. 1-5 con algunos modelos moleculares de las proteínas de transporte de la membrana). Muchos de estos transportadores se comentarán con mayor detalle en otros capítulos.

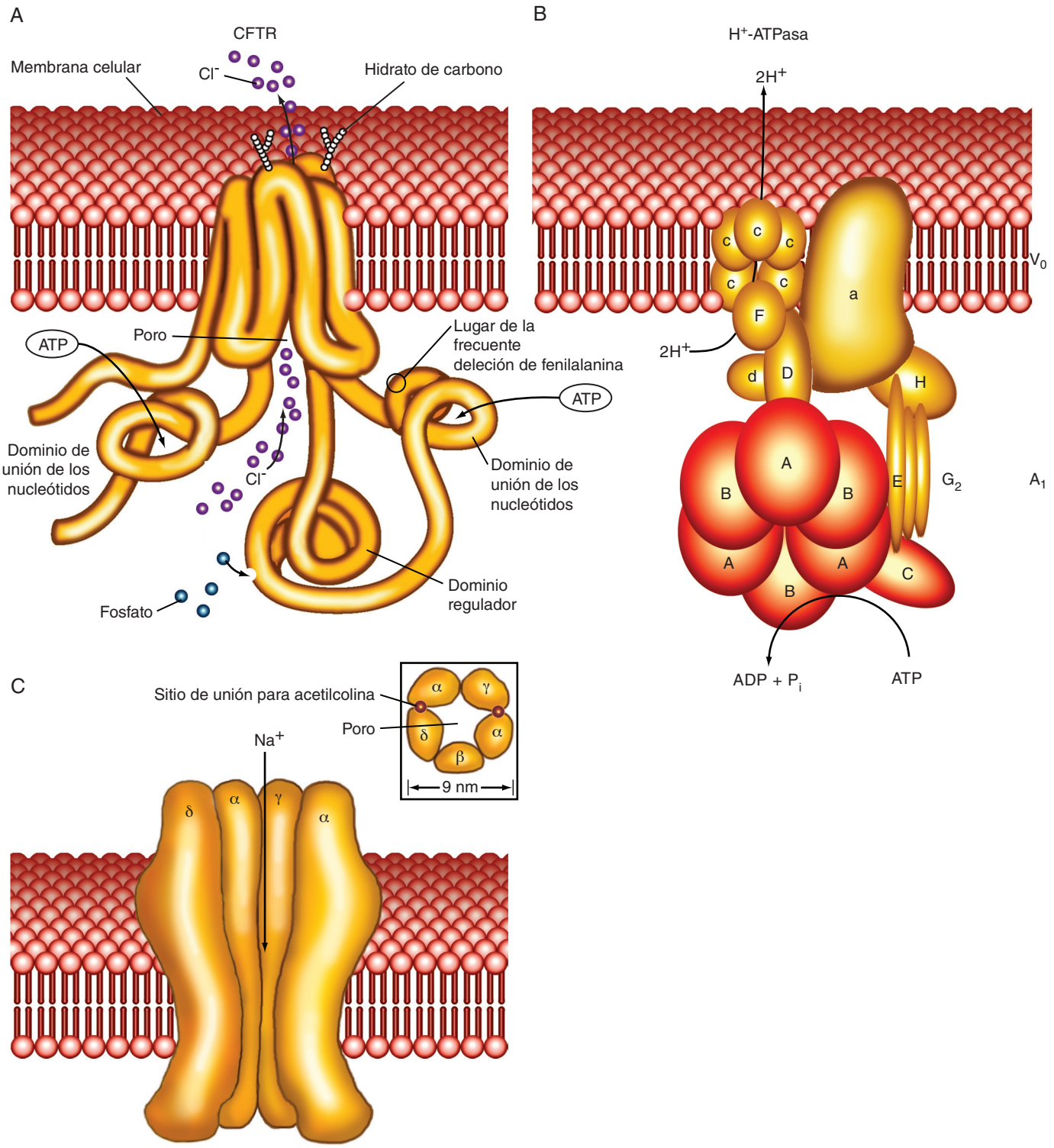
Tabla 1-3.
Ejemplos de transportadores de la membrana plasmática

Canales de agua		
Acuaporinas (AQP: múltiples isoformas)		
Canales iónicos		
Na^+ K^+ Ca^{++} Cl^- Aniones Cationes	→	Existen múltiples canales para cada uno de los iones que se recogen en la lista. Se diferencian por su selectividad, conductancia y modo de regulación (es decir, el mecanismo de compuerta)
Transportadores solubles		
Transporte único		
Glucosa (GLUT2) Fructosa (GLUT5) Urea (UT-A1) Fe^{+++} (ferroportina/IREG-1)		
Cotransporte		
$1Na^+$-glucosa (SGLT2) $2Na^+$-glucosa (SGLT1) Na^+–aminoácidos (múltiples transportadores) Na^+-Cl^- (NCC/TSC) $1Na^+$, $1K^+$, $2Cl^-$ (NKCC2) Na^+-$3HCO_3^-$ (NBC1) $3Na^+$-P_i (transportador de fosfato de tipo IIa) $2Na^+$-$1I^-$ (NIS) Na^+–Ácidos biliares (NTCP—múltiples isoformas) $3Na^+$-dicarboxilato (SDCT—múltiples isoformas) H^+-oligopéptido (PepT y PHT—múltiples isoformas) H^+-Fe^{+++} (DCT-1) K^+-Cl^- (KCC—múltiples isoformas)		
Transporte inverso		
Na^+-H^+ (NHE—múltiples isoformas) Cl^--HCO_3^- (AE-1/banda 3 y pendrina) $3Na^+$-Ca^{++} (NCX—múltiples isoformas) Aniones orgánicos (OAT—transportadores múltiples para distintos aniones) Cationes orgánicos (OCT y OCTN—múltiples isoformas)		
ATPasas transportadoras		
Tipo P		
Na^+, K^+-ATPasa H^+, K^+-ATPasa H^+, Ca^{++}-ATPasa (PMCA)		
Tipo V		
H^+-ATPasa		
Transportador ABC		
Regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) Proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP-1) Aniones orgánicos (MRP-2)		

TRANSPORTE VESICULAR

Los solutos y el agua pueden introducirse en la célula mediante **endocitosis** y salir de la misma por **exocitosis**. En ambos procesos se mantiene la integridad de la membrana plasmática y las vesículas que se forman permiten el traslado de su contenido entre los compartimentos celulares. En algunas células (p. ej., las células epiteliales del tubo digestivo), la endocitosis a través de la membrana de la célula se sigue de la exocitosis a través de la membrana opuesta. Esto permite el transporte de sustancias a través de los epitelios en un proceso denominado **transcitosis**.

En la endocitosis se distinguen tres mecanismos. El primero, denominado **pinocitosis**, corresponde a la captación inespecífica de moléculas pequeñas y agua por la célula. La pinocitosis es una característica importante de las células endoteliales que revisten los capilares, y es responsable de una parte del intercambio de líquidos a través de los vasos. Un segundo mecanismo de endocitosis permite la internalización de partículas grandes (bacterias, restos celulares) en el proceso llamado **fagocitosis**. Este proceso es una característica importante de las células del sistema inmunitario (neutrófilos y macrófagos). La fagocitosis es un proceso que, con frecuencia, está mediado por un receptor, aunque no siempre. Por ejemplo, los macrófagos tienen receptores en su superficie que se ligan a la porción Fc de las inmunoglobulinas. Cuando las bacterias invaden el organismo, suelen revestirse de anticuerpos, proceso conocido como opsonización. Entonces, las bacterias se pueden unir a la membrana de los macrófagos a través de la porción Fc de las inmunoglobulinas, para ser fagocitadas y destruidas dentro de la célula. El tercer mecanismo es la **endocitosis mediada por receptor**, que permite la captación de molé-

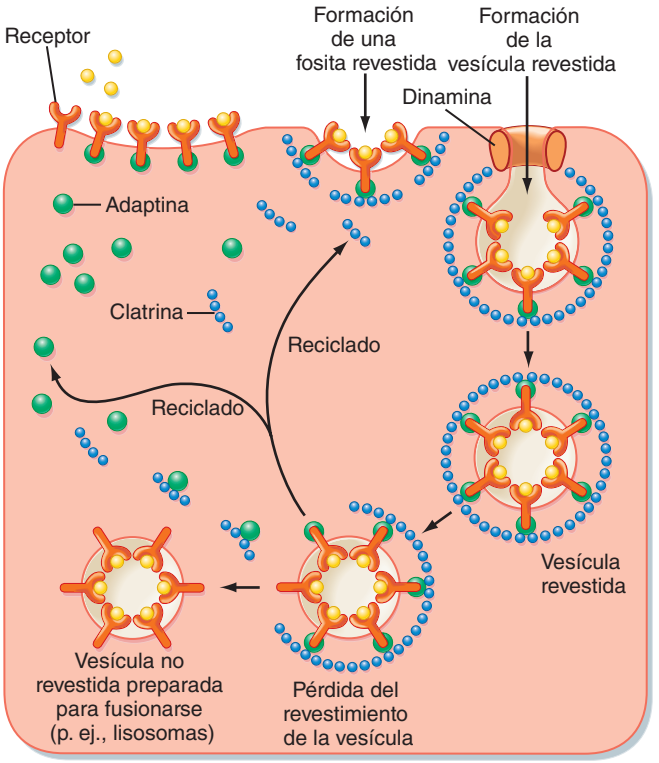


● **Figura 1-5.** Modelos moleculares de varias proteínas de transporte de la membrana.

culas específicas por la célula. En este tipo de endocitosis, las moléculas se ligan a receptores específicos sobre la superficie celular. En la endocitosis participan una serie de proteínas accesorias, como la clatrina, la adaptina y la GTPasa dinamina (fig. 1-6).

La exocitosis puede ser constitutiva o regulada. La secreción constitutiva se produce, por ejemplo, en las células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas o en los fibroblastos que secretan colágeno. La secreción regulada se observa en las células endocrinas, las neuronas y las células glandulares exocrinas (células acinares del páncreas). En estas células, el producto de secreción (p. ej., hormona, neurotransmisor o enzima digestiva) se deposita, tras su síntesis y procesa-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 1-6. Endocitosis mediada por receptor. Un receptor de la superficie de la célula se une a un ligando. Se forma una fosita revestida de clatrina, en la que la adaptina une las moléculas del receptor a la clatrina. La dinamina, una GTPasa, ayuda a la separación de la vesícula endocítica de la membrana. Una vez dentro de la célula, las moléculas de clatrina y adaptina se separan y se reciclan. La vesícula no revestida está ahora dispuesta para fusionarse con otras organelas de la célula (p. ej., lisosomas). (Adaptado de Ross MH, Paulina W. Histology, 5.ª ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.)

APLICACIÓN CLÍNICA

El colesterol es un componente importante de las células (p. ej., es un componente fundamental de las membranas). Sin embargo, la mayoría de las células no son capaces de sintetizar el colesterol y tienen que obtenerlo de la sangre. En condiciones normales, el colesterol se ingiere con la dieta y se transporta por la sangre unido a las lipoproteínas. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de la sangre transportan el colesterol hacia las células, en cuya superficie se unen a los receptores para LDL. Cuando los receptores están unidos a LDL, se agregan en «fositas revestidas» y sufren endocitosis como vesículas revestidas de clatrina. El endosoma formado en este proceso elimina las LDL y recicla el receptor hacia la superficie de nuevo. Posteriormente, las LDL se degradan en los lisosomas y el colesterol queda a disposición de la célula. Los defectos del receptor de LDL impiden que la célula capte esta molécula. Los individuos con este trastorno muestran concentraciones altas de LDL en sangre, que se suele denominar «colesterol malo» porque se asocian con la aparición de placas que contienen colesterol en la capa muscular lisa de las arterias. Este proceso, denominado aterosclerosis, determina un riesgo aumentado de ataques al corazón por la oclusión de las arterias coronarias.

miento en el RER y el aparato de Golgi, dentro del citoplasma en gránulos de secreción, hasta que se recibe la señal adecuada para su secreción. Estas señales pueden ser hormonales o neurales. Cuando la célula recibe el estímulo apropiado, la vesícula de secreción se fusiona con la membrana plasmática y libera su contenido hacia el líquido extracelular. La fusión de la vesícula con la membrana está mediada por una serie de proteínas accesorias. Un grupo importante es SNARE. Estas proteínas de membrana ayudan a dirigir la vesícula de secreción hacia la membrana plasmática. El proceso de secreción suele activarse por un aumento de $[Ca^{++}]$ intracelular, aunque existen dos notables excepciones a esta regla general: la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares del riñón, que se activa por la disminución de la concentración intracelular de Ca^{++} (v. capítulos 33 y 34), igual que la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) en la glándula paratiroides (v. capítulo 39).

Fisiología del transporte de agua y solutos

Como ya se ha comentado, la membrana plasmática con su núcleo hidrófobo es una barrera eficaz frente a la salida y entrada de todas las moléculas importantes a nivel biológico. Por tanto, las proteínas de transporte de la membrana constituyen la vía que permite que se produzca este transporte. Sin embargo, no basta con que exista la vía para que el transporte se lleve a cabo, ya que también se necesita una fuerza motora adecuada.

Difusión

La difusión es el proceso mediante el cual las moléculas se desplazan desde un lugar de alta concentración a otro de baja concentración. Por tanto, dondequiera que exista un gradiente de concentración, se producirá una difusión de moléculas de la zona más concentrada a la menos concentrada, que hará desaparecer dicho gradiente (como se comenta más adelante, para mantener el gradiente de concentración de una molécula hay que consumir energía). La difusión es un proceso al azar que depende del movimiento térmico de las moléculas. La velocidad de difusión de una molécula desde el punto A al B viene medida por la **primera ley de Fick de la difusión**:

● Ecuación 1-1

$$J = -DA\frac{\Delta C}{\Delta X}$$

donde:

J = flujo o velocidad de difusión por unidad de tiempo
D = coeficiente de difusión
A = área a través de la cual se produce la difusión
ΔC = gradiente de concentración
ΔX = distancia en la que se produce la difusión

El coeficiente de difusión tiene en cuenta la energía térmica de la molécula, su tamaño y la viscosidad del medio en el que se produce la difusión. En el caso de las moléculas esféricas, D se puede estimar con la ecuación de **Stokes-Einstein**:

● **Ecuación 1-2**

$$D = \frac{-kT}{6\pi r\eta}$$

donde:

k = constante de Boltzmann
T = temperatura en grados Kelvin
r = radio de la molécula
η = viscosidad del medio

Si se analizan las ecuaciones 1-1 y 1-2, resulta evidente que la velocidad de difusión es mayor para las moléculas pequeñas que para las grandes. Además, la velocidad de difusión es más alta a mayor temperatura, en presencia de un gradiente de concentración alto y cuando se produce en un medio de baja viscosidad. Si todas estas variables se mantienen constantes, la velocidad de difusión guardará una relación lineal con el gradiente de concentración.

La ecuación de Fick también puede aplicarse a la difusión de moléculas a través de la membrana plasmática. Cuando se aplica al transporte a través de la membrana, en el coeficiente de difusión (D) se incorporan las propiedades de la membrana y, sobre todo, la capacidad de difundir de la molécula a través de la misma (es decir, el coeficiente de partición [β] de la molécula en la membrana). En general, cuanto más liposoluble sea la molécula, mayores serán el coeficiente de partición y el coeficiente de difusión. En esta situación, ΔC representa el gradiente de concentración a través de la membrana, A es la superficie de la misma, y ΔX, su grosor.

Una ecuación más útil para medir la difusión de las moléculas a través de la membrana es la siguiente:

● **Ecuación 1-3**

$$J = -P\,(C_i - C_o)$$

donde:

J = flujo o velocidad de difusión a través de la membrana
P = coeficiente de permeabilidad
C_i = concentración de la molécula dentro de la célula
C_o = concentración de la molécula fuera de la célula

Esta ecuación se obtiene a partir de la de Fick, y P incorpora D, ΔX y A. P se mide en unidades de velocidad (p. ej., cm/s) y C se mide en mol/cm^3. Por tanto, la unidad de flujo será mol/cm^2/s. Los valores de P pueden obtenerse experimentalmente para cualquier molécula y membrana.

Como se ha comentado anteriormente, la membrana plasmática representa una barrera eficaz frente a muchas moléculas con importancia biológica. En consecuencia, la difusión a través de la fase lipídica de la membrana plasmática no es un proceso eficiente para que estas moléculas la atraviesen. Se ha estimado que una célula de 20 micras de diámetro con una membrana plasmática constituida de forma exclusiva por fosfolípidos tardaría 8 minutos en disipar un gradiente de urea generado a su través. Unos gradientes simulares para la glucosa y los aminoácidos tardarían unas 14 horas en desaparecer, mientras que los gradientes iónicos podrían tardar años.

El término difusión suele utilizarse para describir el desplazamiento de algunas moléculas a través de la membrana plasmática. Sin embargo, es evidente que la mayor parte de las moléculas con importancia biológica atraviesan la membrana a través de proteínas de transporte específicas en la misma (p. ej., canales iónicos y transportadores de solutos) y no por difusión simple a través de la membrana. A pesar de las limitaciones, emplear la difusión para describir y comprender el transporte de muchas moléculas a través de las membranas celulares es importante para comprender el intercambio de gases en la vía aérea pulmonar (v. capítulo 23), el desplazamiento de las moléculas entre las células en el líquido extracelular y el movimiento de las moléculas dentro del citoplasma de la célula. Por ejemplo, una de las respuestas fisiológicas del músculo esquelético al ejercicio es el reclutamiento o apertura de capilares que no están permeables en reposo. La apertura de los capilares previamente cerrados aumenta la densidad capilar y reduce, de este modo, la distancia de difusión entre el capilar y la fibra muscular, lo que permite un aporte más rápido del oxígeno y de los combustibles celulares (p. ej., ácidos grasos y glucosa) al músculo en contracción. Se ha estimado que en el músculo en reposo la distancia media entre la fibra muscular y los capilares es de 40 micras, pero durante el ejercicio esta distancia se reduce a 20 micras e incluso a menos.

GRADIENTE ELECTROQUÍMICO

El **gradiente electroquímico** (denominado también **diferencia de potencial electroquímica**) se emplea para medir la fuerza que actúa sobre la molécula para conseguir que atraviese una membrana. El gradiente electroquímico de una molécula concreta ($\Delta\mu_X$) se calcula con la siguiente fórmula:

● **Ecuación 1-4**

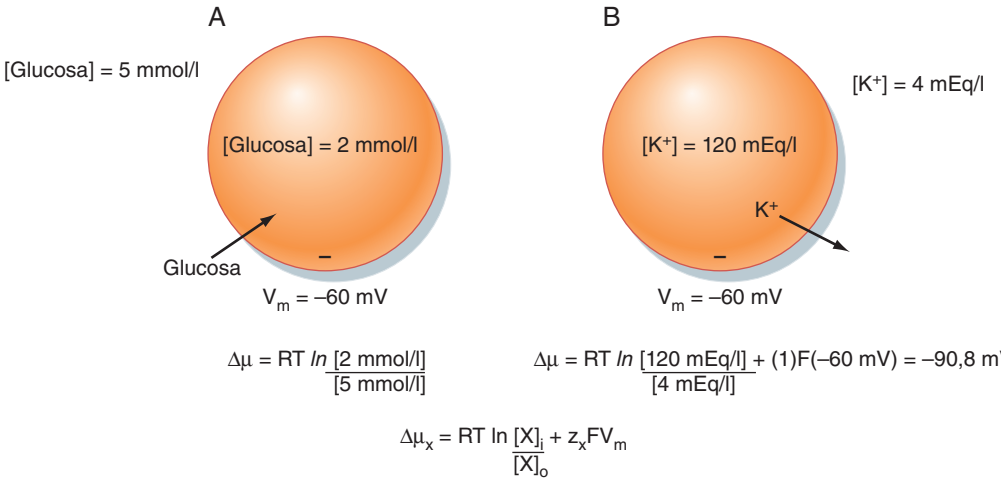
$$\Delta\mu_x = RT\ln\frac{[X]_i}{[X]_o} + z_xFV_m$$

donde:

R = constante de los gases
T = temperatura en grados Kelvin
ln = logaritmo natural
$[X]_i$ = concentración de X dentro de la célula
$[X]_o$ = concentración de X fuera de la célula
z_x = valencia de las moléculas cargadas
F = constante de Faraday
V_m = potencial de membrana

El gradiente electroquímico es una medida de la energía libre disponible para realizar el trabajo útil de transportar una molécula a través de la membrana. Como se puede apreciar, tiene dos componentes. Uno de ellos representa la energía en el gradiente de concentración de X a través de la membrana **(diferencia de potencial química).** El otro **(diferencia de potencial eléctrica)** corresponde a la energía asociada al movimiento de las moléculas cargadas (es decir, iones) a través de la membrana cuando existe un potencial de membrana (es decir, cuan-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 1-7.** Gradientes electroquímicos y transporte celular de las moléculas. **A**. Dado que la glucosa no tiene carga, el gradiente electroquímico está determinado de forma exclusiva por el gradiente de concentración de la glucosa a través de la membrana celular. Como se muestra, el gradiente de concentración de la glucosa debería introducir la glucosa en la célula. **B.** Dado que el K^+ tiene carga, el gradiente electroquímico está determinado tanto por el gradiente de concentración como por el voltaje de la membrana (Vm). La energía del gradiente de concentración, determinada a partir de la ecuación de Nernst, es de 90,8 mV (que tendería a hacer salir al K^+ de la célula). El voltaje de la membrana es de –60 mV, que tendería a introducir K^+ en la célula. El gradiente electroquímico o fuerza neta de desplazamiento es de 30,8 mV, que hace salir al K^+ de la célula.

do V no es nulo). Por tanto, para el desplazamiento de la glucosa a través de la membrana, sólo se debe tener en consideración la concentración de glucosa dentro y fuera de la célula. Sin embargo, para determinar el desplazamiento de K^+ a través de la membrana se tiene que considerar tanto su concentración dentro y fuera de la célula como el voltaje de la membrana (fig. 1-7).

La ecuación 1-4 permite calcular la **ecuación de Nernst** cuando se considera la situación en la que una molécula está en equilibrio a los lados de la membrana (es decir, $\Delta\mu = 0$).

● **Ecuación 1-5a**

$$0 = RT ln \frac{[X]_i}{[X]_o} + z_xFV_m$$

$$-RT ln \frac{[X]_i}{[X]_o} = z_xFV_m$$

$$V_m = -\frac{RT}{z_xF} ln \frac{[X]_i}{[X]_o}$$

que se puede expresar también como:

● **Ecuación 1-5b**

$$V_m = \frac{RT}{z_xF} ln \frac{[X]_i}{[X]_i}$$

El valor de Vm calculado con la ecuación de Nernst representa una situación de equilibrio y se denomina **potencial de equilibrio de Nernst (Ex).** Debe quedar claro que el potencial de equilibrio de Nernst mide la energía en un gradiente de concentración y expresa la energía en milivoltios (mV). Por ejemplo, para la célula representada en la figura 1-7, *B*, la energía en el gradiente de K^+ (E_K) es de 90,8 mV (lo que determina la salida de K^+ de la célula). Este valor es mayor y de sentido opuesto a la energía del voltaje de la membrana (V_m = – 60 mV), que determinaría la entrada de K^+ a la célula. En consecuencia, el gradiente electroquímico permite la salida de K^+ de la célula a través de la membrana. Otra forma de expresar esta relación es que la fuerza de desplazamiento neta para el K^+ ($V_m - E_K$) es de 30,8 mV (lo que hace salir al K^+ de la célula).

Para una temperatura corporal de 37 °C y sustituyendo el logaritmo natural por el logaritmo decimal en la ecuación de Nerst, ésta se puede expresar de la siguiente forma:

● **Ecuación 1-6a**

$$E_x = -\frac{61{,}5mV}{z_x} log \frac{[X]_i}{[X]_o}$$

o bien:

● **Ecuación 1-6b**

$$E_x = \frac{61{,}5mV}{z_x} log \frac{[X]_o}{[X]_i}$$

Éstas son las formas más frecuente de utilización de la ecuación de Nernst. Si se analizan estas ecuaciones, resulta evidente que para los iones univalentes (p. ej., Na^+, K^+, Cl^-), un gradiente de concentración de 10 veces a través de la membrana equivale a una diferencia de potencial de 61,5 mV, mientras que un gradiente de 100 veces equivaldría a 123 mV. Del mismo modo, para los iones divalentes (p. ej., Ca^{++}), el gradiente de concentración de 10 veces equivale a una diferencia de potencial de 30,7 mV, porque el valor de z en las ecuaciones anteriores es 2.

Transporte activo y pasivo

Cuando el movimiento neto de una molécula a través de la membrana tiene lugar en la dirección prevista por el

gradiente electroquímico, el movimiento se denomina **transporte pasivo.** Por tanto, en los ejemplos de la figura 1-7, el desplazamiento de la glucosa al interior de la célula y la salida de K^+ de la misma son transportes pasivos. El transporte pasivo también puede denominarse «transporte cuesta abajo» o «transporte a favor del gradiente electroquímico». Por el contrario, cuando el movimiento neto de una molécula a través de la membrana se produce en dirección opuesta a la prevista en función del gradiente electroquímico se hablará de **transporte activo**. En ocasiones, éste se denomina también «transporte cuesta arriba» o «transporte en contra del gradiente electroquímico».

Cuando se consideran los distintos tipos de proteínas de transporte de la membrana plasmática, el desplazamiento del agua a través de sus canales es un proceso pasivo (v. más adelante), igual que el transporte de iones por los canales iónicos o de moléculas por los transportadores de una sola sustancia (p. ej., transporte de glucosa a través de GLUT1). Los transportadores dependientes de ATPasas pueden emplear la energía del ATP para dirigir el transporte activo de moléculas (p. ej., la ATPasa Na^+-K^+). Dado que el transporte se acopla de forma directa con la hidrólisis del ATP, en ocasiones se denomina **transporte activo primario**. Los transportadores de solutos que acoplan el movimiento de dos o más moléculas suelen transportar una o varias de las mismas en contra de sus correspondientes gradientes electroquímicos y para hacerlo utilizan la energía del gradiente electroquímico de las otras moléculas. Cuando esto sucede, las moléculas que se transportan en contra del gradiente electroquímico se mueven por un mecanismo **activo secundario** (fig. 1-8).

ÓSMOSIS Y PRESIÓN OSMÓTICA

El desplazamiento del agua a través de la membrana celular se produce por el proceso de **ósmosis**. El movimiento del agua es pasivo y la energía que alimenta este desplazamiento es la diferencia de presión osmótica en la membrana celular. La figura 1-9 ilustra el concepto de ósmosis y la medida de la presión osmótica en una solución.

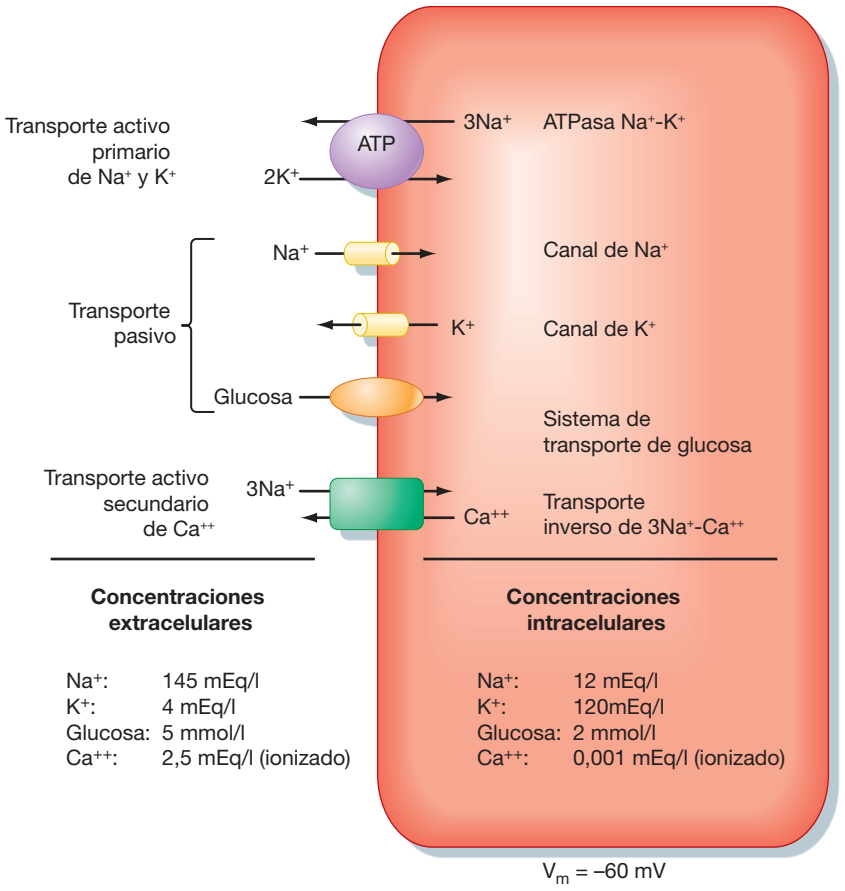
La **presión osmótica** está determinada exclusivamente por el número de moléculas presentes en la solución y no depende de factores como el tamaño de las mismas, la masa o su naturaleza química (p. ej., valencia). La presión osmótica (π) se mide en atmósferas (atm) y se calcula mediante la **ley de van't Hoff**, que se formula del siguiente modo:

● Ecuación 1-7

$$\pi = nCRT$$

donde:

n = número de partículas disociables por molécula
C = concentración total de solutos
R = constante de los gases
T = temperatura en grados Kelvin



● Figura 1-8. Ejemplos de varios transportadores de membrana que ilustran los mecanismos de transporte activo primario, pasivo y activo secundario. Véanse detalles en el texto.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A NIVEL CELULAR

Las células epiteliales que revisten el tubo digestivo (intestino delgado) y que constituyen el túbulo proximal renal transportan glucosa. En el tubo digestivo se absorbe la glucosa de los alimentos ingeridos. En el riñón se produce la reabsorción de la glucosa que se filtró en el glomérulo, evitando que se pierda en la orina. La captación de glucosa hacia las células epiteliales desde la luz del intestino delgado y del túbulo proximal es un proceso activo secundario en el que participan los cotransportadores de Na^+-glucosa SGLT1 y SGLT2. El SGLT2 transporta una molécula de glucosa por cada ión de Na^+ y la energía del gradiente electroquímico del Na^+ (dentro de la célula) se utiliza para la captación activa secundaria de la glucosa. Utilizando la ecuación para calcular el gradiente electroquímico, según se indica más adelante y asumiendo que el potencial de membrana (V_m) fuera –60 mV y que el gradiente de $[Na^+]$ a través de la membrana fuera 10, se podría generar un gradiente de 100 para la glucosa mediante SGLT2.

$$\frac{[\text{Glucosa}]_i}{[\text{Glucosa}]_o} = \frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i} \times 10 - V_m / 61{,}5\text{mV}$$

Por tanto, si la concentración intracelular de glucosa fuera de 2 mmol/l, la célula podría reducir la concentración luminal de glucosa hasta 0,02 mmol/l aproximadamente. Sin embargo, al aumentar el número de iones Na^+ transportados con la glucosa de 1 a 2 SGLT1 consigue generar un gradiente de glucosa de casi 10.000.

$$\frac{[\text{Glucosa}]_i}{[\text{Glucosa}]_o} = \left(\frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i}\right)^2 \times 10 - 2V_m / 61{,}5\text{mV}$$

De nuevo, si se asume que la concentración intracelular de glucosa fuera de 2 mmol/l, SGLT1 podría prácticamente eliminar toda la glucosa de la luz del intestino delgado o del túbulo proximal (concentración de glucosa luminal de aproximadamente 0,0002 mmol/l).

En el caso de una molécula que no se disocia en el agua, como la glucosa o la urea, una solución que contenga 1 mmol/l de estos solutos a 37 °C puede ejercer una presión osmótica de $2{,}54 \times 10^{-2}$ atm, según el cálculo de la ecuación 1-7 con los siguientes valores:

n = 1
C = 0,001 mol/l
R = 0,082 atm l/mol ºK
T = 310 ºK

Dado que 1 atm es igual a 760 mmHg a nivel del mar, el valor de π para esta solución se también se puede expresar como 19,3 mmHg. Otra alternativa es expresar la presión osmótica en términos de la osmolaridad (v. más adelante). Por tanto, independientemente del tipo de moléculas, una solución que contenga 1 mmol/l de soluto ejercerá una presión osmótica de 1 mOsm/l.

En el caso de moléculas que se disocian en solución, la n de la ecuación 1-7 tendrá un valor distinto de 1. Por ejemplo, una solución de NaCl de 150 mmol/l tiene una osmolaridad de unos 300 mOsm/l porque cada molécula de NaCl se disocia en un ión Na^+ y otro ión Cl^- (es decir, n = 2)*. Cuando la disociación de una molécula en sus iones componentes no es completa, n no será un número entero. Por tanto, se puede calcular la osmolaridad de una solución como:

● Ecuación 1-8

$$\text{Osmolaridad} = \text{concentración} \times \text{número de partículas disociables}$$

$$\text{mOsm/l} = \text{mmol/l} \times \text{número de partículas/mol}$$

Osmolaridad frente a osmolalidad

Los términos **osmolaridad** y **osmolalidad** suelen confundirse y se utilizan de forma errónea como si fueran sinónimos. La osmolaridad es la presión osmótica generada por las moléculas de soluto disueltas en un litro de disolvente, mientras que la osmolalidad es el número de moléculas disueltas en 1 kg de disolvente. Para las soluciones diluidas la diferencia entre ambos parámetros es insignificante. Las medidas de la osmolaridad dependen de la temperatura, porque el volumen del disolvente varía según la misma (es decir, el volumen de disolvente es mayor a temperaturas elevadas). Por el contrario, la osmolalidad, que depende de la masa del disolvente, es independiente de la temperatura. Por dicha razón suele preferirse la osmolalidad para los sistemas biológicos y es la que se utiliza en este libro. La osmolalidad se mide en Osm/kg H_2O. Dada la naturaleza diluida de las soluciones fisiológicas y que el disolvente es el agua, la osmolalidad se expresa en miliosmoles por kilogramo de agua (mOsm/kg H_2O).

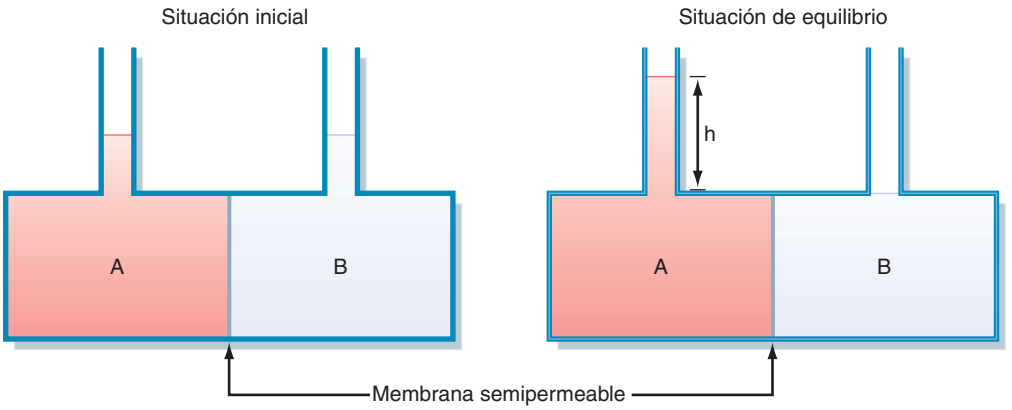
En la tabla 1-4 se indican las equivalencias entre el peso molecular, los equivalentes y los osmoles para una serie de moléculas con importancia fisiológica.

Tonicidad

La tonicidad de una solución depende del efecto de la solución sobre el volumen de una célula. Las soluciones que no cambian el volumen celular se denominan **isotónicas**. Una solución **hipotónica** determina que la célula se hinche y una **hipertónica** hace que se retraiga. Aunque guarda relación con la osmolalidad, la tonicidad también tiene en consideración la capacidad de las moléculas de la solución para atravesar la membrana celular.

Consideremos dos soluciones: una de 300 mmol/l de sacarosa y otra de 300 mmol/l de urea. Ambas tienen una osmolalidad de 300 mOsm/kg H_2O, de forma que son **isosmóticas** (es decir, tienen la misma osmolalidad). Cuando se introducen hematíes, que para este ejemplo tienen una osmolalidad del líquido intracelular de 300 mOsm/kg H_2O en las dos soluciones, los hematíes de la solución de sacarosa conservarán su volumen normal, mientras que los de la urea se hincharán hasta estallar. Por tanto, la solución de sacarosa es isotónica y la de urea, hipotónica. El efecto diferencial de estas soluciones sobre el volumen de los hematíes se debe a la permeabilidad de la membrana plasmática a la sacarosa y la urea. La membrana de los hematíes contiene transportadores exclusivos para la urea, de forma que esta molécula atraviesa con facilidad la membrana (es decir, la urea es permeable) a favor del gradiente de concentración

*El NaCl no se disocia por completo en el agua. El valor de n es de 1,88 en lugar de 2, pero se suele utilizar el valor 2 para simplificar el cálculo.



● **Figura 1-9.** Representación esquemática del desplazamiento osmótico del agua y de la generación de la presión osmótica. Los compartimentos A y B están separados por una membrana semipermeable (es decir, la membrana es muy permeable al agua, pero es impermeable a los solutos). El compartimento A contiene un soluto, mientras que el B sólo contiene agua destilada. Con el tiempo, el agua se desplaza por ósmosis del compartimento B hacia el A (advertencia: este desplazamiento del agua se debe al gradiente de concentración del agua. Dada la presencia de un soluto en el compartimento A, la concentración de agua en el mismo es menor que en el B y, por esto, el agua atraviesa la membrana semipermeable a favor del gradiente, pasando del compartimento B al A). Esto aumentará la cantidad de líquido en el compartimento A y la reducirá en B. Cuando se alcanza el equilibrio, la presión hidrostática ejercida por la columna de agua (h) interrumpe el desplazamiento de agua de B a A. Esta presión se opone a la presión osmótica ejercida por las partículas de soluto del compartimento A, y su valor es igual a la misma. (Reproducido de Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology, 4.ª ed. San Luis, Mosby, 2006.)

● **Tabla 1-4. Unidades de medida de las sustancias con importancia fisiológica**

Sustancia	Peso atómico/molecular	Equivalentes/mol	Osmoles/mol
Na^+	23,0	1	1
K^+	39,1	1	1
Cl^-	35,4	1	1
HCO_3^-	61,0	1	1
Ca^{++}	40,1	2	1
Fosfato (P_i)	95,0	3	1
NH_4^+	18,0	1	1
NaCl	58,4	2*	2***
$CaCl_2$	111	4**	3
Glucosa	180		1
Urea	60		1

*Un equivalente cada uno de Na^+ y Cl^-.
**El NaCl no se disocia por completo en solución. El valor real en osmoles/mol es 1,88, pero por motivos de simplificación suele emplearse el valor 2.
***El Ca^{++} aporta dos equivalentes, igual que los iones $2Cl^-$.

(ya que la [urea] extracelular > [urea] intracelular). Por el contrario, la membrana de los hematíes carece de transportadores para la glucosa y ésta no consigue penetrar en la célula (es decir, la glucosa es impermeable).

Para poder ejercer una presión osmótica a través de una membrana, la molécula no debe atravesarla. Dado que la membrana de los hematíes es impermeable a la sacarosa, ésta ejercerá una presión osmótica de la misma magnitud pero de sentido opuesto a la que se genera por el contenido de los hematíes (en este caso, 300 mOsm/kg H_2O). Por el contrario, la urea cruza con facilidad la membrana de los hematíes y no puede generar presiones osmóticas para equilibrar la generada por los solutos intracelulares en el hematíe. Por esto, la sacarosa se denomina **osmol eficaz**, mientras que la urea sería **osmol ineficaz**.

Para tener en consideración el efecto de la permeabilidad de la membrana frente a una molécula sobre la presión osmótica, la ecuación 1-7 debe convertirse en:

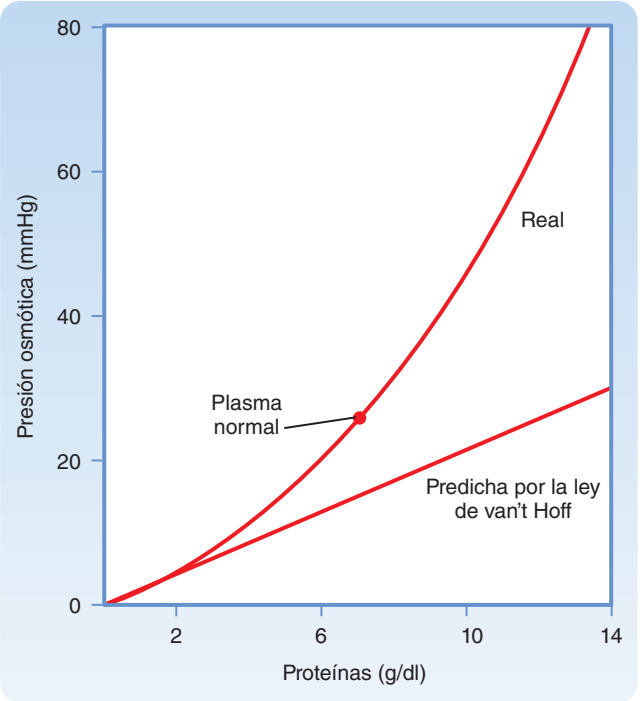
● **Ecuación 1-9**

$$\pi = \sigma(nCRT)$$

donde σ es el **coeficiente de reflexión** o **coeficiente osmótico** y π es una medida de la capacidad relativa de la molécula para atravesar la membrana celular.

En el caso de una molécula capaz de atravesar libremente la membrana celular, como la urea en el ejemplo anterior, σ = 0, por lo que no se ejerce una presión osmótica eficaz (es decir, la urea es un osmol ineficaz para los hematíes). Por el contrario, σ = 1 en el caso de los solu-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 1-10. Relación entre la concentración de proteínas plasmáticas en solución y la presión osmótica (presión oncótica) que generan. La concentración de las proteínas se mide en g/dl. Se indica la concentración de proteínas plasmáticas normal. Obsérvese que la presión real supera a la predicha por la ley de van't Hoff. (Reproducido de Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology, 4.ª ed. San Luis, Mosby, 2006.)

tos que no pueden atravesar la membrana (p. ej., la sacarosa). Se dice entonces que esta sustancia es un osmol eficaz. Muchas sustancias no son completamente capaces ni completamente incapaces de atravesar la membrana de forma absoluta (es decir, $0 < \sigma < 1$) y generan una presión osmótica que sólo será una fracción de la que se podría esperar en función de la concentración de la molécula en la solución.

Presión oncótica

La presión oncótica es la presión osmótica generada por las moléculas de gran tamaño (sobre todo, las proteínas) en una solución. Como se ilustra en la figura 1-10, la magnitud de la presión osmótica generada por una solución de proteínas no cumple la ley de van't Hoff. La causa de esta relación anómala entre la concentración de proteínas y la presión osmótica no se comprende del todo, pero parece depender del tamaño y la forma de la molécula de proteína. Por ejemplo, la correlación con la ley de van't Hoff es más precisa para las proteínas globulares pequeñas que para las grandes.

La presión oncótica generada por las proteínas en el plasma humano tiene un valor normal de unos 26-28 mmHg. Aunque parece que esta presión es baja, si se piensa en términos de la presión osmótica (28 mmHg ≈ 1,4 mOsm/kg H_2O), se comprueba que es una fuerza importante, implicada en el movimiento de líquido a través de los capilares (v. capítulo 17).

APLICACIÓN CLÍNICA

La densidad específica de la orina se mide en algunas situaciones clínicas, y sirve para valorar la capacidad de concentración de la orina en el riñón. La densidad específica de la orina depende de la osmolalidad. Sin embargo, como la densidad específica depende tanto del número de moléculas como de su peso, la relación entre la densidad específica y la osmolalidad no siempre se puede predecir. Por ejemplo, en los pacientes a los que se inyecta un contraste radiológico (peso molecular > 500 g/mol) para realizar estudios de imagen, se puede observar una densidad urinaria elevada (1,040-1,050), aunque la osmolalidad urinaria sea similar a la plasmática (es decir, 300 mOsm/kg H_2O).

Densidad específica

La concentración total de todas las moléculas en una solución se puede medir como densidad específica. La densidad específica se define como el peso de un volumen de solución dividido entre el peso de un volumen igual de agua destilada. Por tanto, la densidad específica del agua destilada será 1. Dado que los líquidos biológicos contienen una serie de moléculas distintas, sus densidades específicas son superiores a 1. Por ejemplo, el plasma humano normal tiene una densidad que oscila entre 1,008 y 1,010.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. La membrana plasmática es una bicapa lipídica constituida por fosfolípidos y colesterol, dentro de la cual están inmersas proteínas de muy distintos tipos. Una de estas proteínas de membrana (las proteínas de transporte de la membrana o transportadores) participan en el transporte selectivo y regulado de las moléculas hacia el interior y el exterior de la célula. Entre los transportadores se incluyen los canales de agua (acuaporinas), los canales iónicos, los transportadores de solutos y los transportadores dependientes del ATP.
2. El desplazamiento de las moléculas a través de la membrana plasmática mediante una serie de canales iónicos por transportadores de solutos está regulado por los gradientes de concentración química y las diferencias de potencial eléctrico (exclusivamente moléculas con carga). El gradiente electroquímico se utiliza para medir esta fuerza rectora. Los transportadores dependientes del ATP utilizan la energía del ATP para transportar las moléculas a través de la membrana y, a menudo, establecen gradientes químicos y eléctricos que permiten el transporte de otras moléculas a través de canales o de transportadores de solutos. El movimiento del agua a través de las acuaporinas está dirigido por una diferencia de presión osmótica a través de la membrana.
3. El transporte a través de la membrana puede clasificarse como pasivo o activo. El transporte pasivo describe el movimiento de las moléculas según se espera

http://booksmedicos.org

en función del gradiente electroquímico para las mismas. El transporte activo se produce en contra de dicho gradiente. Este transporte activo se divide, a su vez, en activo primario y activo secundario. El transporte activo primario es el que se acopla de forma directa con la hidrólisis del ATP (es decir, transportadores dependientes del ATP). El transporte activo secundario se produce con transportadores de solutos acoplados, en el que el movimiento pasivo de una o más moléculas aporta la energía para el transporte activo de otras moléculas (p. ej., el cotransportador de Na^+ y glucosa y el antiportador de Na^+-H^+).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 2

Homeostasia de los líquidos corporales

Para conseguir una función celular normal es preciso que la composición intracelular de iones, moléculas pequeñas, agua, pH y otra serie de sustancias se mantenga dentro de unos límites estrechos. Esto se consigue mediante el transporte de muchas sustancias y agua hacia dentro y fuera de las células con las proteínas transportadoras de la membrana que se han descrito en el capítulo 1. Además, cada día se ingiere alimento y agua y se excretan del organismo los productos de desecho. En un individuo sano, estos procesos tienen lugar sin cambios significativos en el volumen de líquidos corporales ni en su composición. Este mantenimiento del equilibrio en estado estacionario, en el que el volumen y la composición de los líquidos corporales permanece constante aunque se añada y elimine agua y solutos del organismo, refleja en gran medida la función de las células epiteliales. Estas células, que forman la superficie de contacto entre el medio interno del cuerpo y el mundo exterior, mantienen constante el volumen y la composición del líquido que baña las células (**líquido extracelular [LEC]**. A su vez, el LEC ayuda a mantener constante el medio intracelular.

La capacidad del organismo para mantener un volumen y composición constantes del **líquido intracelular (LIC)** y del LEC es un proceso complejo en el que participan todos los sistemas orgánicos del cuerpo. El transporte por las células epiteliales del tubo digestivo, los riñones y los pulmones controla la ingesta y la excreción de numerosas sustancias y del agua. El sistema cardiovascular aporta nutrientes y elimina productos de desecho de las células y los tejidos. Por último, los sistemas nervioso y endocrino consiguen la regulación e integración de estas importantes funciones.

En este capítulo se presenta una introducción al concepto de equilibrio en estado estacionario, se revisa el volumen y la composición normales de los líquidos corporales y se describe cómo las células mantienen su composición y volumen intracelular, como base para estudiar después los sistemas orgánicos. Se incluye una presentación sobre el mecanismo mediante el cual las células generan y mantienen el potencial de membrana, que resulta fundamental para comprender la función de las células excitables (p. ej., neuronas y células musculares). Por último, dado que las células epiteliales son tan importantes para el proceso de regulación del volumen y la composición de los líquidos corporales, también se revisan los principios del transporte de agua y solutos en las células epiteliales.

CONCEPTO DE EQUILIBRIO EN ESTADO ESTACIONARIO

El concepto de equilibrio en estado estacionario se puede comprender imaginando un río en el cual se crea un lago artificial mediante la construcción de un dique. Todos los días, el agua entra al lago procedente de las diversas corrientes y riachuelos que lo alimentan, pero, al mismo tiempo, se pierde agua por las fugas del dique y por la evaporación. Para que el nivel del lago siga siendo constante (es decir, para conseguir el equilibrio en estado estacionario), la velocidad a la que se añade el agua, sea cual sea la fuente, se debe corresponder de forma exacta con la cantidad de agua que se pierde, también por cualquier mecanismo. Como la adición de agua y la pérdida por evaporación no se controlan con facilidad, la única forma de mantener constante el nivel del lago es regular la cantidad que se escapa por las fugas. Para que este sistema funcione, se debe determinar un **«punto límite»**, que indica el nivel que debe mantener el agua del lago. También debe existir alguna forma de medir las desviaciones de este punto límite, como la medida de la profundidad. Por último, también debe existir un mecanismo o **«efector»** que regule la cantidad de agua que sale del lago por las fugas. En este ejemplo, el operador del dique, que controla las fugas, es este efector.

En el organismo también existe un punto límite para todas las sustancias cuya cantidad o concentración debe mantenerse dentro de unos valores muy estrechos, y existen mecanismos para controlar las desviaciones de este punto límite y mecanismos efectores para conseguir mantener dichas cantidades o concentraciones corporales de la sustancia constantes o en equilibrio en estado estacionario.

Siguiendo con la analogía del dique y el lago, analicemos el mantenimiento del equilibrio de agua en estado estacionario en las personas (v. detalles en el capítulo 34). Todos los días se ingieren diversos volúmenes de líquido y se produce agua por el metabolismo celular. Es importante recordar que la cantidad de agua que se añade al organismo cada día no es constante, aunque se puede regular en cierta medida por el mecanismo de la sed. Además, se pierde agua a través del sudor, la respiración y las heces. La cantidad de agua que se pierde por estas vías también experimenta cambios a lo largo del tiempo, según la frecuencia respiratoria, la actividad física, la temperatura ambiental y la presencia o ausencia de diarrea. La única vía de excreción de agua regulada en el cuerpo son los riñones. El organismo mantiene el equilibrio del agua en estado estacionario asegurándose de que la cantidad de agua que se incorpora cada día al mismo es exactamente la misma que la eliminada o excretada.

El cuerpo controla la cantidad de agua que contiene a través de los cambios en la osmolalidad del LEC. Cuando el cuerpo recibe un exceso de agua, la osmolalidad del LEC disminuye. Por el contrario, cuando se pierde demasiada agua, la osmolalidad aumenta. Las células del hipotálamo cerebral controlan los cambios de dicha osmola-

http://booksmedicos.org

lidad del LEC respecto del punto límite que cada persona tiene determinado genéticamente. Cuando se produce una desviación respecto de este punto, se activan unas señales hormonales y neurales (es decir, los efectores). Por ejemplo, cuando aumenta la osmolalidad del LEC, se envían señales neurales a otra región del hipotálamo para estimular la sensación de sed. Al mismo tiempo, se secreta hormona antidiurética (ADH) en la neurohipófisis, que actúa sobre los riñones para reducir la excreción de agua. Por tanto, se aumenta la ingesta de agua al tiempo que se reducen las pérdidas corporales, de forma que la osmolalidad del LEC recupera su valor predeterminado. Cuando la osmolalidad del LEC se reduce, se inhibe la sed y también la secreción de ADH, lo que se traduce en una reducción de la ingesta de agua y un aumento de la excreción renal. Estas acciones, de nuevo, están orientadas a normalizar la osmolalidad del LEC según los valores deseados.

INTRODUCCIÓN SOBRE LOS COMPARTIMENTOS INTRACELULAR Y EXTRACELULAR

Definiciones y volúmenes de los compartimentos de líquido corporales

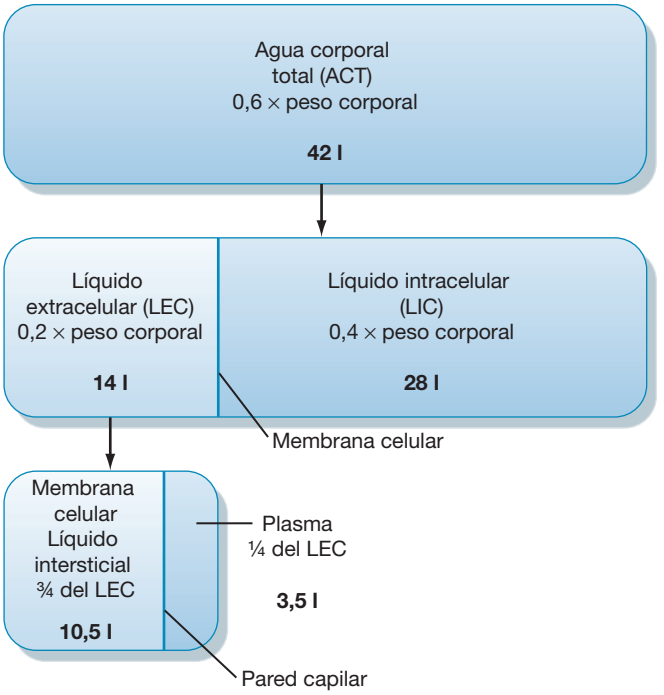
El agua representa aproximadamente el 60% del peso corporal, aunque esta cifra varía según la cantidad de tejido adiposo entre los individuos. Como el contenido en agua del tejido adiposo es inferior al de otros tejidos, el porcentaje del peso corporal total atribuible al agua se reduce cuando hay mucho tejido adiposo. Este porcentaje de peso corporal debido al agua también sufre cambios con la edad. En los recién nacidos corresponde aproximadamente al 7%, pero al año de vida se alcanza el valor del adulto del 60%.

Como se ilustra en la figura 2-1, el **agua corporal total** se distribuye entre dos compartimentos fundamentales, que están separados por la membrana celular*. El compartimento del **líquido intracelular** es el más grande, y contiene dos tercios del agua corporal total. El tercio restante está contenido en el compartimento del **líquido extracelular**. Los volúmenes de agua corporal total, LEC y LIC expresados en porcentaje de peso corporal corresponden a:

$$\text{Agua corporal total} = 0{,}6 \times \text{peso corporal}$$
$$\text{LIC} = 0{,}4 \times \text{peso corporal}$$
$$\text{LEC} = 0{,}2 \times \text{peso corporal}$$

El compartimento del LEC se divide, a su vez, en **líquido intersticial** y **plasma**, que se hallan separados por la pared capilar. El líquido intersticial rodea a las células de diversos tejidos del cuerpo, y representa tres cuartas partes del volumen del LEC. En el LEC se incluye el agua contenida en el interior del hueso y del tejido conjuntivo denso, y también el líquido cefalorraquídeo. El plasma es la cuarta parte del LEC restante. En algunas situaciones patológicas se produce la acumulación de más líquido en el denominado «tercer espacio». Las colecciones de líquido en este tercer espacio son parte del LEC e incluyen, por ejemplo, la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal **(ascitis)** en los hepatópatas.

*Para este y todos los cálculos posteriores, se asume que 1 l de líquido (p. ej., LEC o LIC) tiene una masa de 1 kg. Esto permite convertir las medidas de peso corporal en volumen de líquidos corporales.



● Figura 2-1. Relación entre los volúmenes de los distintos compartimentos de líquido corporal. Los valores que se muestran corresponden a un individuo de 70 kg. (Modificado de Levy MN, Koeppen BM, Stanton NA. Berne & Levy's Principles of Physiology, 4.ª ed., San Luis, Mosby, 2006.)

● Tabla 2-1.
Composición iónica de una célula característica

	Líquido extracelular	Líquido intracelular
Na^+ (mEq/l)	135-147	10-15
K^+ (mEq/l)	3,5-5,0	120-150
Cl^- (mEq/l)	95-105	20-30
HCO_3^- (mEq/l)	22-28	12-16
Ca^{++} (mmol/l)*	2,1-2,8 (total) 1,1-1,4 (ionizado)	$\approx 10^{-7}$ (ionizado)
P_i (mmol/l)*	1,0-1,4 (total)	
	0,5-0,7 (ionizado)	0,5-0,7 (ionizado)

*Ca^{++} y P (H_2PO^-/HPO_4^{-2}) se ligan a las proteínas y otras moléculas orgánicas. Además, dentro de las células se puede secuestrar una gran cantidad de Ca^{++}. En las células hay gran cantidad de P como parte de las moléculas orgánicas (p. ej., ATP).

Composición de los compartimentos de líquido corporales

En la tabla 2-1 se resume la composición del LEC y del LIC para una serie de importantes iones y moléculas. Como se comenta con detalle más adelante, la composición del LIC se mantiene gracias a la acción de varias proteínas de transporte específicas de la membrana. Entre ellas destaca la ATPasa Na^+-K^+, que convierte la energía del ATP en gradientes iónicos y eléctricos, que se pueden emplear para controlar el transporte de otros iones y moléculas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La composición del compartimento plasmático y del líquido intersticial dentro del LEC es similar, dado que sólo se separan por el endotelio capilar, una barrera que resulta permeable a los iones y a las moléculas pequeñas. La principal diferencia entre el líquido intersticial y el plasma es que en este último existen muchas más proteínas. Aunque esta concentración diferencial de las proteínas puede modificar la distribución de cationes y aniones entre estos dos compartimentos según el efecto Gibbs-Donnan (v. detalles más adelante), este efecto es pequeño, y la composición iónica de ambos compartimentos se puede considerar idéntica.

Dada su abundancia en el LEC, el Na^+ (y sus aniones acompañantes, sobre todo Cl^- y HCO_3^-) es el principal determinante de la osmolalidad de este compartimento. En consecuencia, se puede obtener una estimación aproximada de la osmolalidad del LEC sencillamente duplicando la concentración de sodio [Na^+]. Por ejemplo, si se obtiene una muestra de sangre en un paciente y su concentración de Na^+ en el plasma es de 145 mEq/l, la osmolalidad se podrá estimar como:

● Ecuación 2-1

$$\text{Osmolalidad plasmática} = 2\,([Na^+]\ \text{plasmática}) = 290\ \text{mOsm/kg}\ H_2O$$

Dado que el agua se encuentra en equilibrio osmótico a través del endotelio capilar y la membrana plasmática de las células, la determinación de la osmolalidad del plasma también es una estimación de la osmolalidad del LEC y del LIC.

Intercambio de líquidos entre el LIC y LEC

El agua se desplaza con libertad, y a menudo rápidamente, entre los distintos compartimentos líquidos corporales. Dos fuerzas determinan este desplazamiento: la presión hidrostática y la presión osmótica. La presión hidrostática derivada del bombeo del corazón (y el efecto de la gravedad sobre la columna de sangre dentro del vaso) y la presión osmótica que ejercen las proteínas plasmáticas (presión oncótica) son determinantes importantes del desplazamiento del líquido a través de la pared capilar (v. capítulo 17). Por el contrario, como no existen gradientes de presión hidrostática a través de las membranas celulares, sólo las diferencias en la presión osmótica entre el LIC y el LEC determinan la salida y entrada de líquido en las células.

Las diferencias de presión osmótica entre el LEC y el LIC son responsables del desplazamiento del líquido entre estos compartimentos. Dado que la membrana plasmática de las células contiene canales para el agua (acuaporinas), el agua puede atravesarla con facilidad. Por tanto, un cambio en la osmolalidad del LEC o del LIC determina un rápido movimiento de agua entre estos compartimentos (en minutos). Por tanto, salvo algunos cambios transitorios, los compartimentos de LIC y LEC se encuentran en equilibrio osmótico.

A diferencia de lo que sucede con el agua, el desplazamiento de iones entre las membranas celulares es más variable de una célula a otra, y depende de la presencia de proteínas transportadoras específicas en la membrana (v. más adelante). En consecuencia, como primera aproxima-

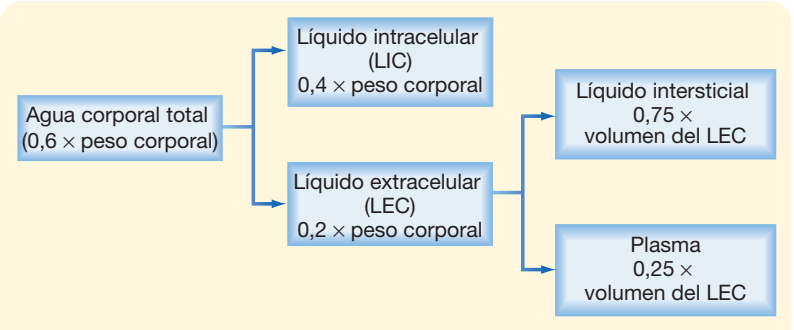
APLICACIÓN CLÍNICA

En las situaciones clínicas, la forma más precisa de estimar la osmolalidad del plasma y, por tanto, la del LEC y el LIC, es teniendo en consideración los moles que aportan la glucosa y la urea, porque son los dos solutos más abundantes del LEC (los demás componentes sólo añaden unos pocos miliosmoles más). Según esto, será posible calcular la osmolalidad plasmática como:

$$\text{Osmolalidad plasmática} = 2\left([Na^+]\ \text{plasmática}\right) + \frac{[\text{glucosa}]}{18} + \frac{[\text{urea}]}{2{,}8}$$

Las concentraciones de glucosa y urea se expresan en mg/dl (dividiendo entre 18 en el caso de la glucosa, y entre 2,8 para la urea* se pueden convertir las unidades en mg/dl en mmol/l y esto determina que la unidad final sea mOsm/kg H_2O). Esta estimación de la osmolalidad plasmática tiene especial utilidad cuando se trata de un paciente con un aumento de la glucemia plasmática por una diabetes mellitus y en pacientes con insuficiencia renal crónica, que tienen aumentada la concentración de la urea plasmática.

*La concentración de la urea plasmática se mide como nitrógeno en la molécula de urea o nitrógeno ureico en sangre (BUN).



● Figura 2-2. Principios del análisis de los desplazamientos de líquido entre el LEC y el LIC.

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

Las intervenciones neuroquirúrgicas y los accidentes cerebrovasculares (ictus) suelen determinar la acumulación de líquido intersticial en el encéfalo (edema) con tumefacción de las neuronas. Dado que el encéfalo está encerrado dentro del cráneo, el edema puede aumentar la presión intracraneal y alterar así la función neuronal, provocando el coma y la muerte. La barrera hematoencefálica, que separa el líquido cefalorraquídeo y el líquido intersticial cerebral de la sangre, es totalmente permeable al agua, pero no a la mayoría de las demás sustancias. En consecuencia, es posible eliminar el exceso de líquido del tejido cerebral generando un gradiente osmótico a través de la barrera hematoencefálica. Para ello, se puede emplear manitol. El manitol es un azúcar (peso molecular: 182 g/mol) que no atraviesa la barrera hematoencefálica ni las membranas de las células (neuronas y otras células del cuerpo). Por ello, el manitol es un osmol eficaz, y su infusión intravenosa permite el desplazamiento de líquido del tejido cerebral por ósmosis.

ción se puede analizar el intercambio de líquido entre el LEC y el LIC asumiendo que no se producen desplazamientos apreciables de iones entre ambos compartimentos.

La figura 2-2 muestra una aproximación útil para comprender el movimiento de los líquidos entre el LIC y el LEC. Para entender esta aproximación, plantéese lo que sucede cuando se añaden soluciones que contienen cantidades variables de NaCl al LEC*.

Ejemplo 1: adición al LEC de NaCl isotónico

La adición de una solución de NaCl isotónica (infusión intravenosa de NaCl al 0,9%, con una osmolalidad aproximada de 290 mOsm/kg H_2O)** al LEC aumenta el volumen de este compartimento en la misma magnitud que el volumen administrado. Como este líquido tiene la misma osmolalidad del LEC y del LIC, no se produce ninguna fuerza que estimule el desplazamiento de líquido entre los compartimentos, de forma que el volumen del LIC no sufrirá cambios. Aunque el Na^+ puede atravesar la membrana celular, queda limitado de forma eficaz dentro del LEC gracias a la actividad de la ATPasa Na^+-K^+, que aparece en la membrana de todas las células. Por tanto, no se produce un desplazamiento neto de NaCl infundido hacia el interior de las células.

Ejemplo 2: adición al LEC de NaCl hipotónico

La adición de una solución de NaCl hipotónica al LEC (p. ej., una infusión intravenosa de NaCl al 0,45% con una osmolalidad aproximada de 145 mOsm/kg H_2O) reduce la osmolalidad de este compartimento líquido y permite el desplazamiento de agua al interior del LIC. Tras la equilibración osmótica, la osmolilidad del LIC y del LEC será igual, pero menor que antes de la infusión, y el volumen de cada compartimento será mayor. El aumento del volumen del LEC será mayor que el del LIC.

*Los líquidos suelen administrarse por vía intravenosa. Cuando se realiza la infusión de electrólitos por esta vía, se produce un equilibrio rápido (en minutos) entre el plasma y el líquido intersticial, por la elevada permeabilidad de la pared capilar al agua y a los electrólitos. Por tanto, estos líquidos se añaden básicamente a todo el LEC.

**Una solución de NaCl al 0,9% (0,9 g de NaCl/100 ml) contiene 154 mmol/l de NaCl. Dado que el NaCl no se disocia por completo en solución (1,88 Osm/mol), la osmolalidad de esta solución será de 290 mOsm/kg H_2O, muy similar a la normal del LEC.

APLICACIÓN CLÍNICA

Es frecuente encontrar en la práctica diaria alteraciones hidroelectrolíticas (p. ej., pacientes con vómitos, diarrea o ambas cosas). En la mayoría de los casos estos trastornos son autolimitados y la corrección se produce sin necesidad de intervención. Sin embargo, cuando el proceso es más grave o prolongado puede ser necesario el tratamiento de reposición de los líquidos. Este tratamiento puede realizarse por vía oral, con soluciones especiales de electrólitos, o administrando líquidos intravenosos.

Existen soluciones intravenosas con muchas composiciones. El tipo de líquido que se administra a cada enfermo está condicionado por sus necesidades. Por ejemplo, si se necesita aumentar el volumen vascular del paciente, se debe elegir una solución que contenga sustancias que no atraviesen con facilidad la pared del capilar (p. ej., soluciones de proteínas o dextrano al 5%). La presión oncótica generada por las moléculas de albúmina retiene los líquidos en el compartimento vascular, aumentando así su volumen. La expansión del LEC suele conseguirse utilizando soluciones de salino isotónico (p. ej., NaCl al 0,9% o Ringer lactato). Como ya se ha comentado anteriormente, la administración de una solución de NaCl isotónico no genera un gradiente de presión osmótica a través de la membrana plasmática de las células, de forma que todo el volumen de solución infundido se queda en el LEC. Los enfermos cuyos líquidos corporales son hiperosmóticos necesitan soluciones hipotónicas. Entre ellas destaca el NaCl hipotónico (p. ej., NaCl al 0,45% o dextrosa al 5% en agua, llamado glucosado al 5%). La administración de glucosado al 5% equivalente a la infusión de agua destilada por la dextrosa se metaboliza a dióxido de carbono y agua. La administración de estos líquidos aumenta el volumen tanto del LIC como del LEC. Por último, los pacientes con líquidos corporales hipotónicos necesitan soluciones hipertónicas, que corresponden clásicamente a las que contienen NaCl (p. ej., NaCl al 3% o al 5%). Estas soluciones expanden el volumen del LEC, pero reducen el del LIC. Pueden añadir otros elementos, como electrólitos (p. ej., K^+) o fármacos, a las soluciones intravenosas para adaptar el tratamiento a las necesidades de líquidos, electrólitos y metabólicas de cada caso.

Ejemplo 3: adición al LEC de NaCl hipertónico

La adición de una solución de NaCl hipertónica al LEC (p. ej., infusión intravenosa de NaCl al 3% con una osmolalidad aproximada de 1.000 mOsm/kg H_2O) aumenta la osmolalidad de este compartimento y permite que el agua salga de las células. Tras la equilibración osmótica, la osmolalidad del LEC y del LEC será igual, pero mayor que antes de la infusión. El volumen del LEC estará aumentado y el del LIC disminuirá.

MANTENIMIENTO DE LA HOMEOSTASIA CELULAR

La función celular normal exige un control estrecho de la composición del LIC. Por ejemplo, la actividad de algunas

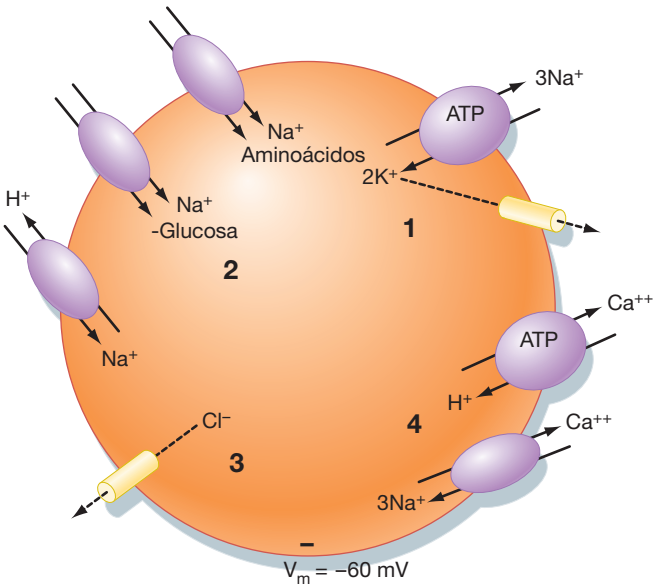
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

enzimas depende del pH, por lo que se debe regular el pH intracelular. La composición iónica intracelular se mantiene dentro de unos valores estrechos, lo cual es necesario para establecer un potencial de membrana, una propiedad celular especialmente importante para la función normal de las células excitables (p. ej., células musculares y neuronas) y para la transmisión de señales intracelulares (p. ej., [Ca^{++}] intracelular; v. capítulo. 3). Por último, se debe mantener el volumen de las células, porque una retracción o hinchamiento de las mismas puede ser origen de daños celulares o de la muerte de las mismas. La regulación de la composición intracelular y del volumen se consigue gracias a la actividad de una serie de transportadores específicos en la membrana plasmática de las células. En esta sección se revisan los mecanismos que permiten a las células mantener su ambiente iónico intracelular y el potencial de membrana y controlar su volumen.

Composición iónica de las células

La composición iónica intracelular varía de un tejido a otro. Por ejemplo, la composición intracelular de las neuronas es distinta de la que se observa en las células musculares, y éstas a su vez son distintas de la existente en las células sanguíneas. A pesar de ello, existen unos patrones similares, que se recogen en la tabla 2-1. Cuando se compara con el LEC, el LIC se caracteriza por una [Na^+] baja y una [K^+] alta. Este fenómeno es consecuencia de la actividad de la ATPasa Na^+-K^+, que se encarga de sacar tres iones Na^+ de la célula e introducir dos iones K^+ por cada molécula de ATP hidrolizada. Como se comentará más adelante, la actividad de esta ATPasa Na^+-K^+ es importante para establecer los gradientes de Na^+ y K^+ celular, pero también influye de forma indirecta en la determinación de los gradientes celulares de otros muchos iones y moléculas. Dado que la ATPasa Na^+-K^+ saca tres cationes de la célula e introduce dos cationes a cambio, será electrogénica y contribuirá al establecimiento del voltaje de la membrana (interior de la célula negativo). Sin embargo, esta ATPasa sólo contribuye en unos pocos milivoltios al potencial de la membrana. Más importante es la fuga de K^+ de la célula a través de unos canales selectivos para este compuesto, que es el principal factor determinante del voltaje de la membrana (v. más adelante). Por tanto, la ATPasa Na^+-K^+ convierte la energía de ATP en gradientes iónicos (para Na^+ y K^+) y en un gradiente de voltaje (es decir, potencial de membrana) como consecuencia de la salida de K^+ de la célula, regulada por su gradiente de concentración a través de la membrana ($[K^+]_i > [K^+]_o$).

Los gradientes iónico y eléctrico generados por la ATPasa Na^+-K^+ se emplean para dirigir el transporte de otros iones y moléculas hacia dentro o hacia fuera de la célula (fig. 2-3). Por ejemplo, según se describe en el capítulo 1, una serie de transportadores de solutos acoplan el transporte de Na^+ con el de otros iones o moléculas. Los cotransportadores de Na^+-glucosa y Na^+-aminoácidos utilizan la energía del gradiente electroquímico del Na^+ orientado a introducir Na^+ en la célula para conseguir, de forma secundaria activa, la captación de glucosa y aminoácidos por la célula. Del mismo modo, el gradiente de Na^+ dirigido hacia el interior permite la salida activa secundaria de H^+ de la célula, contribuyendo de este modo a mantener el pH intracelular. El transportador en sentido inverso 3Na^+-1Ca^{++} y la ATPasa de Ca^{++} de la membrana hace salir Ca^{++} de la célula, contribuyendo de este modo a mantener una baja [Ca^{++}] intracelular*. Por último, el voltaje de la membrana permite la salida de Cl^- de la célula a través de unos canales selectivos para el mismo, lo que reduce la concentración intracelular por debajo de la del LEC.



● Figura 2-3. Modelo celular que muestra cómo se establecen los gradientes celulares y el potencial de membrana (Vm). 1) la ATPasa Na^+-K^+ reduce la [Na^+] intracelular y aumenta la [K^+] intracelular. Parte del K^+ sale de la célula a través de unos canales selectivos para él y genera el Vm (interior de la célula negativo); 2) la energía del gradiente electroquímico del Na^+ regula el transporte de otros iones y moléculas mediante el uso de diversos transportadores de solutos; 3) el Vm saca el Cl^- de la célula mediante canales selectivos para este compuesto, y 4) la ATPasa Ca^{++}-H^+ y el sistema de transporte inverso 3Na^+-1Ca^{++} mantienen la baja [Ca^{++}] intracelular.

Potencial de membrana

Como se describió anteriormente, la ATPasa Na^+-K^+ y los canales selectivos para el K^+ de la membrana plasmática son importantes determinantes del potencial de membrana de la célula (V_m). En todas las células del cuerpo, el potencial de membrana en reposo se orienta de forma que el interior de la célula es negativo a nivel eléctrico respecto del LEC. Sin embargo, la magnitud del Vm puede mostrar amplias variaciones.

Para comprender cuáles son los factores que determinan la magnitud del Vm es importante saber que cualquier transportador que transfiere una carga a través de la membrana puede influir sobre V_m. Se dice que estos transportadores son **electrogénicos**. Como cabía esperar, la contribución de los distintos transportadores electrogénicos a V_m varía de una célula a otra. Por ejemplo, la ATPasa Na^+-K^+ transfiere una carga neta positiva a través de la membrana. Sin embargo, la contribución directa de esta ATPasa al V_m de la mayor parte de las células es, como máximo, de unos pocos milivoltios. De modo similar, la contribución de otros transportadores electrogénicos,

*En las células musculares en las que la contracción se regula por la [Ca^{++}] intracelular, se consigue mantener una [Ca^{++}] intracelular baja en estado relajado por la acción del sistema de transporte inverso de 3Na^+-1Ca^{++} y de la ATPasa de Ca^{++} de la membrana, pero también interviene una ATPasa de Ca^{++} localizada en el retículo endoplásmico rugoso (v. capítulos 12-14). Para simplificar el tema, la ATPasa de Ca^{++} se denomina ATPasa Ca^+-H^+.

http://booksmedicos.org

como el transportador en sentido inverso $3Na^+$-$1Ca^{++}$ y el cotransportador Na^+-glucosa, también es mínima. Los principales determinantes del V_m son los canales iónicos. El tipo (selectividad), número y actividad (apertura) de estos canales determina la magnitud de V_m. Como se describe en el capítulo 5, los cambios rápidos en la actividad de los canales iónicos son la base del potencial de acción en las neuronas y en otras células excitables, como el músculo esquelético y el cardíaco (v. capítulos 12 y 13).

Conforme los iones atraviesan la membrana a través de un canal, generan una corriente. Como se comentó en el capítulo 1, esta corriente se puede medir, incluso en un solo canal. Por acuerdo, la corriente generada por el desplazamiento de cationes al interior celular o por la salida de iones de la célula se define como una corriente negativa, mientras que la salida de cationes o la entrada de aniones a la célula es la corriente positiva. También por acuerdo, la magnitud de V_m se expresa en relación con el exterior de la célula. Por tanto, cuando se dice que la célula tiene un V_m de –80 mV, el interior de la célula será negativo a nivel eléctrico en relación con el exterior.

La corriente generada por los iones que se desplazan a través de un canal depende de la fuerza que los mueve y de la conductancia del propio canal. Como se ha descrito en el capítulo 1, la fuerza de desplazamiento está determinada por el gradiente de concentración de ese ión a través de la membrana y calculado con la ecuación de Nernst (Ei) y de V_m.

● Ecuación 2-2

$$\text{Fuerza de desplazamiento} = V_m - E_i$$

Por tanto, según la **ley de Ohm**, la corriente de iones a través de un canal (I_i) se determinará de la siguiente forma:

● Ecuación 2-3

$$I_i = (V_m - E_i) \times g_i$$

donde g_i es la conductancia del canal. Para una célula, la conductancia de la membrana para un ión determinado (g_i) está condicionada por el número de canales iónicos en la membrana y por el tiempo durante el cual cada uno se encuentra abierto.

Como se ilustra en la figura 2-4, V_m es el voltaje con el cual no se produce ningún flujo de entrada o salida neto de iones en la célula. Por tanto, para una célula que tenga canales iónicos selectivos para Na^+, K^+ y Cl^-:

● Ecuación 2-4

$$I_{Na^+} + I_{K^+} + I_{Cl^-} = 0$$

o bien:

● Ecuación 2-5

$$[(V_m - E_{Na^+}) \times G_{Na^+}] + [(V_m - E_{K^+}) \times G_{K^+}] + [(V_m - E_{Cl^-}) \times G_{Cl^-}] = 0$$

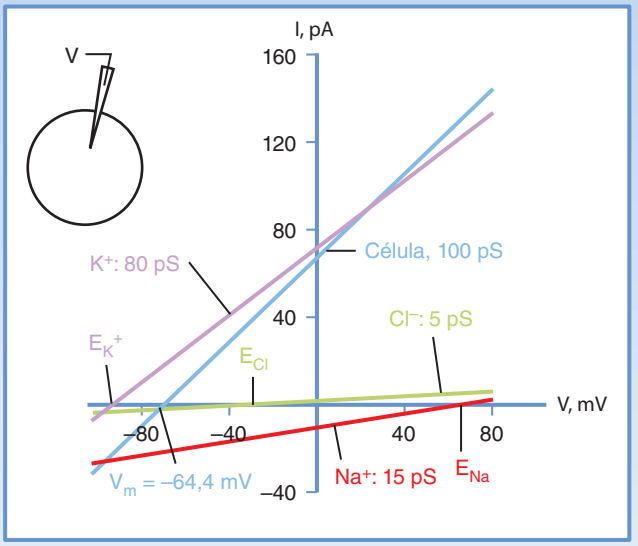
en la que, despejando V_m:

● Ecuación 2-6

$$V_m = E_{Na^+}\frac{G_{Na}}{\Sigma G} + E_{K^+}\frac{G_K}{\Sigma G} + E_{Cl^-}\frac{G_{Cl}}{\Sigma G}$$

donde $\Sigma G = G_{Na^+} + G_{K^+} + G_{Cl^-}$

El análisis de la ecuación 2-6, que suele denominarse **ecuación de conductancia,** muestra que V_m se parece al potencial de Nernst para el ión para el cual la conductancia de la membrana es máxima. En la figura 2-4, el 80% de la conductancia de la membrana se debe al K^+; en consecuencia, V_m será parecido al potencial de Nernst para el K^+ (E_{K^+}). En la mayoría de las células en reposo la membrana presenta una elevada conductancia para K^+ y V_m se parece a E_{K^+}. Además, V_m está muy condicionado por la magnitud de E_{K^+},



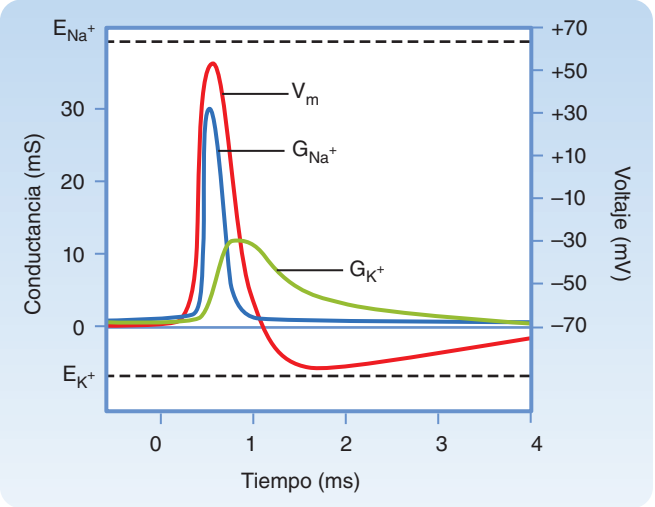
	[] intracelular en mEq/l	[] extracelular en mEq/l	Potencial Ei de Nernst en mV
Na^+	12	145	66,6
K^+	120	4	–90,8
Cl^-	30	105	–33,5

● Figura 2-4. Relación corriente-voltaje en una célula teórica que contuviera canales selectivos para Na^+, K^+ y Cl^-. Se muestra la relación entre corriente y voltaje para cada ión, además de la relación para toda la célula. Dado que el 80% de la conductancia celular se debe al K^+, el voltaje de reposo de la membrana (Vm) de –64,6 mV se parece al potencial de equilibrio de Nernst para el K^+.

APLICACIÓN CLÍNICA

Los cambios de la $[K^+]$ extracelular pueden tener importantes efectos sobre las células excitables, sobre todo en el corazón. La reducción de la $[K^+]$ extracelular **(hipopotasemia)** hiperpolariza el V_m de los miocitos cardíacos y, al hacerlo, dificulta la aparición de un potencial de acción, porque sería precisa una corriente de despolarización más intensa para llegar al umbral (v. capítulo 16). Si es grave, la hipopotasemia puede provocar arritmias cardíacas y, al final, el corazón deja de contraerse **(asistolia).** El incremento de la $[K^+]$ extracelular **(hiperpotasemia)** puede resultar igualmente negativo para la función cardíaca. En la hiperpotasemia, la V_m se despolariza, lo que facilita la aparición de un potencial de acción. Sin embargo, al progresar la despolarización de V_m, los canales del Na^+ se inactivan. La apertura de estos canales es responsable de comenzar el potencial de acción, y cuando esto sucede se desarrollan arritmias y el corazón deja de contraerse, igual que sucede en la hipopotasemia.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 2-5.** Potencial de acción nervioso que muestra los cambios en la conductancia al Na^+ (G_{Na^+}) y al K^+ (G_{K^+}) y el potencial de membrana (V_m). En reposo, la membrana muestra una alta conductancia para el K^+ y V_m se parece al potencial de equilibrio de Nernst para el K^+ (E_{K^+}). Cuando se inicia el potencial de acción se produce un gran aumento de la conductancia para el Na^+ en la membrana, y V_m se aproxima al potencial de Nernst para el Na^+ (E_{Na^+}). Este aumento de la conductancia para el Na^+ es transitorio y después la conductancia para el K^+ aumenta por encima de los valores previos al potencial de acción. Esto supone la hiperpolarización de las células, porque V_m se aproxima al E_{K^+}. Conforme se normaliza la conductancia para el potasio, V_m recupera su valor basal de –70 mV (Modificado de Levy MN, Koeppen BM, Stanton NA. Berne & Levy's Principles of Physiology, 4.ª ed., San Luis, Mosby, 2006.)

que, a su vez, depende de los cambios en la $[K^+]$ del LEC. Por ejemplo, si la $[K^+]$ intracelular es de 120 mEq/l y la extracelular es de 4 mEq/l, el valor de E_{K^+} será de –90,8 mV. Sin embargo, si se aumenta la $[K^+]$ intracelular hasta 7 mEq/l, este valor pasará a ser de –79,9 mV. Este cambio de E_{K^+} **despolarizaría** V_m (es decir, V_m sería menos negativo). Por el contraro, si $[K^+]$ extracelular se reduce hasta 2 mEq/l, el valor de E_{K^+} pasaría a ser de –109,4 mV, y V_m se **hiperpolarizaría** (es decir, V_m sería más negativo).

La ecuación 2-6 define también los límites del potencial de membrana. Si se analiza de nuevo el ejemplo de la figura 2-4, resulta evidente que V_m no puede ser más negativo que E_{K^+} (-90,8 mV), como sucedería si la membrana sólo condujera potasio. Por el contrario, V_m no podría ser más positivo que E_{Na^+} (66,6 mV), situación que se produciría si la membrana sólo condujera sodio. La dependencia de V_m de la conductancia de la membrana para iones específicos es la base para la generación de potenciales de acción en las células excitables (fig. 2-5). En todas las células excitables la membrana en reposo conduce principalmente K^+ y por esto V_m se parece a E_{K^+}. Cuando se inicia el potencial de acción, se abren los canales para el Na^+ y la membrana empieza a conducir principalmente Na^+. En consecuencia, V_m se empieza a parecer a E_{Na^+}. La generación de potenciales de acción se analiza de forma más detallada en el capítulo 5.

Regulación del volumen celular

Como se ha comentado anteriormente, los cambios en el volumen celular pueden ser causa de lesiones y muerte celular. En consecuencia, las células han desarrollado mecanismos de regulación de su volumen. La mayoría son muy permeables al agua por la presencia de acuaporinas en las membranas plasmáticas. Como se comentó en el capítulo 1, los gradientes de presión osmótica generados en la membrana plasmática por los osmoles eficaces determinan que el agua entre o salga de la célula, y esto se traduce en cambios del volumen celular. Por ello, las células se hinchan cuando se encuentran en una solución hipotónica, y se retraen en una hipertónica (v. más

A NIVEL CELULAR

Para que se establezca un V_m se tienen que separar las cargas a los lados de la membrana plasmática. Sin embargo, el número de iones que deben atravesar la membrana es una fracción diminuta de todos los iones de la célula. Por ejemplo, considérese una célula esférica con un diámetro de 20 micras y un V_m de –80 mV. Además, supongamos que este valor de V_m es consecuencia de la difusión del K^+ al exterior de la célula, y que la $[K^+]$ intracelular fuera 120 mEq/l. Es posible calcular la cantidad de K^+ que debería abandonar la célula mediante difusión para generar un V_m de –80 mV de la siguiente forma:

En primer lugar, se debe calcular la separación de cargas a través de la membrana, lo que se consigue sabiendo que la membrana plasmática se comporta a nivel eléctrico como un capacitador, cuya capacitancia (C) es aproximadamente de 1 microfaradio/cm^2 (1 $\mu F/cm^2$) y:

$$C = Q/V_m$$

donde Q es la carga, que se mide en culombios. Dado que la superficie de la célula es $4\pi r2$ o $1{,}26 \times 10^{-5}$ cm^2, la capacitancia de la célula será:

$$1 \times 10^{-6}\,F/cm^2 \times 1{,}26 \times 10^{-5} cm^2 = 1{,}26 \times 10^{-11}\,F$$

Por tanto, la separación de las cargas a través de la membrana se podrá estimar como:

$$Q = C \times V_m = 1{,}26 \times 10^{-11}\,F \times 0{,}08 \text{ voltios}$$
$$= 1{,}01 \times 10^{-12} \text{ culombios}$$

Dado que 1 mol de K^+ contiene 96.480 culombios, la cantidad de K^+ que tendría que difundir a través de la membrana para generar un V_m de -80 mV sería:

$$\frac{1{,}01 \times 10^{-12}}{96{,}480 \text{ culombios/mol}} = 1{,}05 \times 10^{-17} \text{ moles de } K^+$$

Con un volumen celular de $4{,}19 \times 10^{-12}$ l (volumen = $4\pi r^3/3$) y una $[K^+]$ intracelular de 120 mEq/l, la $[K^+]$ intracelular total será:

$$4{,}19 \times 10^{-12} \times 0{,}12 \text{ mol/l} = 5{,}03 \times 10^{-13} \text{ moles}$$

Por tanto, la difusión de $1{,}05 \times 10^{-17}$ moles de potasio fuera de la célula supone sólo un cambio del 0,002% en la concentración intracelular de potasio, dado que:

$$\frac{1{,}05 \times 10^{-17} \text{ moles}}{5{,}03 \times 10^{-13} \text{ moles}} \approx 0{,}002\%$$

En consecuencia, la composición intracelular de la célula no se modifica de forma apreciable por la difusión de potasio fuera de la célula.

http://booksmedicos.org

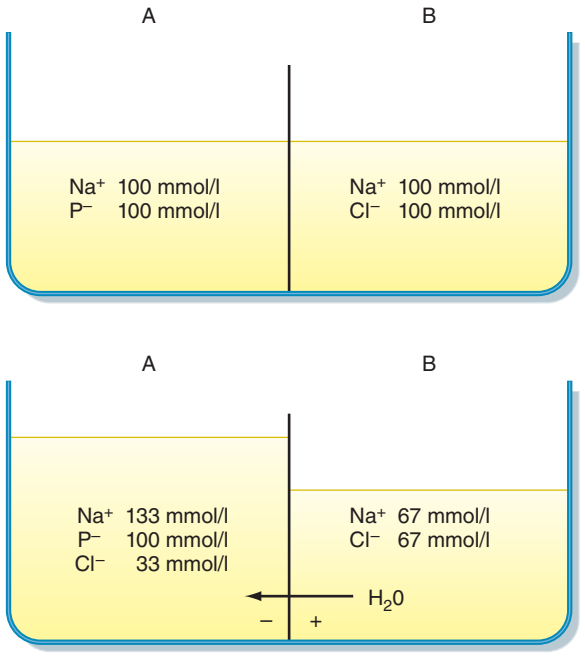
adelante). Sin embargo, cuando se pone la célula en una solución isotónica, el mantenimiento de su volumen es un proceso activo en el que se consume ATP y está implicada de forma específica la ATPasa Na^+-K^+.

Regulación isotónica del volumen celular

La importancia de la ATPasa Na^+-K^+ en la regulación isotónica del volumen celular se puede apreciar por la observación de que los hematíes se edematizan cuando se congelan (se reduce la síntesis de ATP) o cuando se inhibe la ATPasa Na^+-K^+ por los glucósidos cardíacos (p. ej., ouabaina). La necesidad de consumir energía para mantener el volumen celular en una solución isotónica es consecuencia del efecto de las proteínas intracelulares sobre la distribución de los iones a través de la membrana plasmática, según el denominado efecto **Gibbs-Donnan** (fig. 2-6).

El efecto Gibbs-Donnan se produce cuando una membrana que separa dos soluciones es permeable a algunas de las moléculas en la solución, pero no a todas. Como se ha comentado, este efecto explica las pequeñas diferencias en la composición iónica del plasma y el líquido intersticial. En este caso, el endotelio capilar es la membrana, y las proteínas plasmáticas son las moléculas cuya permeabilidad a través del capilar está limitada. En las células, la membrana es la plasmática y las moléculas impermeables son las proteínas intracelulares y las moléculas orgánicas.

Como se muestra en la figura 2-6, la presencia de moléculas impermeables en un compartimento (p. ej., proteínas) determina que con el tiempo se acumulen las moléculas y los iones permeables en el mismo compartimento,



● **Figura 2-6.** Efecto Gibbs-Donnan. *Imagen superior:* dos soluciones están separadas por una membrana permeable al Na^+, Cl^- y H_2O, pero no a las proteínas (P^-). La osmolalidad de la solución A es idéntica a la de B. *Imagen inferior***:** el Cl^- difunde de una solución B a otra A siguiendo el gradiente de concentración. Esto determina que la solución A se vuelva negativa a nivel eléctrico respecto de la B. Este voltaje de membrana es responsable ahora de la difusión de Na^+ desde la solución B a la A. La acumulación de más Na^+ y Cl^- en la solución A aumenta su osmolalidad y condiciona el flujo de agua de B hacia A.

lo que aumenta el número de partículas activas a nivel osmótico en el compartimento que contiene los aniones impermeables, de forma que aumenta la presión osmótica y se produce la entrada de agua al compartimento. En las células, el efecto Gibbs-Donnan aumenta el número de moléculas con actividad osmótica en el interior celular y se produce edema celular. Sin embargo, este efecto es contrarrestado en la célula por la actividad de la ATPasa Na^+-K^+, que se encarga de sacar de forma activa cationes (se sacan tres iones Na^+ al tiempo que se introducen en la célula dos iones K^+). Además, el gradiente de K^+ establecido por la ATPasa Na^+-K^+ permite el desarrollo del V_m (interior de la célula negativo), lo que a su vez extrae Cl^- de la célula. Por tanto, mediante la actividad de la ATPasa Na^+-K^+, se reduce el número de partículas con actividad osmótica dentro de la célula respecto al que se observaría como consecuencia del efecto Gibbs-Donnan y el volumen celular se mantiene en las soluciones isotónicas.

Regulación no isotónica del volumen celular

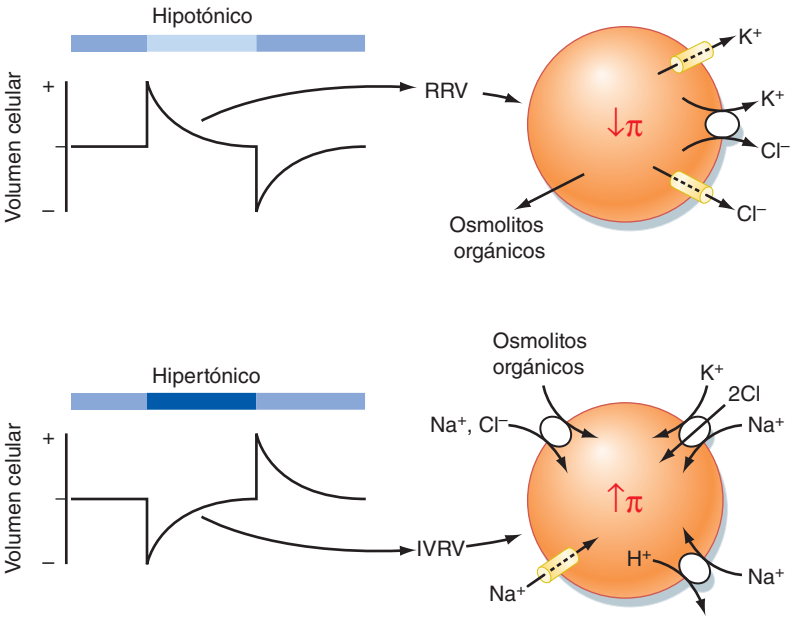
La mayor parte de las células del organismo están bañadas en un LEC isotónico, cuya composición está regulada de forma estrecha. Sin embargo, determinadas regiones corporales no son isotónicas (p. ej., la médula renal), y cuando se producen alteraciones del equilibrio hídrico, el LEC puede volverse hipertónico o hipotónico. Cuando esto sucede, las células se hincharán o retraerán. Cuando se produce edema o retracción celular, pueden aparecer lesiones y la célula puede morir, y por esto muchas células cuentan con mecanismos que limitan la intensidad de los cambios del volumen celular. Estos mecanismos tienen especial importancia para las neuronas, ya que si se hincharan dentro del espacio limitado del cráneo se podrían producir graves lesiones neurológicas.

En general, cuando una célula se expone a un volumen de LEC no isotónico se activan respuestas reguladoras en segundos o minutos, que tratan de recuperar el volumen celular (fig. 2-7). En el caso del edema celular, la respuesta de **reducción reguladora del volumen (RRV)** sacará las partículas con actividad osmótica (osmolitos) de la célula, reduciendo de este modo la presión osmótica intracelular y

APLICACIÓN CLÍNICA

El LEC de los individuos con trastornos del equilibrio hídrico puede ser hipotónico (equilibrio positivo de agua) o hipertónico (equilibrio negativo). Cuando se produce un equilibrio positivo de agua a largo plazo, por ejemplo, en pacientes con una secreción inadecuada de ADN (v. capítulo 34), las neuronas y las células gliales del cerebro reducen los osmolitos intracelulares para reducir el edema celular. Si se corrige demasiado rápido este desequilibrio hídrico, la presencia de menos osmolitos dentro de las neuronas y las células gliales condiciona una retracción y lesión de estas células. Las lesiones de las células gliales responsables de la síntesis de la mielina en el cerebro producirán una desmielinización. Esta respuesta desmielinizante, denominada síndrome de desmielinización osmótica, puede afectar a la sustancia blanca del encéfalo a cualquier nivel, aunque es más frecuente en la protuberancia. Por tanto, la corrección de los trastornos del equilibrio hídrico debe hacerse lentamente para evitar las complicaciones neurológicas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 2-7.** Regulación del volumen de las células en medios hipotónicos e hipertónicos. *Imagen superior*: cuando las células se exponen a un medio hipotónico, se llenan de agua y después sufren una reducción reguladora del volumen (RRV). La RRV implica la pérdida de KCl y osmolitos orgánicos de la célula. La reducción de KCl celular y osmolitos orgánicos reduce la presión osmótica intracelular, la célula pierde agua y recupera casi su volumen original. *Imagen inferior*: cuando las células se exponen a un medio hipertónico, se retraen y sufren un incremento regulador de volumen (IRV). Durante este IRV se produce la entrada de KCl y osmolitos orgánicos en la célula. La ATPasa Na^+-K^+ (no se representa) intercambia Na^+ por K^+, de forma que aumenta el contenido de KCl de la célula. Este aumento de KCl y osmolitos orgánicos dentro de la célula aumenta la presión osmótica intracelular e introduce agua en la célula, que recupera casi su volumen original.

recuperando el volumen celular normal. Por el contrario, cuando la célula se retrae, se produce una respuesta de **incremento regulador del volumen (IRV)**, que introduce osmolitos en la célula, aumentando la presión osmótica intracelular y recuperando el volumen celular normal. Estos osmolitos incluyen iones y moléculas orgánicas, como polioles (sorbitol y mioinositol), metilaminas (glicerofosforilcolina y betaína) y algunos aminoácidos (taurina, glutamato y β-alanina). Si se expone a un LEC no isotónico durante un período amplio de tiempo, la célula modificará las concentraciones intracelulares de los osmolitos orgánicos a través de procesos metabólicos.

La respuesta de IRV se traduce en la rápida captación de NaCl y de otra serie de osmolitos orgánicos. Cuando se produce la retracción de la célula, se activa un sistema de transporte en sentido inverso de Na^+-H^+ (NHE-1), el cotransportador $1Na^+$, $1K^+$, $2Cl^-$ (NKCC1) y una serie de canales selectivos para cationes, que se encargan de introducir juntos NaCl a la célula. Después, la ATPasa Na^+-K^+ saca el Na^+ y lo intercambia por K^+, de forma que al final aumenta la concentración de KCl en la célula. El edema celular también activa varios transportadores de osmolitos orgánicos, entre los que se incluyen los sistemas de cotransporte $3Na^+$,$1Cl^-$-taurina, $3Na^+$,$2Cl^-$-betaina, $2Na^+$-mioinositol y Na^+-aminoácidos. Estos transportadores utilizan la energía de los gradientes de Na^+ y Cl^- para regular la captación activa secundaria de estos osmolitos orgánicos.

La respuesta de RRV se traduce en la pérdida de KCl y osmolitos orgánicos de la célula. La pérdida de KCl se produce mediante la activación de muchos tipos de canales selectivos para K^+, Cl^- y aniones (los canales concretos que participan dependen de la célula) y también por la activación de cotransportadores de K^+-Cl^-. Algunos de los osmolitos orgánicos parecen salir de la célula mediante canales aniónicos (p. ej., canales aniónicos para osmolitos orgánicos sensibles al volumen, VSOAC).

Varios mecanismos participan en la activación de estos transportadores durante las respuestas reguladoras de volumen. Parece que los cambios del tamaño celular están controlados por el citoesqueleto, por cambios en la disposición de las macromoléculas y de la potencia iónica del citoplasma y por canales cuya apertura se halla condicionada de forma directa o indirecta por el estiramiento de la membrana plasmática (es decir, los canales catiónicos activados por estiramiento). En estas respuestas pueden participar también una serie de mecanismos de segundo mensajero (p. ej., calmodulina, proteincinasas A y C), pero no se conoce por completo el mecanismo exacto.

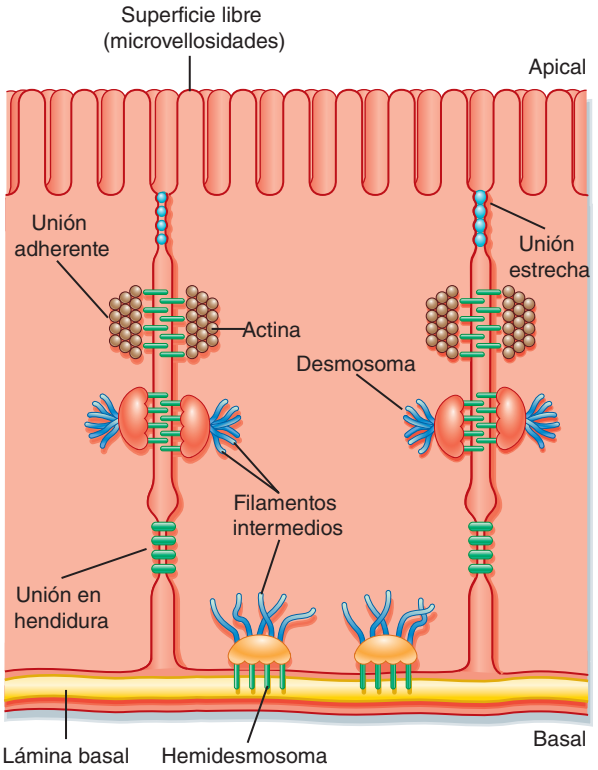
PRINCIPIOS DEL TRANSPORTE EPITELIAL

Las células epiteliales se disponen en sábanas y representan la superficie de contacto entre el mundo externo y el ambiente interno (es decir, el LEC) del organismo. Según su localización, las células epiteliales desempeñan varias funciones importantes, como crear una barrera frente a los microorganismos (pulmones, tubo digestivo y piel), la prevención de las pérdidas de agua del cuerpo (piel) y el mantenimiento de un medio interno constante (pulmones, tubo digestivo y riñones). Esta última función es consecuencia de la capacidad de las células epiteliales de realizar un transporte vectorial regulado (es decir, un transporte desde un lado de la célula epitelial al contrario). En esta sección se revisarán los principios del transporte epitelial. Las funciones de transporte de las células epiteliales concretas se comentarán en las secciones correspondientes de toda la obra.

Estructura epitelial

La figura 2-8 es el esquema de una célula epitelial. La superficie libre de la capa epitelial se denomina membrana apical, y está en contacto con el medio ambiente externo (p. ej., el aire en los alvéolos y las vías aéreas de gran calibre del pulmón y el contenido del tubo digestivo) o con el LEC (p. ej., filtrado glomerular de las nefronas renales y secreciones de los conductos pancreáticos o de las glándulas sudoríparas). La vertiente basal del epitelio se apoya en una lámina basal, secretada por las células epiteliales, y ésta se une a su vez al tejido conjuntivo subyacente.

http://booksmedicos.org



● **Figura 2-8.** Esquema de una célula epitelial que ilustra las distintas uniones adherentes. Las uniones estrechas separan la membrana apical de la basolateral (v. más detalles en el texto).

A NIVEL CELULAR

Las uniones estrechas (llamadas también **zonula occludens**) están constituidas por varias proteínas de membrana integrales que adoptan una disposición lineal y entre las cuales se incluyen **ocludinas, claudinas** y varios miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas. El complejo de la unión estrecha permite la difusión selectiva de iones, agua o ambos entre las células. Las proteínas de las uniones (p. ej., ocludina, claudina) son proteínas transmembrana que cruzan la membrana de una célula y se unen a la porción extracelular de la misma molécula en la célula adyacente. Las proteínas ligadoras citoplasmáticas (p. ej., ZO-1, ZO-2 y ZO-3) se encargan después de unir las proteínas que atraviesan la membrana con el citoesqueleto de la célula. La claudina parece ser la más importante de estas proteínas de la unión para determinar las características de permeabilidad de las uniones estrechas. Por ejemplo, la claudina 16 resulta fundamental para determinar la permeabilidad de las uniones estrechas a los cationes divalentes en la rama ascendente gruesa del asa de Henle renal. Se ha demostrado en células renales en cultivo que claudina 4 controla la permeabilidad de la unión estrecha al sodio, mientras que la claudina 15 determina si la unión estrecha es permeable o no a cationes y aniones. Por tanto, las características de permeabilidad de la unión estrecha están determinadas, por lo menos en parte, por las claudinas específicas que expresan las células.

Las células epiteliales se conectan entre ellas y con el tejido conjuntivo subyacente gracias a una serie de uniones especializadas (v. fig. 2-8). Las **uniones adherentes, desmosomas** y **hemidesmosomas** aportan una adherencia mecánica al unir el citoesqueleto de las células adyacentes. Las **uniones en hendidura** y **estrechas** tienen importantes funciones fisiológicas. Las uniones en hendidura son una conexión de baja resistencia entre las células*. La unidad funcional de esta unión en hendidura es el **conexón**. Un conexón está constituido por seis subunidades de proteínas integrales de membrana denominadas **conexinas**. El conexón de una célula se alinea con el conexón de la célula adyacente para crear un canal. Este canal puede regular su apertura y, cuando se abre, permite el desplazamiento de iones y moléculas pequeñas entre las células. Como su resistencia eléctrica es baja, acoplan de forma eficaz una célula con la adyacente de forma eléctrica. La unión estrecha es una vía para el desplazamiento de las moléculas de una vertiente del epitelio a la contrario. Esta vía paracelular, como también se denomina, se describe en detalle más adelante.

La superficie apical de las células epiteliales puede tener características estructurales específicas. Una de ellas son las **microvellosidades** (v. fig. 2-8). Las microvellosidades son proyecciones pequeñas (1-2 micras de longitud), inmóviles, de la membrana plasmática apical, que permiten aumentar la superficie. Suelen observarse en células que tienen que transportar una gran cantidad de iones, agua y moléculas (p. ej., en las células epiteliales del intestino delgado y del túbulo proximal renal). El eje de la microvellosidad está constituido por filamentos de actina y una serie de proteínas accesorias (villina, fimbrina, fascina y miosina 1). Este núcleo de actina se conecta con el citoesqueleto de la célula mediante la red terminal (una trama de fibras de actina en la base de la microvellosidad), y supone un soporte estructural para la microvellosidad. Otra característica de la superficie son los estereocilios. Se trata de proyecciones de la membrana no móviles y largas (3-5 micras), que al igual que las microvellosidades, aumentan la superficie de la membrana apical. Se encuentran en el epidídimo del testículo y en las células pilosas del oído interno. Su núcleo central contiene filamentos de actina y las proteínas accesorias ercina y fimbrina. Otra estructura de membrana apical son los **cilios**. Los cilios pueden ser móviles o inmóviles. Los móviles contienen un eje central de microtúbulos organizados en un patrón típico 9 + 2 (nueve pares de microtúbulos alrededor del perímetro del cilio y un par central). La dineína es el motor molecular que se encarga de regular el movimiento de los cilios. Los cilios son característicos de las células epiteliales que revisten la vía respiratoria. «Baten» de una forma sincronizada y sirven para transportar el moco y las partículas inhaladas fuera del pulmón, en el proceso denominado **transporte mucociliar** (v. capítulo 25). Los cilios inmóviles, conocidos también como cilios primarios, sirven como mecanorreceptores, participan en la determinación izquierda-derecha de los órganos durante el desarrollo embriológico y también permiten percibir la velocidad

*Las uniones en hendidura no son exclusivas de las células epiteliales, y aparecen en otras células (p. ej., miocardiocitos y células musculares lisas).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

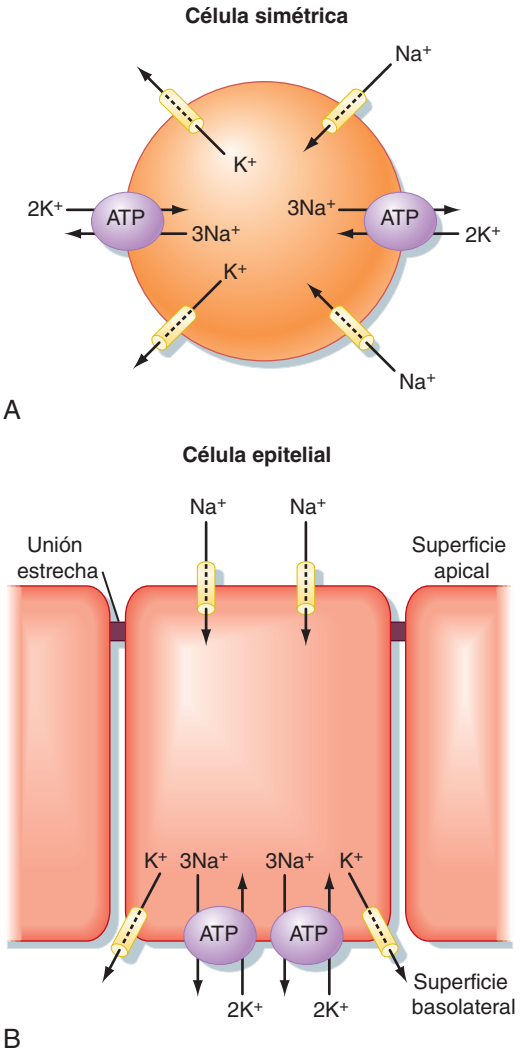
de flujo del líquido tubular en la nefrona renal (v. capítulo 33). Se encuentra un único cilio primario en la membrana apical de la célula, y tiene un núcleo de microtúbulos (9 + 0) sin una proteína motora molecular.

La unión estrecha divide de forma eficaz la membrana plasmática de las células epiteliales en dos dominios: uno apical y otro basal. Como las uniones estrechas se localizan cerca del polo apical de la célula, la superficie lateral se encuentra en continuidad con la basal, y por eso suele hablarse de **membrana basolateral** para aludir a este dominio de la superficie de la célula epitelial. La membrana basolateral de muchas células epiteliales está plegada o invaginada, pero este fenómeno es más llamativo en las células epiteliales con una elevada velocidad de transporte. Estas invaginaciones sirven para aumentar la superficie de la membrana y acomodar un gran número de transportadores necesarios en la misma (p. ej., ATPasa Na^+-K^+).

Transporte vectorial

Como la unión estrecha divide la membrana plasmática en dos dominios (apical y basolateral), las células epiteliales pueden realizar un transporte vectorial, de forma que una molécula o ión se transporta de una vertiente de la capa de células epiteliales a la opuesta (fig. 2-9). Para el transporte vectorial es necesario que las proteínas de transporte específicas de la membrana se dirijan y permanezcan en uno u otro de los dominios de la membrana. En el ejemplo de la figura 2-9, el canal del Na^+ sólo se encuentra en la membrana apical, mientras que la ATPasa Na^+-K^+ y el canal del K^+ se localizan exclusivamente en la basolateral. La acción de la ATPasa Na^+-K^+ y la salida de K^+ de la célula a través de la membrana basolateral permiten generar un gran gradiente electroquímico para el Na^+, que entra en la célula por la membrana apical gracias a los canales del Na^+ ([Na^+] intracelular < [Na^+] extracelular, y V_m se orienta de forma que el interior de la célula es negativo). A continuación, el Na^+ se extrae de la célula con la ATPasa Na^+-K^+ y se produce el transporte vectorial desde la vertiente apical del epitelio a la basolateral. El transporte desde la vertiente apical del epitelio a la basolateral se denomina **absorción** o **reabsorción**. Por ejemplo, la captación de nutrientes desde la luz del tubo digestivo se llama absorción, mientras que el transporte de NaCl y agua de la luz de la nefrona renal recibe el nombre de reabsorción. El transporte desde la vertiente basolateral del epitelio a la apical se llama **secreción**.

Como se comentó anteriormente, la ATPasa Na^+-K^+ y los canales selectivos para el K^+ desempeñan un importante papel en el establecimiento de los gradientes iónicos celulares para el Na^+ y el K^+ y en la generación de V_m. En todas las células epiteliales, salvo en el plexo coroideo*, la ATPasa Na^+-K^+ se localiza en la membrana basolateral de la célula, Se encuentran numerosos canales selectivos para el K^+ en las células epiteliales, que pueden localizarse en cualquiera de los dominios de la membrana. Mediante el establecimiento de estos gradientes químicos y de voltaje se consigue el transporte de iones y solutos (cotransportador Na^+-glucosa, transportador en sentido inverso para Na^+-H^+, contransportadores



● **Figura 2-9.** **A**. Células simétricas (p. ej., hematíes) que tienen proteínas de transporte de la membrana repartidas por toda la superficie celular. **B**. Las células epiteliales orientan diversas proteínas de transporte de la membrana hacia las superficies apical o basolateral. Al limitar los transportadores a un dominio de la membrana se consigue un transporte vectorial. En la célula que se representa, el Na^+ se transporta desde la superficie apical a la basolateral.

$1Na^+$,$1K^+$,$2Cl^-$ y $1Na^+$-$3HCO_3^-$). La dirección del transporte transepitelial (secreción o reabsorción) depende simplemente del dominio de la membrana en el que se localiza el transportador. Dada la dependencia de la ATPasa Na^+-K^+, el transporte epitelial consume energía. Otros transportadores dependientes de ATP participan también en el transporte epitelial, como la ATPasa H^+, la ATPasa H^+-K^+ y una serie de transportadores con casete ligadora de ATP (ABC), como pGP y MRP2, que transportan sustancias xenobióticas (fármacos), y el regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

Los solutos y el agua se pueden transportar a través del epitelio tras cruzar las dos membranas, apical y basolateral (**transporte transcelular**), o desplazándose entre las células a través de la unión estrecha (**transporte paracelular**). El transporte de solutos por la vía transcelular es un proceso en dos pasos, en el

*El plexo coroideo de los ventrículos cerebrales secreta el líquido cefalorraquídeo. La ATPasa Na^+-K^+ se localiza en la membrana apical en estas células.

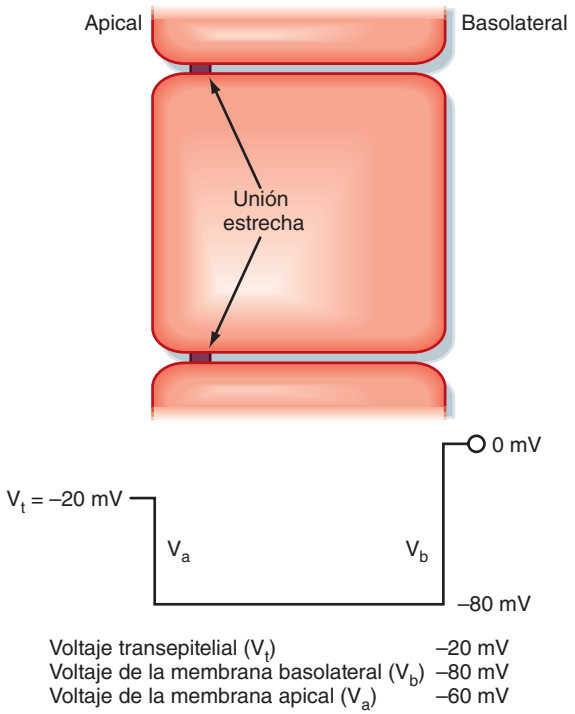
http://booksmedicos.org

cual la molécula de soluto se transporta a través de las membrana apical y basolteral. La captación por la célula y la salida de la misma pueden ser procesos activos o pasivos. Clásicamente, uno de los procesos es pasivo y el otro activo. En el ejemplo que se muestra en la figura 2-9, *B*, la captación de Na^+ por la célula a través de la membrana apical por el canal selectivo para este ión es pasiva y depende del gradiente electroquímico para el Na^+. Sin embargo, la salida de Na^+ de la célula a través de la membrana basolateral se consigue por un transporte activo primario mediado por la ATPasa Na^+-K^+. Dado que con este proceso se puede generar un gradiente transepitelial para el Na^+ (es decir, [Na] del compartimento apical se reduce por debajo de la concentración en el compartimento basolateral), se considera que todo el proceso de transporte transepitelial de Na^+ es activo. Cualquier soluto que se transporta de forma activa a través de un epitelio debe utilizar una vía transcelular.

Dependiendo del epitelio, la vía paracelular es importante para el transporte transepitelial de agua y solutos. Como ya se ha comentado, las características de permeabilidad están determinadas, por lo menos en parte, por las claudinas específicas de cada célula. Por tanto, las uniones estrechas pueden tener una baja permeabilidad frente a los solutos, el agua o ambos o, como alternativas, pueden ser muy permeables. En los epitelios con una velocidad de transporte transepitelial elevada, las uniones estrechas tienen una elevada permeabilidad (es decir, permiten el goteo). Son ejemplos de este tipo de epitelios el túbulo proximal de la nefrona renal y los primeros segmentos del intestino delgado (p. ej., el yeyuno). Si el epitelio tiene que establecer gradientes transepiteliales importantes para los solutos, el agua (o para ambos), las uniones estrechas deberán tener una permeabilidad baja (deben ser realmente estrechas). Son ejemplos de este tipo de epitelio los conductos colectores de la nefrona renal y la porción distal del colon. Además, la unión estrecha puede ser selectiva para ciertos solutos (p. ej., selectiva para cationes o aniones).

Todo el transporte de los solutos por vía paracelular es pasivo. Las dos fuerzas que rigen este transporte son el gradiente de concentración transepitelial para el soluto y, cuando el soluto tiene carga, el voltaje transepitelial (fig. 2-10). El voltaje transepitelial puede estar orientado de forma que la superficie apical sea negativa en relación con la basolateral, como se muestra en la figura 2-10, o bien que sea positiva a nivel eléctrico. La polaridad y la magnitud de este voltaje transepitelial están determinadas por los transportadores específicos de la membrana y por las características de permeabilidad de las uniones estrechas.

Es importante saber que los procesos de transporte transcelulares establecen los gradientes químicos y de voltaje que, a su vez, permiten dirigir el transporte paracelular. Esto se ilustra en la figura 2-11 para una célula epitelial que reabsorbe NaCl y otra que lo secreta. En ambos epitelios el voltaje transepitelial se orienta de forma que la superficie apical es negativa en relación con la superficie basolateral. Para el epitelio que reabsorbe NaCl, el voltaje transepitelial se genera mediante una reabsorción transcelular activa de Na^+. Este voltaje es responsable de la reabsorción de cloro por vía paracelular. Por el contrario, en el epitelio secretor de NaCl, el voltaje transepitelial se genera por una secreción transcelular activa de cloro, y el Na^+ se secreta de forma pasiva por la vía paracelular.



● **Figura 2-10.** Perfil eléctrico a través de una célula epitelial. La magnitud de los voltajes de la membrana y el voltaje transepitelial están determinados por las distintas proteínas de transporte de las membranas apical y basolateral (v. más detalles en el texto).

Desplazamiento transepitelial del agua

El desplazamiento del agua a través de los epitelios es pasivo y depende de los gradientes de presión osmótica transepiteliales. El movimiento del agua puede producirse por una vía transcelular en la que participan las acuaporinas de las membranas apical y basolateral*. Además, el agua puede moverse por la vía paracelular. En los epitelios que reabsorben NaCl, como se muestra en la figura 2-11 *A*, la reabsorción de NaCl del compartimento apical reduce la presión osmótica en este compartimento, mientras que la adición de NaCl al basolateral aumenta la presión osmótica en el mismo. En consecuencia, se establece un gradiente de presión osmótica transepitelial que regula el desplazamiento de agua desde el compartimento apical al basolateral (es decir, reabsorción). En los epitelios que secretan NaCl, se produce el fenómeno opuesto (v. fig. 2-11, *B*), ya que la secreción transepitelial de NaCl establece un gradiente de presión osmótica transepitelial que dirige la secreción de agua.

En algunos epitelios (p. ej., en el túbulo proximal de la nefrona) el desplazamiento de agua a través del epitelio por la vía paracelular permite controlar el movi-

*Suelen expresar distintas acuaporinas en las membranas apical y basolateral. Además, en uno o más de los dominios de membrana se pueden expresar múltiples isoformas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

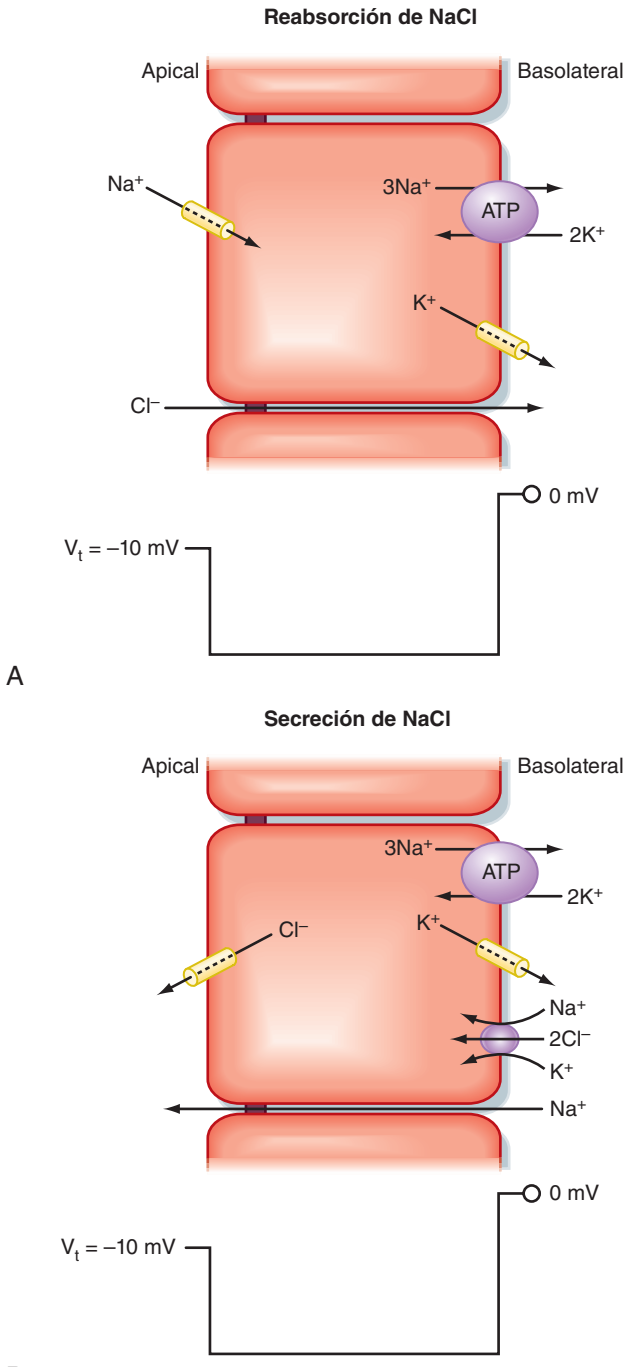


Figura 2-11. Importancia de la vía paracelular en el transporte epitelial. **A.** El transporte de Na^+ a través de la célula genera un voltaje transepitelial que condiciona el desplazamiento pasivo de Cl^- a través de las uniones estrechas y ello determina la reabsorción de NaCl. **B**. El transporte de Cl^- a través de la célula genera un voltaje transepitelial que regula el transporte pasivo de Na^+ a través de las uniones estrechas. De este modo, se produce la secreción de NaCl.

miento de solutos adicionales en un proceso denominado **tracción por disolvente**. Este proceso refleja que los solutos disueltos en el agua atraviesan las uniones estrechas con ésta.

Al igual que sucede para el establecimiento de los gradientes de concentración y voltaje transepiteliales, el establecimiento de un gradiente de presión osmótica transepitelial necesita un transporte transcelular de solutos por las células epiteliales.

Regulación del transporte epitelial

El transporte epitelial debe estar regulado para satisfacer las necesidades homeostáticas del individuo. Según el epitelio, esta regulación implica mecanismos neurales, hormonales o de ambos tipos. Por ejemplo, el sistema nervioso entérico del tubo digestivo regula el transporte de solutos y agua por las células epiteliales de revestimiento del intestino y del colon. De forma similar, el sistema nervioso simpático regula el transporte por las células epiteliales de la nefrona renal. La aldosterona, una hormona esteroidea producida por la corteza suprarrenal (v. capítulo 42), es un ejemplo de una hormona que regula el transporte de NaCl por las células epiteliales del colon, la nefrona renal y los conductos sudoríparos. El transporte en las células epiteliales también puede regularse por sustancias que se producen y actúan a nivel local, proceso conocido como **regulación paracrina**. La regulación de la secreción de HCl a nivel gástrico por la histamina es un ejemplo de este tipo de procesos. Las células localizadas cerca de las células epiteliales del estómago liberan histamina, que estimula a las células secretoras de HCl del estómago (células parietales) para que secreten su contenido.

Cuando recibe una señal reguladora, la célula epitelial puede responder de formas distintas, que incluyen:

- Retirada de los transportadores de la membrana mediante endocitosis o colocación de transportadores en la membrana a partir de un depósito intracelular vesicular.
- Cambio en la actividad de los transportadores de la membrana (es decir, apertura de canales).
- Síntesis de transportadores específicos.

Los dos primeros mecanismos pueden producirse con bastante rapidez (segundos a minutos), mientras que la síntesis de transportadores tarda más tiempo (minutos a días).

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. El organismo mantiene un equilibrio en estado estacionario para el agua y otra serie de solutos importantes. Esto se consigue cuando el aporte al organismo es igual a la eliminación desde el mismo. Para cada soluto y para el agua existe un límite determinado. Las desviaciones de este valor límite se controlan (cuando el aporte no es igual a las pérdidas) y se activan mecanismos efectores para recuperar el equilibrio. Este equilibrio se consigue ajustando la ingesta o la excreción de agua y de solutos para que coincidan los ingresos y las pérdidas.

2. La ATPasa Na^+-K^+ y los canales selectivos para el K^+ son fundamentales para establecer y mantener la composición intracelular, el potencial de membra-

http://booksmedicos.org

na (V_m) y el volumen celular. La ATPasa Na^+-K^+ utiliza la energía del ATP y la convierte en la energía potencial del gradiente iónico y el potencial de membrana. Los gradientes iónicos y eléctricos generados por este mecanismo se emplean para dirigir el transporte de otros iones y moléculas, sobre todo mediante transportadores de solutos (es decir, cotransportadores o transportadores en sentido inverso).

3. Las células epiteliales constituyen la superficie de contacto entre el medio externo y el ambiente interno del organismo. El transporte vectorial de solutos y agua a través de los epitelios ayuda a mantener el equilibrio en estado estacionario del agua y de una serie de solutos importantes. Como el entorno externo cambia de forma constante y la ingesta diaria de alimentos y agua es muy variable, el transporte a través de los epitelios se regula para satisfacer las necesidades homeostáticas del individuo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 3

Transducción de las señales, receptores de la membrana, segundos mensajeros y regulación de la expresión génica

El cuerpo humano está constituido por miles de millones de células, cada una con una función distinta. Sin embargo, la función de las células está coordinada e integrada de forma estrecha gracias a señales químicas externas, como hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento, sustancias odoríferas y productos del metabolismo celular que sirven como mensajeros químicos y permiten la comunicación intercelular. Los estímulos luminosos, mecánicos y térmicos son señales físicas externas que también coordinan la función celular. Los mensajeros químicos y físicos interaccionan con los receptores localizados en la membrana plasmática, el citoplasma y el núcleo. La interacción de estos mensajeros con los receptores inicia una cascada de transmisión de señales que media la respuesta ante cada estímulo. Estas vías de transmisión de señales permiten garantizar que la respuesta celular ante un mensajero externo sea específica, amplificada y regulada de forma estrecha, así como coordinada. En este capítulo se resume la comunicación de las células a través de mensajeros externos y se analizan los receptores y las vías de transmisión de señales intracelulares que procesan la información externa para generar una respuesta celular muy coordinada. En los capítulos siguientes se comentarán con mayor detalle las vías de transmisión de señales específicas del sistema nervioso, el músculo, el aparato cardiovascular, el aparato respiratorio, el aparato digestivo, los riñones y el sistema endocrino.

COMUNICACIÓN INTERCELULAR

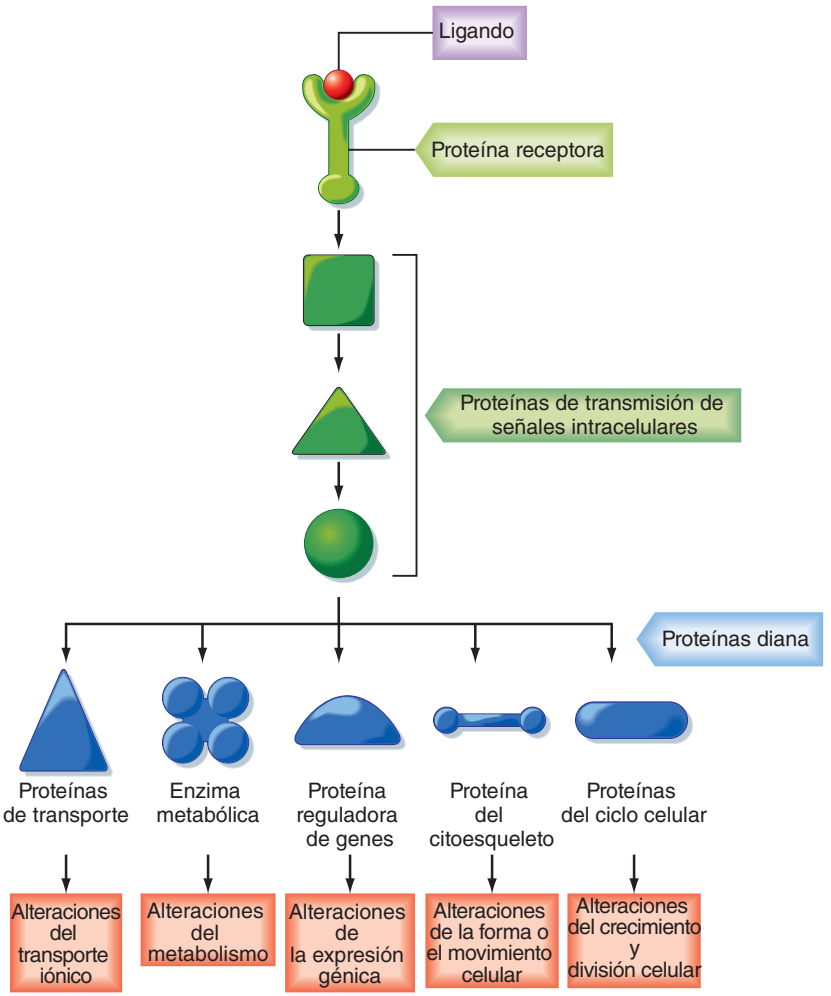
En la figura 3-1 se resume cómo se comunican entre sí las células. Las células se comunican mediante la liberación de moléculas transmisoras de señales extracelulares (p. ej., **hormonas** y **neurotransmisores**), que se ligan a proteínas **receptoras** localizadas en la membrana plasmática, el citoplasma o el núcleo. Esta señal se traduce en la activación, o inactivación, de uno o más mensajeros intercelulares mediante la interacción con los receptores. Los receptores interaccionan con diversas proteínas transmisoras de señales intracelulares, como **cinasas, fosfatasas** y proteínas ligadoras de GTP (**proteínas G**). Estas proteínas transmisoras de señales interaccionan con determinadas proteínas diana, cuya actividad regulan, modulando así la actividad celular. Las proteínas diana incluyen, aunque no sean las únicas, canales iónicos y otras proteínas de transporte, enzimas metabólicas, proteínas del citoesqueleto, proteínas reguladoras de genes y proteínas del ciclo celular, que regulan el crecimiento y la división celular. Las vías de transmisión de señales se caracterizan por: *a)* múltiples pasos jerárquicos; *b)* amplificación de los acontecimientos de unión entre la hormona y el receptor, que amplifica la respuesta; *c)* activación de múltiples vías y regulación de múltiples funciones celulares, y *d)* antagonismo por mecanismos de retroalimentación regulados y constitutivos, que reducen la respuesta al mínimo y permiten un estrecho control regulador de estas vías de transmisión de señales. A continuación, se describen brevemente las formas de comunicación de las células. Los lectores que quieran una información más extensa sobre estos temas deben consultar una de las muchas obras sobre biología molecular y celular que existen en el mercado.

Las células de los animales superiores liberan cientos de moléculas transmisoras de señales que incluyen péptidos y proteínas (p. ej., insulina), **catecolaminas** (p. ej., adrenalina y noradrenlina), **hormonas esteroideas** (p. ej., aldosterona, estrógenos), **yodotironinas** (p. ej., hormonas tiroideas, que incluyen tiroxina [T_4] y trioyodotironina [T_3]), **eicosanoides** (p. ej., prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos y prostaciclinas) y otras moléculas pequeñas, como aminoácidos, nucleótidos, iones (p. ej., Ca^{++}) y gases, como **óxido nítrico** (NO) y dióxido de carbono (CO_2), hacia el espacio extracelular mediante el proceso de exocitosis y difusión. La secreción de las moléculas transmisoras de señales es específica del tipo celular. Por ejemplo, las células beta pancreáticas secretan insulina, que regula la captación de glucosa por las células. La capacidad de una célula para responder ante una molécula de transmisión de señales específica depende de la expresión de receptores que se ligan a la misma con elevada afinidad y especificidad. Los receptores se localizan en la membrana plasmática, el citosol y el núcleo (fig. 3-2).

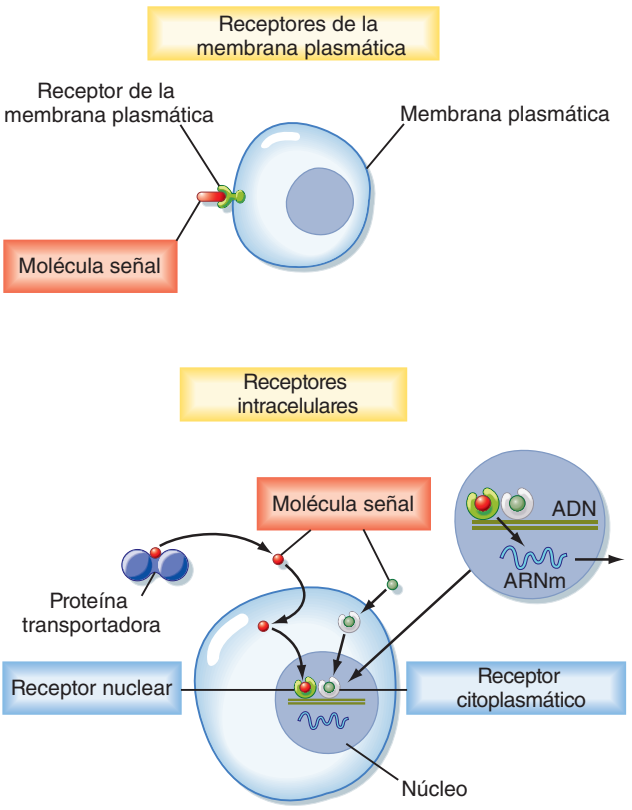
Las moléculas transmisoras de señales pueden actuar a corta o a larga distancia, y pueden necesitar el contacto intercelular o una proximidad muy estrecha entre las células (fig. 3-3). La transmisión de señales dependiente del contacto es importante durante el desarrollo y en las respuestas inmunitarias. Las moléculas que se liberan y actúan de forma local se denominan **hormonas paracrinas** o **autocrinas.** Las señales paracrinas se liberan por un tipo de célula para actuar sobre otro tipo celular; suelen ser captadas por las células diana o son degradadas con rapi-

http://booksmedicos.org

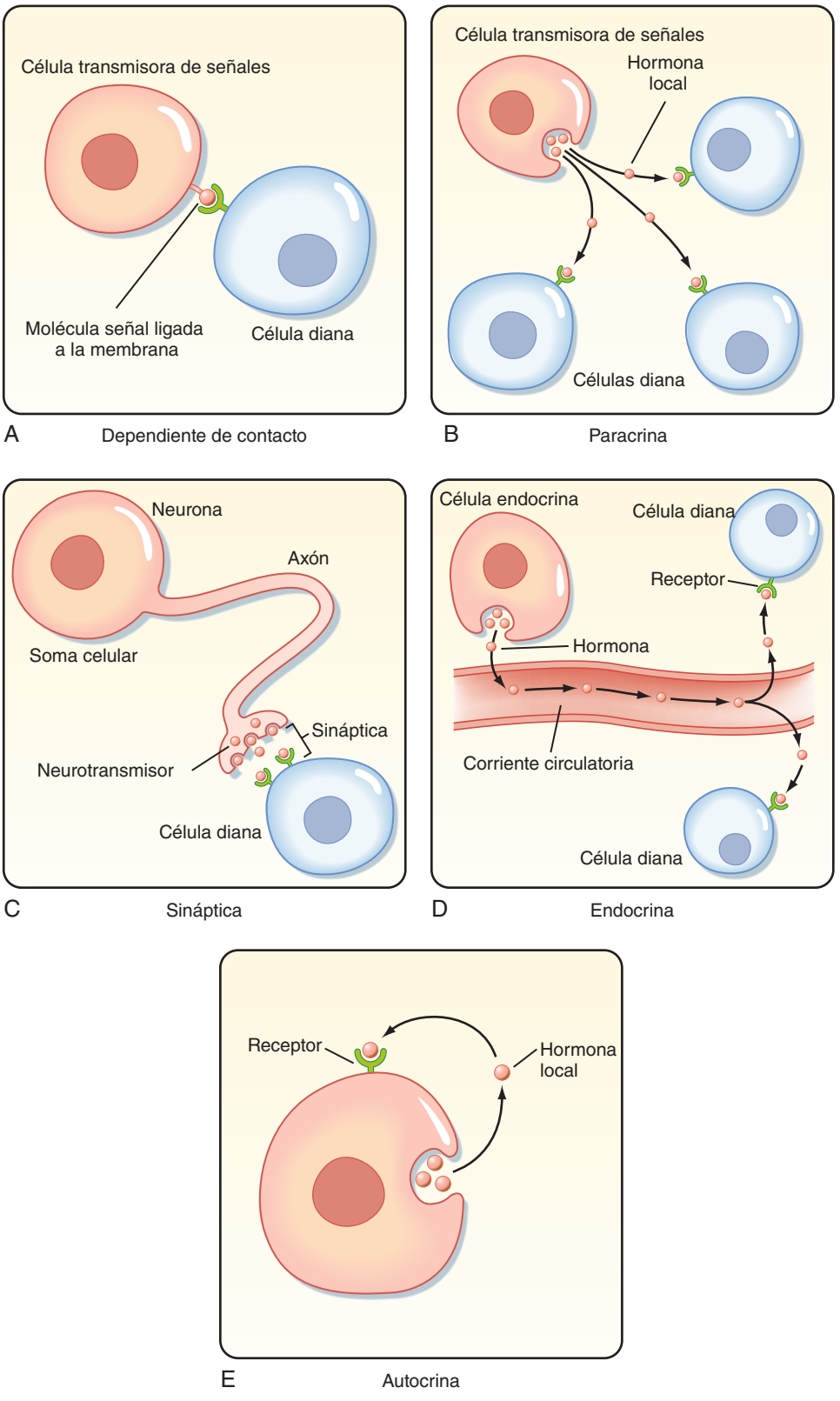
● **Figura 3-1.** Resumen de la comunicación entre las células. Un ligando (p. ej., una hormona o un neurotransmisor) se liga a un receptor, que puede estar localizado en la membrana plasmática, el citosol o el núcleo. La unión del ligando al receptor activa proteínas transmisoras de señales intracelulares que interaccionan con una o más proteínas diana y regulan su actividad para cambiar la función celular. Las moléculas transmisoras de señales regulan el crecimiento, la división y la diferenciación celular e influyen en el metabolismo celular. Además, modulan la composición iónica intracelular al regular la actividad de los canales iónicos y las proteínas de transporte. Las moléculas transmisoras de señales también controlan procesos relacionados con el citoesqueleto, como la forma celular, la división, la migración y la adhesión entre las células y de la célula con la matriz celular. (Reproducido de Alberts B et al. Molecular Biology of the Cell, 4.ª ed. Nueva York, Garland Science, 2002.)



● **Figura 3-2.** Las moléculas transmisoras de señales, sobre todo las que son hidrófilas y/o pueden atravesar la membrana plasmática, se ligan directamente a sus receptores de la membrana plasmática. Otras moléculas transmisoras de señales, incluidas las hormonas esteroideas, las triyodotironinas, los ácidos retinoicos y la vitamina D, se ligan a unas proteínas transportadoras en la sangre y atraviesan con facilidad la membrana plasmática por difusión, para unirse a sus correspondientes receptores en el citosol o el núcleo. Ambas clases de receptores regulan la transcripción génica cuando se une a ellos su ligando. (Reproducido de Alberts B et al. Molecular Biology of the Cell, 4.ª ed. Nueva York, Garland Science, 2002).



© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 3-3. La comunicación intercelular está mediada por cinco mecanismos básicos, como se describe en el texto. (Reproducido de Alberts B et al. Molecular Biology of the Cell, 4.ª ed. Nueva York, Garland Science, 2002.)

dez (en minutos) por la acción de enzimas. La transmisión autocrina de señales implica la liberación de una molécula que afecta a la misma célula y a otras del mismo tipo. La transmisión de señales de tipo sináptico se produce cuando las neuronas transmiten señales eléctricas por sus axones y liberan neurotransmisores en las sinapsis, que afectan a la función de otras neuronas o de células alejadas del soma neuronal. La relación física entre la terminal nerviosa y las células diana permite garantizar que el neurotransmisor se transmite a una célula específica. Los

http://booksmedicos.org

Tabla 3-1. Clases de receptores de membrana

Clase de receptor	Ligando	Vía de transducción de señales
1. Canales iónicos	Ligando extracelular: GABA ACh ATP Ligando intracelular: cAMP cGMP InsP3 Ca^{++}	Corrientes de membrana: Cl^- Na^+, K^+, Ca^{++} Ca^{++}, Na^+ K^+ Na^+, K^+ Na^+, K^+ Ca^{++} Ca^{++}
2. Proteína G	**Neurotransmisores** Péptidos Sustancias odoríferas Lípidos citocinas	Subunidades βγ activan canales iónicos Subunidad α activa enzimas: Ciclasa, que generan AMPc y GMPc; fosfolipasas, que generan InsPe y diacilglicerol; y fosfolipasas, que generan ácido araquidónico y sus metabolitos Proteínas G monoméricas
3. Catalítico	ANP Insulina, EGF	Receptor guanilato ciclasa Receptor tirosincinasa
4. Nuclear	**Hormonas esteroideas:** Mineralcorticoides Glucocorticoides Andrógenos Estrógenos Gestágenos **Otras hormonas** Tiroideas Vitamina D Ácido retinoico Prostaglandinas	Se liga a secuencias reguladoras del ADN y aumenta o disminuye la transcripción génica Se liga a secuencias reguladoras del ADN y aumenta o disminuye la transcripción génica

ACh: acetilcolina; ANP: péptido natriurético auricular; AMPc: monofosfato de adenosina cíclico; GMPc: monofosfato de guanosina cíclico; EGF: factor de crecimiento epidérmico; GABA: ácido γ-aminobutírico; InsP3: inositol 1,4,5-trifosfato; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

detalles sobre la transmisión sináptica se analizan en el capítulo 6. Las señales endocrinas son hormonas que se secretan hacia la sangre y se dispersan por todo el organismo. Los detalles de esta forma de transmisión de señales endocrina se comentan en el capítulo 37.

Además de la transmisión paracrina, autocrina, endocrina y sináptica de las señales, la comunicación intercelular se produce también por las **uniones en hendidura**, que se forman entre las células adyacentes (v. capítulo 1). Las uniones en hendidura son uniones especializadas que permiten la difusión de moléculas transmisoras de señales en general de menos de 1.200 Da de tamaño, desde el citoplasma de una célula al de otra adyacente. La permeabilidad de las uniones en hendidura depende de la concentración de calcio, hidrogeniones y AMPc en el citosol y del potencial de membrana. Las uniones en hendidura permiten también el acoplamiento eléctrico de las células, que resulta vital para conseguir una actividad coordinada de las células musculares cardíacas y lisas (v. capítulos 13 y 14).

La velocidad de la respuesta ante una señal extracelular depende del mecanismo de transmisión. Las señales endocrinas son relativamente lentas (de segundos a minutos) porque se necesita tiempo para su difusión y para el flujo de sangre hacia la célula diana, y esto contrasta con la transmisión sináptica, que es muy rápida (milisegundos). Cuando la respuesta implica cambios en la actividad de proteínas de la célula, se puede producir en milisegundos a segundos. Sin embargo, cuando la respuesta implica cambios en la expresión de genes o síntesis de novo de proteínas, puede tardar horas e incluso días en conseguir la respuesta máxima. Por ejemplo, el efecto estimulador de la aldosterona sobre el transporte de sodio a nivel renal tarda días en producirse (v. capítulo 34).

La respuesta ante una molécula transmisora de señales determinada también depende de la capacidad de la molécula para llegar a una célula determinada, de la expresión del receptor correspondiente (el que reconoce una molécula transmisora de señales o ligando de forma específica) y de las moléculas transmisoras de señales citoplasmáticas, que interaccionan con el receptor. Por tanto, las moléculas transmisoras de señales suelen tener muchos efectos distintos según el tipo de célula. Por ejemplo, el neurotransmisor acetilcolina estimula la contracción del músculo esquelético, pero reduce la fuerza de contracción del músculo cardíaco. Esto se debe a que el tipo de receptores de acetilcolina expresado en estos dos tipos de músculo es distinto*.

RECEPTORES

Todas las moléculas transmisoras de señales se ligan a receptores específicos que se comportan como transductores de las señales, que convierten la unión del ligando al receptor en una serie de señales intracelulares que afectan a la función de la célula. Los receptores pueden clasificarse en dos clases básicas según su estructura y mecanismo de acción: receptores de membrana y receptores nucleares (tabla 3-1).

*El receptor de acetilcolina en el músculo esquelético se denomina nicotínico, porque la nicotina puede imitar la acción de este neurotransmisor. Por el contrario, el receptor de acetilcolina del músculo cardíaco se llama muscarínico, porque su efecto lo reproduce la muscarina, un alcaloide derivado del hongo *Amanita muscaria*.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Receptores de la membrana plasmática

Existen cuatro tipos fundamentales de receptores en la membrana plasmática, según el tipo de vía de transmisión de señales intracelular que emplean: **receptores ligados a canales iónicos; receptores acoplados a proteína G (GPCR); receptores catalíticos**, y receptores transmembrana de una cuarta clase cuya activación determina la liberación de factores de transcripción que sufren una degradación proteolítica, con liberación de un fragmento citosólico que penetra en el núcleo y modula la expresión de los genes (fig. 3-4).

Los receptores ligados a canales iónicos, conocidos también como **canales iónicos regulados por ligando**, intervienen en la transmisión de señales sinápticas directa y rápida entre las células excitables eléctricas (fig. 3-4, *A*). Los neurotransmisores se ligan a los receptores y pueden abrir o cerrar el canal iónico, modificando de este modo la permeabilidad iónica de la membrana plasmática y alterando el potencial de la membrana. Véase en el capítulo 2 más ejemplos y detalles.

Los GPCR regulan la actividad de otras proteínas, como enzimas y canales iónicos (fig. 3-4, *B*). En este tipo de receptor la interacción entre el receptor y la proteína diana viene mediada por proteínas G heterotriméricas, con subunidades α, β y γ. La estimulación de las proteínas G por los receptores unidos a ligando activa o inhibe las proteínas diana distales que regulan las vías de transmisión de señales cuando la proteína diana es una enzima, o cambian la permeabilidad a los iones de la membrana si se trata de un canal iónio.

Los receptores catalíticos pueden funcionar como enzimas o se asocian a una enzima y la regulan (fig. 3-4, *C*). La mayoría de los receptores ligados a enzimas son proteincinasas o se asocian a ellas, y la unión del ligando determina que las cinasas fosforilen un subgrupo específico de proteínas en aminoácidos específicos, lo que a su vez activa o inhibe la actividad de las proteínas.

Algunas proteínas de membrana no se ajustan a la definición clásica de receptores, pero realizan una función parecida a la de los receptores porque reconocen señales extracelulares y las transmiten a un segundo mensajero intracelular, que realiza el efecto biológico. Por ejemplo, cuando se activan por un ligando, algunas proteínas de membrana sufren una **proteólisis intramembrana regulada (PIR)**, y elaboran un fragmento peptídico citosólico que entra en el núcleo y regula la expresión génica (fig. 3-4, *D*). En esta vía de transmisión de señales, la unión del ligando al receptor de la membrana plasmática condiciona el desprendimiento del ectodominio, facilitado por miembros de la familia de la metaloproteinasa-desintegrasa, y produce un fragmento carboxi-terminal que es el sustrato de la γ-secretasa. La γ-secretasa induce la PIR con liberación de un dominio intracelular de la proteína, que penetra en el núcleo y regula la transcripción (fig. 3-4, *D*). El ejemplo mejor caracterizado de PIR es la proteína que se une al elemento regulador de esteroles (SREB), una proteína transmembrana expresada en la membrana del retículo endoplásmico. Cuando las concentraciones de colesterol en la célula son bajas, SREB sufre una PIR y el fragmento roto mediante proteólisis se trasloca al interior del núcleo, donde activa la transcripción de genes que potencian la síntesis de colesterol.

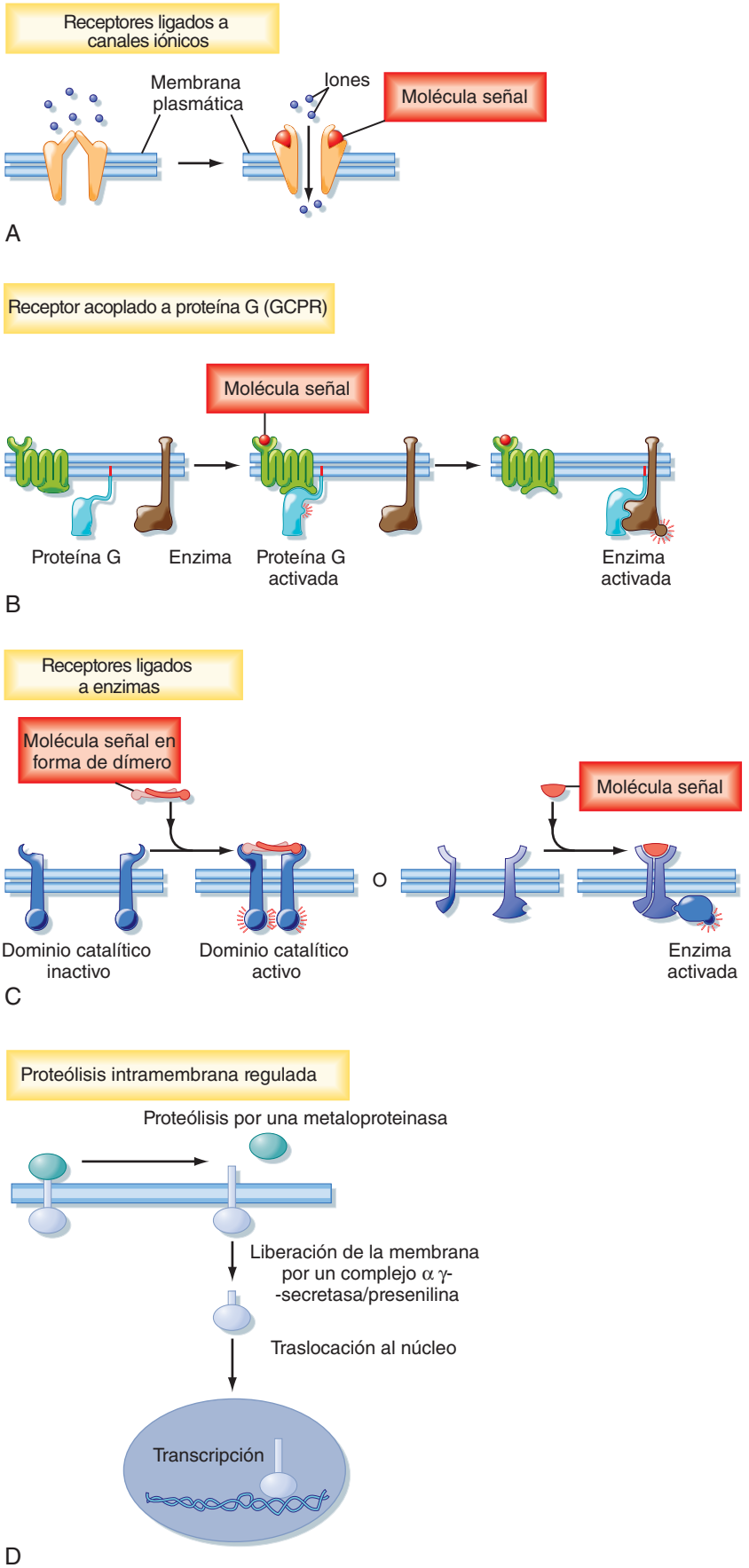
APLICACIÓN CLÍNICA

La **enfermedad de Alzheimer (EA)** es una enfermedad cerebral degenerativa progresiva caracterizada por la formación de placas amiloides. En la EA la proteólisis intramembrana regulada del precursor de la proteína β amiloide (APP) condiciona la acumulación de la proteína β amiloide (Aβ), que forma las placas amiloides que contribuyen a la patogenia de la EA. La APP es una proteína transmembrana de tipo I (es decir, que sólo atraviesa la membrana una vez). Tras eliminar su ectodominio, su proteólisis secuencial por las secretasas β y γ da lugar a los péptidos Aβ40 y Aβ42, que se producen en condiciones normales durante toda la vida, pero que en los pacientes con enfermedad de Alzheimer se acumulan. Las mutaciones de sentido erróneo en las presenilinas (PS1 y PS2), proteínas que regulan la actividad proteasa de la γ-secretasa, estimulan la producción de Aβ42, que es más hidrófoba y muestra más tendencia a agregarse en fibrillas de amiloide que la proteína Aβ40, más abundante.

Receptores nucleares

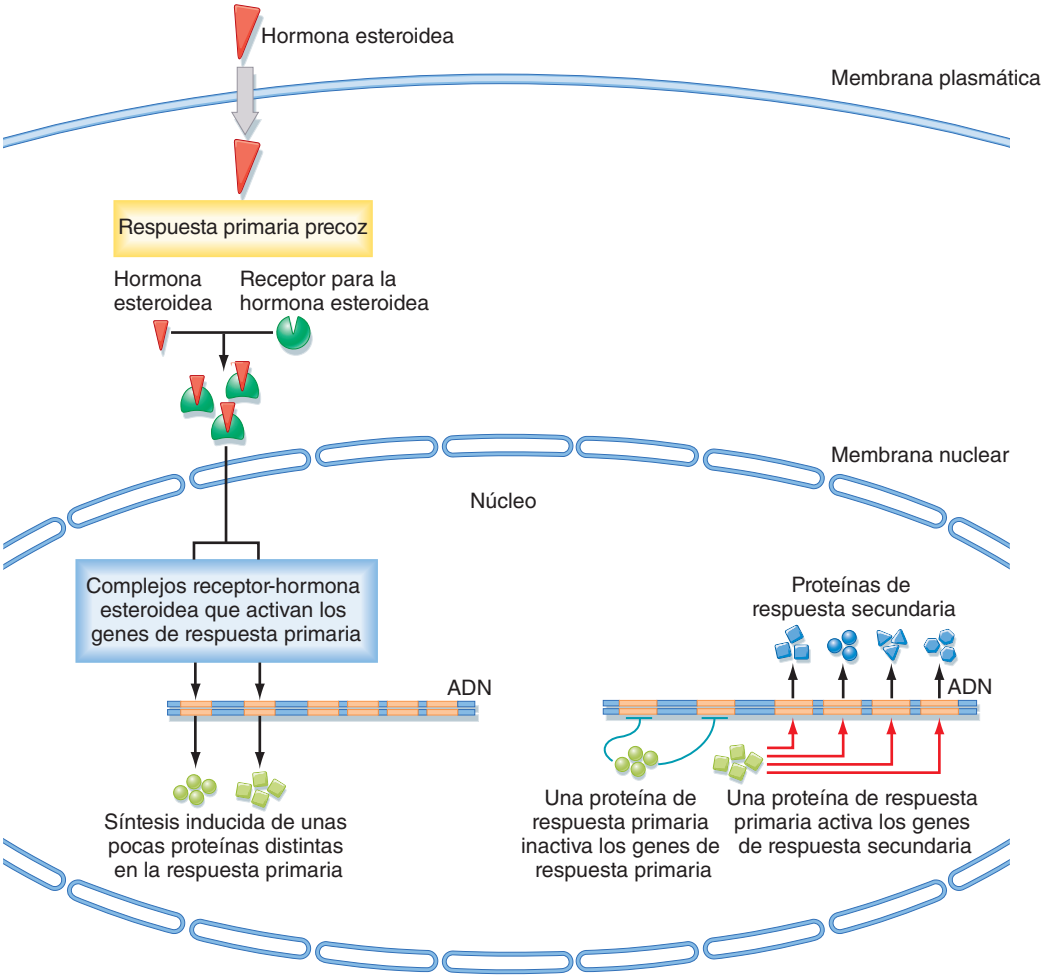
Varias clases de moléculas hidrófobas pequeñas, incluidas las hormonas esteroideas, las hormonas tiroideas, los retinoides y la vitamina D, se ligan a las proteínas plasmáticas, tienen una semivida biológica larga (de horas a días), difunden a través de la membrana plasmática y se ligan a receptores nucleares (fig. 3-5). Algunos receptores nucleares, como los que se unen al cortisol y a la aldosterona, se localizan en el citosol y penetran en el núcleo después de unirse a la hormona, mientras que otros receptores, como el de la hormona tiroidea, se ligan al ADN del núcleo, incluso en ausencia de la hormona. En ambos casos, los receptores inactivos se ligan a proteínas inhibidoras, y la unión de la hormona condiciona la disociación del complejo inhibidor. La unión de la hormona determina que el receptor se ligue a proteínas coactivadoras que activan la transcripción de los genes. Cuando se activan, el complejo hormona-receptor se une al ADN y regula la transcripción de genes específicos. El complejo receptor-hormona tiroidea se liga a complejos de ADN adyacentes a los genes que son regulados por esta hormona. La activación de los genes específicos suele producirse en dos pasos: una respuesta primaria precoz (30 minutos), que activa a los genes que estimulan a otros genes responsables de la respuesta secundaria tardía (horas a días) (v. fig. 3-5). Cada hormona induce una respuesta específica en función de la expresión celular de su receptor correspondiente, además de la expresión específica de cada célula de las proteínas reguladoras de genes, que interaccionan con el receptor activado para regular la transcripción de una serie de genes específicos (v. más detalles en el capítulo 37). Además de los receptores esteroideos que regulan la expresión génica, existen datos recientes que sugieren que también hay receptores esteroideos de membrana y yuxtamembranosos que intervienen en los efectos no genómicos rápidos de las hormonas esteroideas.

http://booksmedicos.org



● **Figura 3-4.** Clases de receptores de la membrana plasmática. Véanse detalles en el texto. (Reproducido de Alberts B et al. Molecular Biology of the Cell, 4ª ed. Nueva York, Garland Science, 2002.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 3-5.** Las hormonas esteroideas estimulan la transcripción de los genes de respuesta precoz y tardía. Véanse detalles en el texto. (Reproducido de Alberts B et al. Molecular Biology of the Cell, 4.ª ed. Nueva York, Garland Science, 2002.)

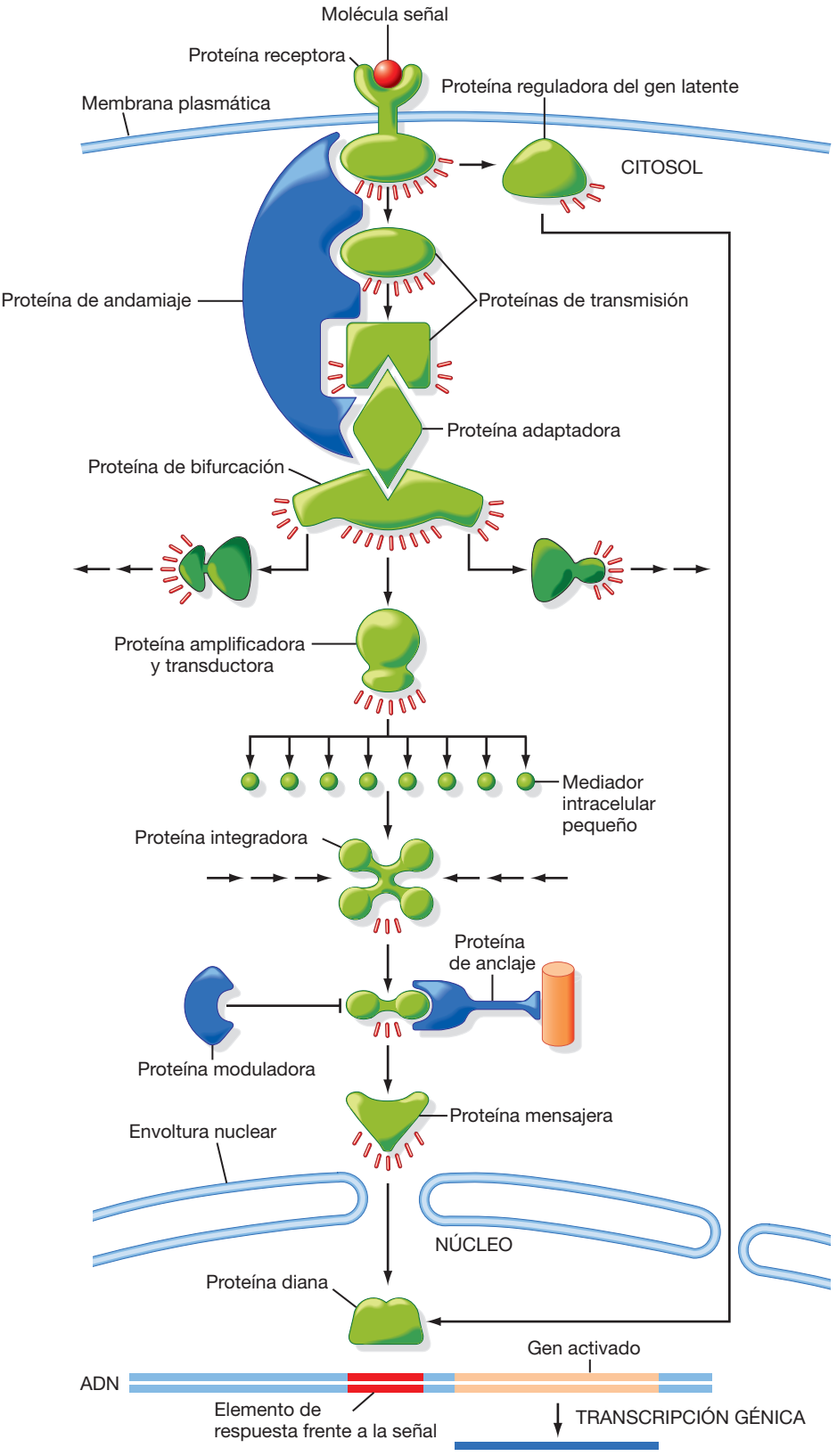
RECEPTORES Y VÍAS DE TRANSDUCCIÓN DE LAS SEÑALES

Las hormonas se unen a los receptores y la señal se traduce a unas proteínas efectoras dentro de las células mediante unas proteínas transmisoras de señales intracelulares. Los receptores de la membrana plasmática transmiten las señales principalmente mediante las vías de transmisión de señales intracelulares, mientras que los receptores nucleares lo hacen mediante la regulación de la expresión de genes. Los receptores amplifican e integran las señales y también regulan a la baja y desensibilizan señales, de forma que reducen y terminan la respuesta, incluso en presencia de la hormona.

Las moléculas transmisoras de señales intracelulares, denominadas segundos mensajeros (el primer mensajero de la señal es el ligando que se une al receptor), incluyen moléculas pequeñas, como AMPc, GMPc, Ca^{++} y diacilglicerol (DAG). Las vías de transmisión de señales suelen incluir docenas de moléculas pequeñas, que generan redes complicadas dentro de la célula (fig. 3-6). Algunas proteínas de las vías de transmisión de señales intracelulares transmiten la señal pasando el mensaje de una proteína a otra. Otras proteínas transportan la señal de una región de la célula a otra, por ejemplo, del citosol al núcleo. Muchas proteínas, especialmente enzimas y canales iónicos, amplifican la señal mediante la producción de grandes cantidades de moléculas transmisoras de señales adicionales o mediante la activación de un gran número de proteínas transmisoras de señales distales en las vías. Las proteínas transductoras convierten la señal en una forma distinta. La enzima que elabora el AMPc, la **adenilato ciclasa,** transduce una señal (activación de una proteína G) y la amplifica mediante la generación de grandes cantidades de AMPc. Otros tipos de proteínas transmisoras de señales son las que integran múltiples señales.

Las señales intracelulares también sirven como **interruptores moleculares**; cuando se recibe una señal, pasan de una forma inactiva a otra activa, o al contrario, hasta que otra molécula transmisora de señales las apaga de nuevo. Los complejos transmisores de señales, constituidos por proteínas múltiples que interaccionan físicamente entre ellas, aumentan la velocidad, eficiencia y especificidad de la transmisión. Las células también pueden ajustarse con rapidez a las moléculas transmisoras de señales. Las células pueden responder con rapidez y de for-

http://booksmedicos.org



● **Figura 3-6.** Resumen de la amplificación e integración de las señales intracelulares. Las vías de transmisión de señales suelen implicar docenas de moléculas pequeñas que crean redes complicadas dentro de la célula. Algunas de las proteínas transmisoras de señales transmiten la señal pasando el mensaje de una proteína a otra. Otras proteínas transmiten la señal de una parte de la célula a otra. Muchas proteínas amplifican la señal produciendo una gran cantidad de moléculas transmisoras de señales adicionales o activando un gran número de proteínas transmisoras de señales distales en la cascada. Véanse detalles en el texto. (Reproducido de Alberts B et al. Molecular Biology of the Cell, 4.ª ed. Nueva York, Garland Science, 2002.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ma gradada ante un aumento de las concentraciones de la hormona, y el efecto de una molécula transmisora de señales puede ser de corta o de larga duración.

Las células pueden ajustar su sensibilidad ante una señal mediante **adaptación** o **desensibilización**, de forma que una exposición prolongada a una hormona reduce la respuesta de la célula a lo largo del tiempo. La adaptación permite a las células responder a cambios en la concentración de la hormona, más que a su concentración absoluta. La adaptación es un proceso reversible que puede implicar una reducción en el número de receptores que se expresan en la membrana plasmática, una inactivación de los mismos y cambios en las proteínas transmisoras de señales que median el efecto distal de estos receptores.

En la tabla 3-1 se resumen las cuatro clases generales de receptores y se aportan unos pocos ejemplos de las vías de transducción de señales asociadas a cada una de ellas.

Vías de transducción de señales ligadas a canales iónicos

Esta clase de receptores convierten una señal química en otra eléctrica que genera una respuesta. Por ejemplo, la activación del receptor de la rianodina (RyR) localizado en la membrana del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético por calcio, cafeína, ATP o metabolitos del ácido araquidónico determina la liberación del calcio hacia el citosol, lo que facilita la contracción muscular (v. más detalles en capítulo 12).

Vías de transducción de señales acopladas a la proteína G

Las proteínas G se acoplan a más de 1.000 receptores distintos, por lo que median la respuesta celular frente a un conjunto increíble de moléculas transmisoras de señales, como hormonas, neurotransmisores, péptidos y sustancias olorosas. Las proteínas G son complejos heterotriméricos constituidos por tres subunidades α, β y γ. Existen 16 subunidades de tipo α, 5 de tipo β y 11 de tipo γ. Estos tres tipos de subunidades se pueden unir hasta formar cientos de combinaciones distintas, lo que les permite interaccionar con un número muy amplio de receptores y efectores. La forma de unirse las subunidades y la asociación con los receptores y efectores dependen del tipo celular.

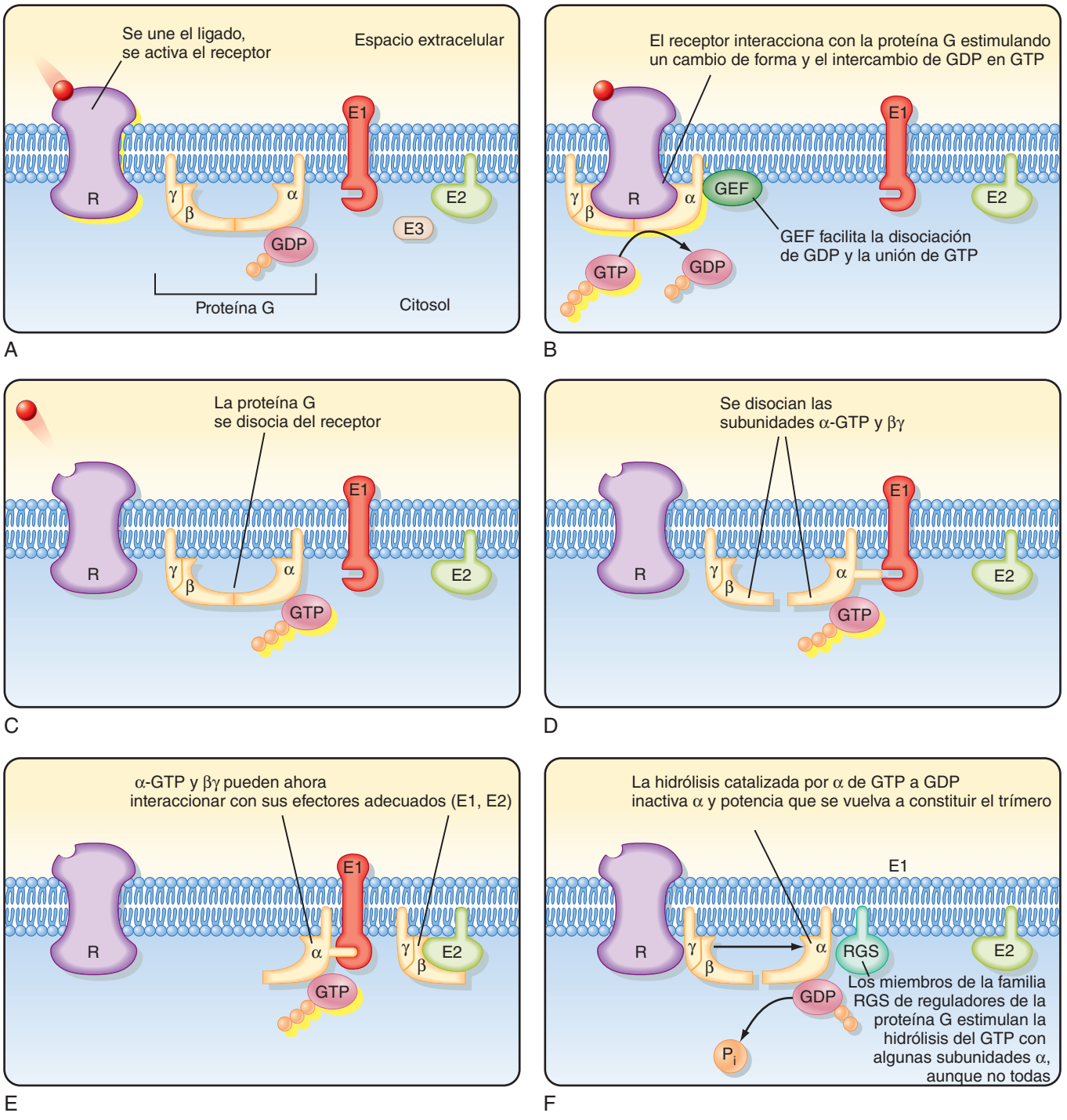
La figura 3-7 muestra un resumen de la activación e inactivación de la proteína G. Cuando no existe ligando, las proteínas G son inactivas y forman un complejo heterotrimérico en el cual la GDP se liga a la subunidad α. Cuando tiene lugar la unión del ligando al receptor, el receptor activado interacciona con el complejo α, β, γ, y esto induce un cambio de forma que estimula la liberación de GDP y la unión de GTP a la subunidad α. La unión del GTP con esta subunidad estimula la disociación de la subunidad α del complejo heterotrimérico y la consiguiente liberación de la subunidad α respecto del dímero βγ, cada uno de los cuales puede interaccionar y regular efectos distales, como adenilato ciclasa y fosfolipasas. Las proteínas G se activan mediante **factores intercambiadores de nucleótidos guanina (GEF)**, que facilitan la disociación de GDP y la unión del GTP, y se inactivan por las **proteínas aceleradoras de GTPasa (GAPS)**, que estimulan la actividad GTPasa de las proteínas G. La activación de los efectos distales por la subunidad α y el dímero βγ se termina cuando la subunidad α hidroliza el GTP ligado para generar GDP y Pi. La subunidad α ligada a GDP se vuelve a asociar con el dímero βγ y termina la activación de los efectores. La hidrólisis del GTP por la subunidad α se facilita gracias a una familia de proteínas denominadas **proteínas RGS** (regulación de la transmisión de señales por la proteína G), que facilitan la inactivación de la transmisión.

Otra forma de interrumpir la transmisión de señales a través de GPCR implica la desensibilización y eliminación mediante endocitosis de los receptores de la membrana plasmática. La unión de una hormona con GPCR aumenta la capacidad de las **GPCR cinasas (GKR)** para fosforilar el dominio intracelular de las GPCR, con lo que recluta unas proteínas llamadas **β-arrestinas** para que se liguen a GPCR. Las β-arrestinas inactivan al receptor y potencian la eliminación mediante endocitosis del GPCR de la membrana plasmática. La inactivación mediante GKR/β-arrestinas con endocitosis de GPCR es un importante mecanismo mediante el cual las células regulan a la baja (desensibilizan) la respuesta durante la exposición prolongada a unas concentraciones de hormonas elevadas.

Las subunidades α activadas se acoplan a diversas proteínas efectoras, como la adenilato ciclasa, las **fosfodiesterasas** y las **fosfolipasas** (A2, C y D). Un efector distal muy frecuente de las proteínas G es la adenilato ciclasa, que facilita la conversión de ATP en AMPc (fig. 3-8, *A*). Cuando un ligando se une a un receptor que interacciona con una proteína G constituida por una subunidad α de la clase α_s, se activará la adenilato ciclasa, aumentando la concentración de AMPc, con la consiguiente activación de la **proteincinasa A (PKA)**. Mediante la fosforilación de residuos específicos de serina y treonina en las proteínas, PKA regula la actividad de las proteínas efectoras. Por el contrario, cuando el ligando se une al receptor que interacciona con una proteína G constituida por una subunidad α de la clase α_i, se inhibirá la adenilato ciclasa, lo que reducirá las concentraciones de AMPc y de PKA. El AMPc regula también de forma directa algunas proteínas efectoras, como los canales controlados por iones. El AMPc se degrada a AMP mediante la acción de las AMPc fosfodiesterasas, que se inhiben por la cafeína y otras metilxantinas. Por tanto, la cafeína pueden prolongar una respuesta celular mediada por AMPc y PKA. Además de la transmisión de señales en el citoplasma, la subunidad catalítica de PKA puede penetrar en el núcleo de las células y fosforilar y activar el factor de transcripción denominado **proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc (CREB)**. La proteína CREB fosforilada aumenta la transcripción de muchos genes. Por tanto, el AMPc tiene muchos efectos celulares, incluidos los efectos directos e indirectos mediados por PKA.

Las proteínas G también regulan la fototransducción (fig. 3-8, *B*). En los bastones oculares, la absorción de la luz por la rodopsina activa la proteína G transducina, que mediante una subunidad α_t activa la GMPc fosfodiesterasa. La activación de esta fosfodiesterasa reduce la concentración de GMPc y cierra un canal catiónico activado por GMPc. Los consiguientes cambios en la actividad de los canales catiónicos modifican el voltaje de la membrana. La exquisita sensibilidad de los bastones a la luz, que les permite detectar un solo fotón de luz, se debe a la abundancia de rodospina en ellos y a la amplificación de la señal (un fotón de luz) por la vía de transmisión de señales proteína G-GMPc fosfodiesterasa-canal de GMPc (v. más detalles en el capítulo 8).

http://booksmedicos.org

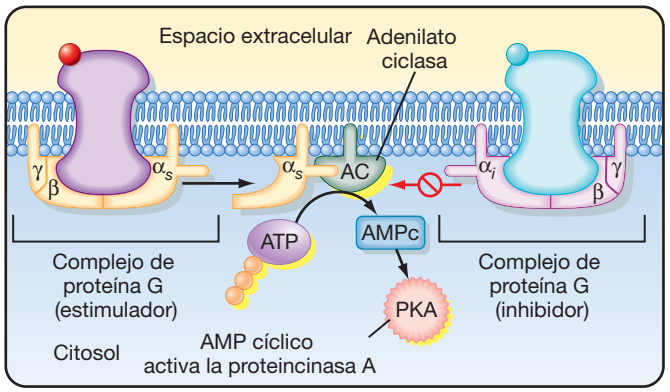


● **Figura 3-7.** Ciclo de activación e inactivación de la proteína G heterotrimérica. Este mismo ciclo participa en la activación e inactivación de las proteínas G monoméricas pequeñas. (Reproducido de Boron W, Boulpaep E. Medical Physiology, Filadelfia, Saunders, 2003.)

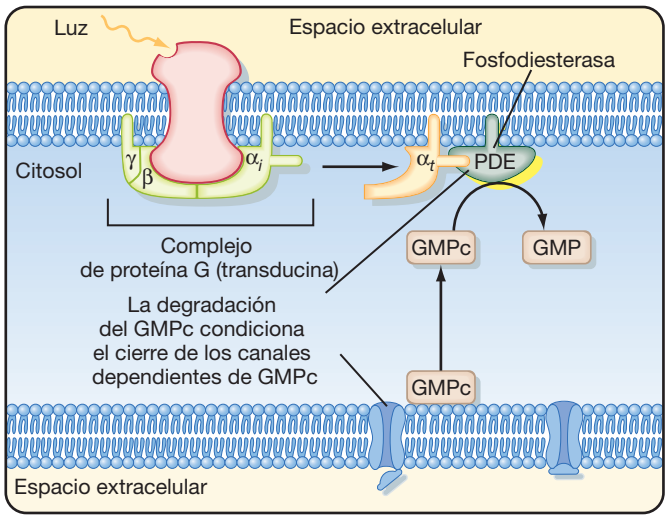
Las proteínas G regulan también las fosfolipasas, una familia de enzimas que modulan diversas vías de transmisión de señales (fig. 3-8, *C*). Los ligandos que activan receptores acoplados a la subunidad α_q estimulan la **fosfolipasa C**, una enzima responsable de la conversión de **fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2)** en **1,4,5-inositol trifosfato (InsP3)** y **DAG** (fig. 3-8, *C*). InsP3 es un segundo mensajero que difunde al retículo endoplásmico, donde activa un canal de calcio activado por ligando, que determina la liberación de Ca^{++} hacia el citosol, mientras que DAG activa la **proteincinasa C (PKC)**, que fosforila proteínas efectoras. Como se ha comentado anteriormente, tanto Ca^{++} como PKC influyen sobre proteínas efectoras, además de otras vías transmisoras de señales, cuyas respuestas inducen.

Los ligandos que se unen a GPCR también pueden activar la **fosfolipasa A2**, una enzima que libera ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana (fig. 3-9). El **ácido araquidónico** se puede liberar de las células y

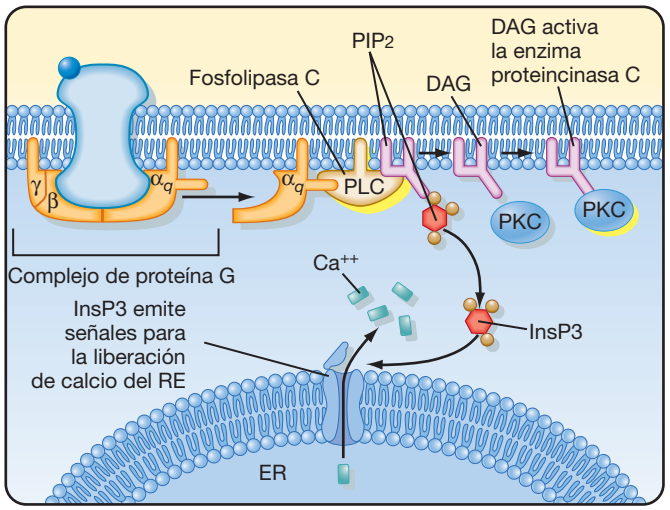
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



A Proteínas G que actúan a través de la adenilato ciclasa



B Proteínas G que actúan a través de una fosfodiesterasa



C Proteínas G que actúan a través de una fosfolipasa

● **Figura 3-8.** Las proteínas G heterotriméricas regulan **(A)** la adenilato ciclasa, modulando así las concentraciones de AMPc y PKA; **(B)** las fosfodiesterasas, que modulan las concentraciones de GMPc y AMPc, y **(C)** las fosfolipasas, que liberan DAG. A su vez, DAG activa PKC e InsPe, que estimulan la liberación de calcio del retículo endoplásmico. (Reproducido de Boron W, Boulpaep E. Medical Physiology, Filadelfia, Saunders, 2003.)

regular a las células vecinas o estimular la inflamación. También puede quedar retenido dentro de las células, incorporándose a la membrana plasmática o metabolizarse en el citosol para generar segundos mensajeros intracelulares que afectan a la actividad de las enzimas o canales iónicos (v. fig. 3-9). En una de estas vías, las **ciclooxigenasas** del citosol facilitan el metabolismo del ácido araquidónico a prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclinas. Las prostaglandinas intervienen en la agregación de las plaquetas, determinan la constricción de las vías aéreas e inducen inflamación. Los tromboxanos también condicionan la agregación de las plaquetas y la constricción de los vasos, mientras que las prostaciclinas inhiben la agregación y dilatan los vasos. En una segunda vía del metabolismo del ácido araquidónico, la enzima 5-lipooxigenasa inicia la conversión del mismo en **leucotrienos**, que participan en las respuestas inflamatorias y alérgicas, incluidas las que producen asma, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal. La tercera vía del metabolismo del ácido araquidónico se inicia por una epioxigenasa, una enzima que facilita la generación del **ácido hidroxieicosatetranoico (HETE)** y del **ácido cis-epoxieicosatrienoico (EET)**. HETE y EET aumentan la liberación de calcio del retículo endoplásmico y estimulan la proliferación celular.

El Ca^{++} también es un mensajero intracelular que induce efectos celulares mediante proteínas ligadoras de Ca^{++}, sobre todo **calmodulina (CaM).** Cuando se produce la unión de Ca^{++} con CaM, su conformación se altera y los cambios estructurales de CaM le permiten unirse a otras proteínas transmisoras de señales y regularlas, como sucede con la AMPc fosfodiesterasa, una enzima que degrada el AMPc a AMP, que es inactivo y no puede activar la PKA. Mediante la unión con **cinasas dependientes de CaM**, la CaM también fosforila residuos de serina y treonina específicos de muchas proteínas, incluida la cinasa de la cadena ligera de miosina, que facilita la contracción muscular lisa (v. capítulo 14).

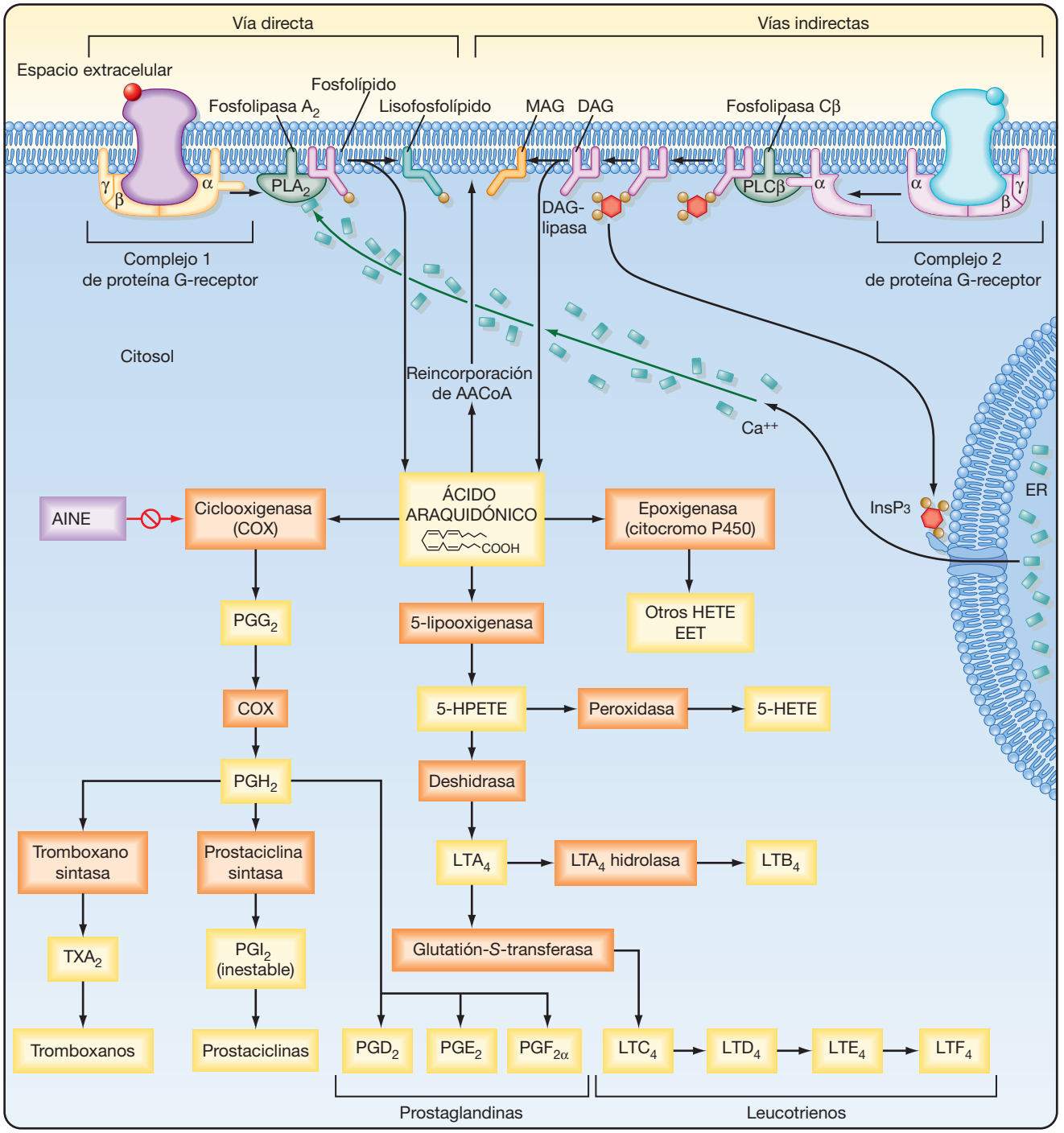
Las proteína fosfatasas y las fosfodiesterasas revierten la acción de las cinasas de los nucleótidos cíclicos

Existen dos formas de terminar una señal iniciada por AMPc y GMPc: potenciar la degradación de estos nucleótidos cíclicos por fosfodiesterasas o por desfosforilación de los efectores por las proteínas **fosfatasas**. Las fosfodiesterasas facilitan la degradación de AMPc y GMPc a AMP y GMP, respectivamente, y se activan por la activación por ligando de las GPCR (v. fig. 3-8, *B*). Las fosfatasas desfosforilan las proteínas efectoras que se fosforilaron por acción de cinasas como PKA. El equilibrio entre la fosforilación mediada por cinasas y la desfosforilación mediada por fosfatasas permite una regulación rápida y ajustada del estado de fosforilación y de la actividad de las proteínas transmisoras de señales.

Proteínas G monoméricas pequeñas

Las proteínas de bajo peso molecular (proteínas G monoméricas) también desempeñan un importante papel en muchas vías de transmisión de señales. Estas proteínas G monoméricas están constituidas por una sola proteína de 20 a 40 kDa, y están ligadas a la membrana por la adición de lípidos tras su traducción. Igual que sucede con las proteínas G heterotriméricas, su actividad depende de la unión del GTP y se regulan por GEF y

http://booksmedicos.org



● **Figura 3-9.** Vías de transmisión de señales con ácido araquidónico. Véanse más detalles en el texto. (Reproducido de Boron W, Boulpaep E. Medical Physiology, Filadelfia, Saunders, 2003.)

GAP. Las proteínas G monoméricas se han clasificado en cinco familias: Ras, Rho, Rab, Ran y Arf. Las GTPasas Ras regulan la expresión génica y la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. Las GTPasas Rho regulan la organización del citoesqueleto de actina, la progresión del ciclo celular y la expresión génica. La familia de GTPasas Rab regulan el transporte intravesicular y la circulación de proteínas entre las organelas de las vías secretoras y endocíticas. Las GTPasas Ran regulan el transporte nucleocitoplasmático de ARN y proteínas, y, por último, las GTPasas Arf regulan el transporte vesicular, igual que las GTPasas Rab.

Vías de transducción de señales ligadas al receptor catalítico

Existen varias clases de receptores con actividad catalítica o que están asociados de forma estrecha con proteínas con este tipo de actividad. Se analizarán cuatro de estas clases, incluidos los receptores que median las respuestas celulares frente al péptido natriurético auricular

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A NIVEL CELULAR

Existen dos isoformas de la **ciclooxigenasa, COX1** y **COX2**, cuyos genes se localizan en los cromosomas 9 y 1, respectivamente. COX1 se expresa de forma constitutiva. Cuando se activa en las células endoteliales, COX 1 facilita la producción de prostaciclinas (v. fig. 3-9), que inhiben los coágulos de sangre (**trombos**). COX1 también facilita la producción de tromboxano A_2, que es un protrombótico (v. fig. 3-9). Por tanto, la salud cardiovascular depende en parte del equilibrio entre las prostaciclinas generadas por las células endoteliales y el tromboxano A_2 generado por las células musculares lisas vasculares. COX2 se activa por estímulos inflamatorios. Por tanto, la capacidad de los **fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)** (p. ej., aspirina, ibuprofeno, naproxeno, paracetamol, indometacina) para suprimir la respuesta inflamatoria se debe a la inhibición de COX2. COX1 y COX2 facilitan la producción de prostanoides, que protegen el estómago. Datos recientes indican que se debe inhibir COX1 y COX2 para ocasionar lesiones en el tubo digestivo. En consecuencia, los efectos negativos de los AINE sobre la mucosa gástrica (p. ej., aumento de la incidencia de hemorragia digestiva) se producen con mayor frecuencia cuando se inhiben tanto COX1 como COX2 por inhibidores no selectivos de COX. Sin embargo, una dosis baja de **aspirina**, un AINE, reduce la producción de tromboxano A_2 por las plaquetas, con escaso efecto sobre la producción endotelial de prostaciclinas. Por tanto, la aspirina en dosis bajas es antitrombótica. Los inhibidores selectivos de COX2 (p. ej., celexocib, rofecoxib, lumiracoxib) resultan muy eficaces para inhibir de forma selectiva COX2, y son muy utilizados para reducir la respuesta inflamatoria. Dado que se cree que los inhibidores de COX2 no tienen los efectos secundarios que producen los AINE a nivel digestivo, su uso ha aumentado considerablemente en estos últimos años. Sin embargo, en 2005 la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos anunció que los fármacos selectivos frente a COX2 se asociaban con un riesgo aumentado de ictus y ataques al corazón, comparados con placebo, pero no cuando se compararon con AINE no selectivos. La FDA llegó a la conclusión de que los inhibidores selectivos de COX2 y los no selectivos (AINE inhibidores de COX) se asociaban con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, posiblemente por la inhibición mediada por COX2 de la producción de prostaciclinas, que son antitrombóticas, como se comentó anteriormente. Por ello, la FDA exigió que tanto los AINE selectivos para COX2 como los no selectivos incorporaran una advertencia en los envases destacando el riesgo de episodios cardiovasculares no deseados. Además, aunque existen muchas pruebas de que los inhibidores selectivos de COX2 no provocan hemorragias digestivas, algunas pruebas recientes han llevado a la FDA a exigir a las empresas farmacéuticas que introduzcan una advertencia también en estos fármacos selectivos de COX sobre el riesgo aumentado de hemorragia digestiva. Los riesgos cardiovasculares asociados con los inhibidores selectivos de COX2 siguen siendo tema de discusión y de investigación intensa*.

*Véase también Mitchell JA, Warner TD. COX isoforms in the cardiovascular system: Understanding the actitivies of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Nat Rev Drug Discov 5:75-86, 2006.

A NIVEL CELULAR

La GTPasas Ras están implicadas en muchas vías de transmisión de señales que regulan la división, la proliferación y la muerte celular. Muchas proteínas de la familia Ras son **oncogénicas** (ocasionan cáncer), mientras que otras parecen actuar como supresores de tumores. Las mutaciones de los genes Ras que inhiben la actividad de GTPasa y la sobreexpresión de las proteínas Ras como consecuencia de la activación de su transcripción inducen una proliferación celular mantenida, un paso fundamental en el desarrollo de los cánceres de muchos órganos, como el páncreas, el colon y el pulmón. Además, las mutaciones y la sobreexpresión de GEF, que facilitan el paso de GTP a GDP, y de GAP, que aceleran la hidrólisis de GTP, también pueden ser oncogénicas.

(ANP) y NO (**guanilato ciclasas receptoras**); el factor de transformación del crecimiento β (TGF-β) (**cinasas de treonina/serina receptoras**); el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y la insulina (**tirosincinasas receptoras**); e interleucinas (**receptores asociados a tirosincinasas**) (fig. 3-10).

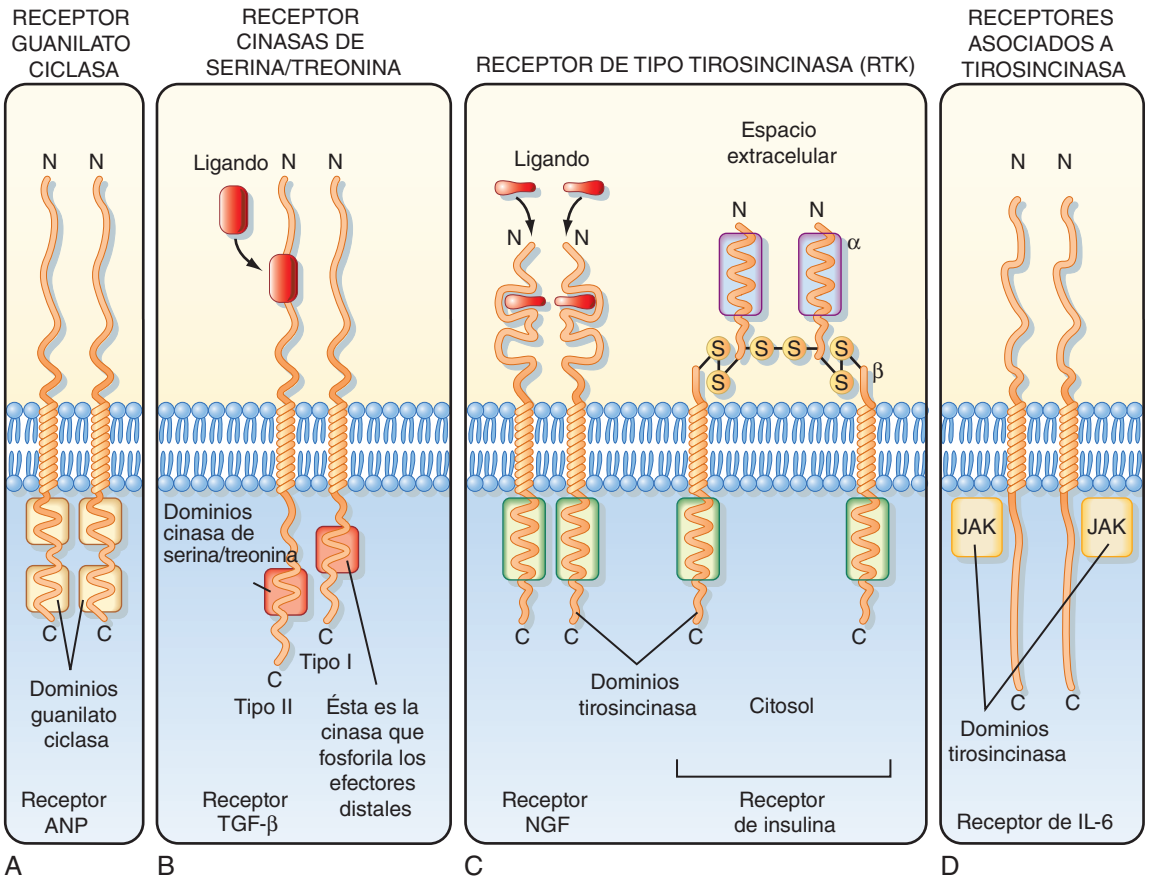
El ANP se liga al dominio extracelular de la guanilato ciclasa receptora de la membrana plasmática, induciendo un cambio en la forma del receptor que condiciona su dimerización con activación de la guanilato ciclasa, que metaboliza el GTP a GMPc (fig. 3-10, *A*). GMPc activa la **proteincinasa dependiente de GMPc** (PKG), que fosforila las proteínas a nivel de unos residuos de serina y treonina específicos. A nivel renal, el ANP inhibe la reabsorción de sodio y agua en el túbulo colector (v. capítulo 34).

El NO activa una guanilato ciclasa receptora soluble, que convierte el GTP en GMPc, que relaja el músculo liso. Dado que la nitroglicerina aumenta la producción de NO, lo que se traduce en un incremento del GMPc y la consiguiente relajación del músculo liso de las arterias coronarias, este compuesto se utiliza desde hace mucho tiempo como tratamiento de la **angina de pecho** (es decir, el dolor torácico secundario a un flujo inadecuado de sangre hacia el corazón).

El receptor de TGF-β es una cinasa de treonina/serina que se compone de dos subunidades (fig. 3-10, *B*). La unión de TGF-β a la subunidad de tipo II induce que fosforile la subunidad de tipo I a nivel de unos residuos de serina y treonina específicos, lo que condiciona a su vez la fosforilación de otras proteínas efectoras distales sobre residuos de serina y treonina, y desencadena la consiguiente respuesta celular.

Existen dos clases de receptores de tipo tirosincinasa. Los receptores del factor de crecimiento nervioso (NGF) son un ejemplo característico de una de estas clases (fig. 3-10, *C*). La unión del ligando a dos receptores NGF facilita su dimerización y la activación de la actividad tirosincinasa. La activación del receptor de insulina, que es tetramérico y está constituido por dos subunidades α y dos β, por la acción de la insulina, es un ejemplo del otro tipo de receptor tirosincinasa. La unión de la insulina a las subunidades α determina un cambio de forma que facilita la interacción entre los

http://booksmedicos.org



● **Figura 3-10.** Ilustración de cuatro tipos de receptores catalíticos. Véanse más detalles en el texto. (Reproducido de Boron W, Boulpaep E. Medical Physiology, Filadelfia, Saunders, 2003.)

dos pares de α y β. La unión de la insulina a su receptor condiciona la autofosforilación de los residuos de tirosina en los dominios catalíticos de las subunidades β, y el receptor activado se encarga luego de fosforilar las proteínas citoplasmáticas para ocasionar sus efectos intracelulares.

La cuarta clase de receptores catalíticos incluye los receptores asociados a la tirosincinasa, que no tienen actividad cinasa intrínseca, pero se asocian con proteínas con actividad tirosincinasa, como las de las **familias Src** y **Janus (JAK)** (fig. 3-10, *D*). Los receptores de esta clase se ligan a diversas citocinas, como la interleucina-6 y la eritropoyetina. Las subunidades de los receptores asociados a la tirosincinasa se reúnen para formar homodímeros (αα), heterodímeros (αβ) o heterotrímeros (αβγ) cuando se une el ligando. El ensamblaje de las subunidades potencia la unión de las tirosincinasas, que inducen la actividad cinasa y, posteriormente, fosforilan residuos tirosina en las cinasas y en el receptor.

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA A TRAVÉS DE LAS VÍAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

Las hormonas esteroideas y tiroideas, el AMPc y las tirosincinasas receptoras son factores de transcripción que regulan la expresión génica y participan de este modo en las vías de transducción de las señales. En esta sección se comenta la regulación de la expresión génica por las hormonas tiroideas y esteroideas, el AMPc y las tirosincinasas receptoras.

Vías de transducción de señales ligadas a receptores nucleares

La familia de receptores nucleares incluye más de 30 genes, y se ha dividido en dos subfamilias según la estructura y el mecanismo de acción: *a)* receptores de hormonas esteroideas y *b)* receptores que se ligan al ácido retinoico, las hormonas tiroideas (triyodotiroinas) y la vitamina D. Cuando los ligandos se unen a estos receptores, el complejo ligando-receptor activa los factores de transcripción que se unen al ADN y regulan la expresión de los genes (v. figs. 3-2, 3-5 y 3-6).

La localización de estos receptores nucleares es variable. Los receptores para los glucocorticoides y mineralcorticoides se localizan en el citoplasma, donde interactúan con las chaperonas (p. ej., las proteínas del shock térmico) (v. fig. 3-2). La unión de la hormona con estos receptores determina un cambio de forma, que condiciona que las chaperonas se separen del receptor, lo que descubre un motivo de localización nuclear que facilita la translocación al núcleo del complejo receptor-hormona ligada. Los receptores de estrógenos y progesterona se localizan principalmente en el núcleo, mientras que los de hormonas tiroideas y ácido retinoico se hallan en el núcleo unidos al ADN (v. fig. 3-2).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

La importancia de las vías de transmisión de señales en medicina queda clara con la siguiente lista de fármacos muy conocidos que actúan mediante la regulación de las mismas.

- **Aspirina**, el primer fármaco (1899), inhibe COX1 y COX2.
- **Los agonistas y antagonistas β-adrenérgicos** se emplean en el tratamiento de diversos trastornos médicos. Los agonistas β_1 aumentan la contractilidad y la frecuencia cardíacas en los pacientes con hipotensión arterial. Los agonistas β_2 dilatan los bronquios y se utilizan en el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por el contrario, los antagonistas β-adrenérgicos se emplean en los pacientes con hipertensión, angina, arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca congestiva (v. capítulo 18).
- **Fluoxetina** es un antidepresivo que inhibe la recaptación del neurotransmisor serotonina por la célula presináptica, con la consiguiente potenciación de la activación de los receptores de serotonina (v. capítulo 6).
- Se emplean varios anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer producido por la activación de los receptores de factores de crecimiento en las células neoplásicas. Por ejemplo, el **trastuzumab** es un anticuerpo monoclonal empleado en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama metastásico que sobreexpresan **HER2/neu**, un miembro de la familia del receptor EGF que estimula el crecimiento y la diferenciación celular. El **cetuximab** y el **bevacizumab** también son anticuerpos monoclonales que se emplean en el tratamiento de los tumores colorrectales y de cabeza y cuello metastásicos. Estos anticuerpos se ligan e inhiben el receptor EGF y, de este modo, inhiben el crecimiento de las células neoplásicas inducido por EGF.
- Los fármacos que inhiben la fosfodiesterasa específica de GMPc de tipo 5, como el **sildenafilo, tadalafilo** y **vardenafilo**, prolongan los efectos vasodilatadores del NO y se emplean en el tratamiento de los pacientes con disfunción eréctil e hipertensión arterial pulmonar.

Cuando se produce la activación mediante la unión de la hormona, los receptores nucleares se ligan a secuencias específicas del ADN en las regiones reguladoras de los genes que responden, que se denominan **elementos de respuesta hormonal**. La unión del receptor-ligando con el ADN determina un cambio de forma del ADN que inicia la transcripción. Los receptores nucleares también regulan la expresión génica actuando como represores de la transcripción. Por ejemplo, los glucocorticoides suprimen la **proteína activadora de la transcripción 1 (AP-1)** y el **factor nuclear κB (NF-κB)**, que estimulan la expresión de los genes que causan inflamación, y por este mecanismo los glucocorticoides reducen la inflamación.

Como se comentó anteriormente, el AMPc es un importante segundo mensajero. Además de su importancia por activar PKA, que fosforila residuos de serina y treonina específicos en las proteínas, el AMPc estimula la transcripción de muchos genes, incluidos los que codifican hormonas, como la somatostatina, el glucagón y el polipéptido intestinal vasoactivo (v. fig. 3-6). Muchos genes activados por el AMPc tienen un **elemento de respuesta al AMPc (CRE)** en su ADN. El aumento del AMPc estimula a la PKA, que se traslada al núcleo, donde fosforila **CREB** y aumenta así su afinidad por la **proteína ligadora de CREB** (**CBP**). El complejo CREB-CBP activa la transcripción. La respuesta termina cuando PKA fosforila una fosfatasa que desfosforila CREB.

Muchos factores de crecimiento, como EGF, PDGF, NGF e insulina, se unen a receptores con actividad tirosincinasa, activándolos. La activación de las tirosincinasas pone en marcha una cascada de acontecimientos que potencian la actividad de las pequeñas proteínas Ras que se unen al GTP, lo que permite, a través de una serie de pasos y proteínas intermedios, la activación de la transcripción de los genes que estimulan el crecimiento celular.

Los receptores asociados a la tirosincinasa, según se ha descrito antes, se activan por acción de diversas hormonas, como las citocinas, la hormona de crecimiento y los interferones. Aunque estos receptores no tienen actividad tirosincinasa, se asocian a las **proteínas de la familia Janus (JAK)**, que sí la tienen. Cuando se activan, los receptores asociados a las hormonas tirosincinasas activan JAK, que fosforila unos factores de transcripción latentes, denominados **transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT)**. Cuando se produce la fosforilación de los STAT en residuos de tirosina, se produce su dimerización y pueden penetrar en el núcleo para regular la transcripción.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. La función de las células está coordinada e integrada de forma estrecha gracias a señales químicas externas, entre las que se incluyen hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento, sustancias olorosas y productos del metabolismo celular, que sirven como mensajeros químicos y permiten la comunicación intercelular. Las señales físicas y químicas interaccionan con los receptores de la membrana plasmática, el citoplasma y el núcleo. La interacción entre estas señales y los receptores pone en marcha una cascada de acontecimientos que median la respuesta frente a cada estímulo. Estas vías permiten garantizar que la respuesta celular ante una señal externa sea específica, amplificada, muy regulada y coordinada.
2. Los receptores acoplados a las proteínas G interaccionan con canales iónicos, a los cuales regulan; con la adenilato ciclasa y la vía de transmisión de señales AMPc-PKA; con las fosfodiesterasas, que también regulan las vías de transmisión de señales de AMPc y GMPc; y con las fosfolipasas, que regulan la producción de prostaglandinas, prostaciclinas y tromboxanos. Las proteínas G monoméricas regulan muchos procesos celulares, incluida la expresión génica, la organización del

http://booksmedicos.org

citoesqueleto de actina, la progresión del ciclo celular y el transporte de vesículas intracelular.

3. Existen cuatro subtipos de receptores catalíticos que influyen sobre la respuesta celular ante una amplia variedad de hormonas, como ANP, NO, TGF- β, PDGF, insulina e interleucinas.
4. Existen dos tipos de receptores nucleares. Uno se localiza en el citoplasma cuando no tiene unido ligando y sólo se trasloca al núcleo cuando se liga al mismo, mientras que el otro tipo se encuentra de forma permanente en el núcleo. Ambos tipos de receptores regulan la transcripción de los genes.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

http://booksmedicos.org

SECCIÓN DOS

EL SISTEMA NERVIOSO

Kalman Rubinson y Eric J. Lang

CAPÍTULO 4 El sistema nervioso: introducción a las células y a los sistemas

CAPÍTULO 5 Generación y conducción de los potenciales de acción

CAPÍTULO 6 Transmisión sináptica

CAPÍTULO 7 El sistema somatosensorial

CAPÍTULO 8 Los sentidos especiales

CAPÍTULO 9 Organización de la función motora

CAPÍTULO 10 Funciones superiores del sistema nervioso

CAPÍTULO 11 El sistema nervioso autónomo y su control central

http://booksmedicos.org

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 4

El sistema nervioso: introducción a las células y a los sistemas

El sistema nervioso está formado por una red de comunicaciones y control, que permite al organismo interactuar de forma adecuada con el entorno. En este entorno se incluye tanto el externo (el mundo exterior al cuerpo) como el interno (los componentes y cavidades del organismo). El sistema nervioso puede dividirse en una parte central y una parte periférica, cada una con sus correspondientes subdivisiones. El sistema nervioso periférico (SNP) es la superficie de contacto entre el entorno y el sistema nervioso central (SNC) e incluye neuronas sensitivas (o aferentes primarias), neuronas motoras somáticas y neuronas motoras autónomas. Las neuronas motoras autónomas se comentan en el capítulo 11.

Las funciones generales del sistema nervioso incluyen la detección sensitiva, el procesamiento de la información y la expresión de la conducta. Otros sistemas, como el endocrino y el inmunitario, comparten algunas de estas funciones, pero el sistema nervioso está especializado en ellas.

La detección sensitiva es el proceso mediante el cual las neuronas traducen la energía ambiental en señales neuronales. Esta detección se lleva a cabo por neuronas especiales, denominadas receptores sensitivos. Se pueden percibir distintas formas de energía, como mecánica, luminosa, sonora, química, térmica y, en algunos animales, eléctrica.

El procesamiento de la información, que incluye el aprendizaje y la memoria, depende de la comunicación intercelular en los circuitos neuronales. Los mecanismos incluyen acontecimientos eléctricos y químicos. El procesamiento de la información comprende:

1. Transmisión de la información a través de redes neuronales.
2. Transformación de la información mediante la recombinación con otra información (integración neuronal).
3. Percepción de la información sensitiva.
4. Almacenamiento y recuperación de la información (memoria).
5. Planificación y puesta en funcionamiento de órdenes motoras.
6. Procesos del pensamiento y de la conciencia.
7. Aprendizaje.
8. Emociones y motivación.

La conducta es el conjunto de las respuestas del organismo frente a su entorno. La conducta puede ser oculta, como sucede con la capacidad cognitiva, pero los animales pueden expresar la conducta de forma manifiesta a través de actos motores (como la contracción muscular) o de respuestas autónomas (como la secreción glandular). En los seres humanos el lenguaje es un conjunto especialmente importante de conductas, que interviene en el procesamiento y almacenamiento de la información. El aprendizaje y la memoria son formas especiales de procesamiento de la información que permiten cambios de la conducta adecuados como respuesta a las experiencias previas.

COMPONENTES CELULARES DEL SISTEMA NERVIOSO

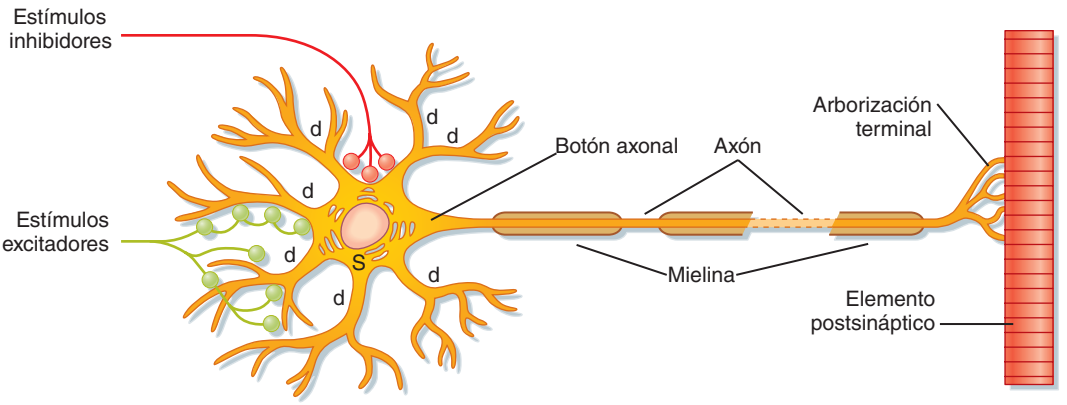
El sistema nervioso está constituido por células, tejido conjuntivo y vasos sanguíneos. Los principales tipos celulares son las **neuronas** (células nerviosas) y la **neuroglía** («pegamento nervioso»). Las neuronas están especializadas a nivel anatómico y fisiológico para la comunicación y transmisión de señales, y estas propiedades resultan esenciales para la función del sistema nervioso. Tradicionalmente, la neuroglía, también denominada sencillamente glía, está formada por células de soporte que dan apoyo metabólico y físico a las neuronas, al tiempo que aíslan unas neuronas de otras y ayudan a mantener el medio interno del sistema nervioso.

Neuronas

La unidad funcional del sistema nervioso es la neurona (fig. 4-1), y los circuitos neuronales están constituidos por neuronas conectadas entre ellas mediante sinapsis. La actividad neuronal se codifica en general mediante secuencias de potenciales de acción que se propagan a lo largo de los axones en los circuitos neuronales (v. capítulo 5). La información codificada se transmite de una neurona a la siguiente mediante la transmisión sináptica (v. capítulo 6). En esta transmisión, los potenciales de acción que llegan a una terminación presináptica suelen estimular la liberación de un neurotransmisor químico. Este neurotransmisor puede entonces excitar a la célula postsináptica (posiblemente para descargar uno o más potenciales de acción), inhibir su actividad o condicionar la acción de otras terminaciones axonales.

La neurona clásica comprende un cuerpo celular o soma, un número variable de dendritas a modo de ramas y otra prolongación que se extiende desde el soma, denominada axón. El cuerpo celular (soma o pericarion) de la neurona contiene el núcleo y el nucléolo de la célula, y también cuenta con un aparato de biosíntesis bien desarrollado para fabricar los elementos que forman la membrana, enzimas sintéticas y otras sustancias químicas necesarias para

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 4-1. Diagrama esquemático de una neurona idealizada, con sus componentes principales. La mayoría de los estímulos aferentes procedentes de los axones de otras células terminan en sinapsis sobre las dendritas (d), aunque algunos pueden hacerlo en el soma (S). Las terminaciones excitadoras suelen terminar más distalmente en las dendritas que las inhibidoras, que con frecuencia terminan en el soma. (Reproducido de Williams PL, Warwick R. Functional Neuroanatomy of man. Edimburgo, Churchill Livingstone, 1975.)

las funciones especializadas de las células nerviosas. El aparato de biosíntesis de la neurona incluye los cuerpos de Nissl, que son pilas de retículo endoplásmico rugoso, y un prominente aparato de Golgi. En el soma se encuentran también numerosas mitocondrias y elementos del citoesqueleto, que incluyen neurofilamentos y microtúbulos. A diferencia de la mayoría de las células del organismo, las neuronas tienen una diversidad enorme de formas y tamaños. Las neuronas de morfología similar suelen ser características de regiones específicas del SNC. Las variaciones morfológicas se deben a los cambios en el patrón de ramificación de las dendritas y el axón.

Las dendritas son extensiones ramificadas de extremo afilado del soma, y en general transmiten información hacia el cuerpo celular. El conjunto de dendritas ramificadas de una neurona se denomina árbol dendrítico. En algunas neuronas, las dendritas miden más de 1 mm y pueden ser responsables de más del 90% de la superficie de la neurona. Las dendritas proximales (cercanas al soma neuronal) contienen los cuerpos de Nissl y partes del aparato de Golgi. Sin embargo, las principales organelas citoplasmáticas en las dendritas son los microtúbulos y los neurofilamentos. Dado que las dendritas son la parte fundamental de la superficie que recibe las aferencias sinápticas de otras neuronas, la forma y el tamaño del árbol dendrítico, además de la población y distribución de los canales dentro de la membrana de las dendritas, son importantes determinantes de cómo la estimulación sináptica afecta a la neurona. La estimulación sináptica de las dendritas se puede conducir de forma pasiva hacia el soma neuronal, pero estas señales suelen irse reduciendo conforme avanzan hacia el soma y, en las células grandes, tendrían poca influencia sobre la neurona. Sin embargo, las dendritas de las neuronas más grandes pueden tener zonas activas, que suelen utilizar canales dependientes del voltaje y del calcio, que pueden producir picos de voltaje importantes para la integración de los múltiples estímulos sinápticos que recibe una sola neurona (v. capítulo 6).

El axón es una prolongación de la célula que se encarga de transmitir los impulsos generados en la célula hacia la neurona siguiente o, cuando se trata de una motoneurona, hacia la fibra muscular. En general, cada neurona dispone de un único axón, y el diámetro de éste es uniforme. La longitud y el diámetro de los axones varían según el tipo de neurona. Algunos no superan mucho la longitud de las dendritas, mientras que otros llegan a alcanzar un metro o incluso más. Los axones pueden tener ramas ortogonales en su trayecto, pero con frecuencia terminan en una red de ramas denominada arborización terminal (v. fig. 4-1). La forma, el tamaño y la organización de esta arborización terminal determinan con qué células contacta. El axón se origina en el soma (o, en ocasiones, en una dendrita proximal) en una región especializada conocida como botón axonal. El botón axonal y el propio axón se distinguen del soma y de las dendritas proximales en que carecen de retículo endoplásmico rugoso, ribosomas libres y aparato de Golgi. En el botón axonal suelen generarse los potenciales de acción, porque tiene una concentración elevada de los canales necesarios (v. capítulos 5 y 6). Como el soma es el motor metabólico del axón, parece razonable que sea preciso un soma grande para mantener axones largos y gruesos, y que las neuronas muy pequeñas se asocien con axones muy cortos. Por tanto, los axones no sólo transmiten información en los circuitos neuronales sino que también se encargan de la transmisión de sustancias químicas desde o hacia las terminaciones sinápticas, gracias al transporte axonal. Por este motivo, los axones se degeneran cuando se desconectan del soma celular.

Transporte axonal

La mayoría de los axones son demasiado largos para permitir un desplazamiento eficiente de las sustancias desde el soma a las terminaciones sinápticas mediante difusión simple. Los componentes de la membrana y el citoplasma generados en el aparato biosintético del soma deben distribuirse para reponer los materiales secretados o inactivados a lo largo del axón y, sobre todo, los elementos presinápticos en el extremo terminal. Esta distribución se realiza gracias a un sistema de transporte especial denominado transporte axonal (fig. 4-2).

Existen varios tipos de transporte axonal. Las organelas rodeadas de membrana y las mitocondrias se transportan con relativa rapidez mediante un transporte axo-

http://booksmedicos.org

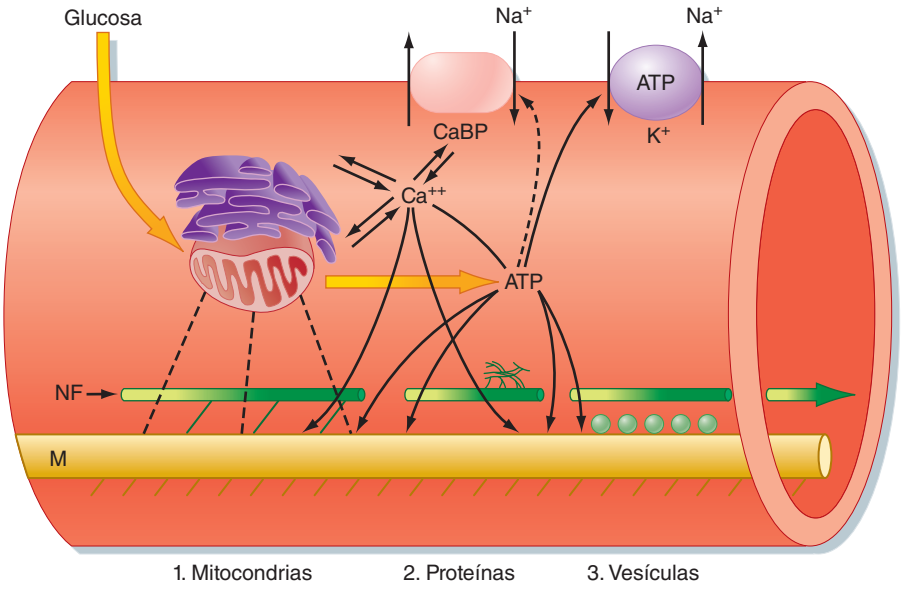


Figura 4-2. Se ha propuesto que el transporte axonal depende del movimiento de unos filamentos de transporte. Se necesita energía, que es aportada por la glucosa. Las mitocondrias regulan la concentración de cationes en el axoplasma mediante el aporte de ATP a las bombas iónicas. Un catión importante para el transporte axonal es el Ca^{++}. Los filamentos de transporte se desplazan a lo largo del citoesqueleto (microtúbulos [M] o de los neurofilamentos [NF]) mediante puentes cruzados. Los componentes transportados se unen a los filamentos de transporte. CaBP: proteína quelante del Ca^{++}; NF: neurofilamentos.

nal rápido. Las sustancias disueltas en el citoplasma, como las proteínas, se desplazan por un transporte axonal lento. En los mamíferos, el transporte axonal rápido se produce con una velocidad de 400 mm/día, mientras que el lento circula a 1 mm/día. Las vesículas sinápticas, que circulan por transporte axonal rápido, pueden viajar desde el soma de una motoneurona de la médula espinal hasta la unión neuromuscular del pie de la persona en 2,5 días. En comparación, el desplazamiento de proteínas solubles en esta misma distancia tardaría casi 3 años.

El transporte axonal requiere energía metabólica, y en él participan los iones de calcio. Los microtúbulos constituyen un sistema de guías conductoras a lo largo de las cuales se desplazan las organelas rodeadas de membrana (v. fig. 4-2). Las organelas se unen a los microtúbulos mediante uniones parecidas a las existentes entre los filamentos finos y gruesos del músculo esquelético. El calcio estimula el desplazamiento de las organelas a lo largo de los microtúbulos. Se necesitan unas proteínas motoras especiales asociadas con los microtúbulos, denominadas cinesina y dineína, para el transporte axonal.

El transporte axonal es bidireccional. El transporte desde el soma hacia las terminaciones axónicas se llama transporte axonal anterógrado, y en este proceso participa la cinesina. Sirve para reponer las vesículas sinápticas y las enzimas responsables de la síntesis de neurotransmisores en las terminaciones sinápticas. El transporte en la dirección contraria, que depende de la dineína, se denomina transporte axonal retrógrado. En este proceso se consigue que regresen hacia el soma las membranas de las vesículas sinápticas recicladas para la degradación por los lisosomas.

LA MATRIZ DE SOPORTE DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El entorno local de la mayoría de las neuronas del SNC está controlado de forma que queden protegidas en condiciones normales de las variaciones extremas en la composición del líquido extracelular que las baña. Este control se consigue mediante las funciones amortiguadoras de la neuroglía, la regulación de la circulación del SNC, la existencia de la barrera hematoencefálica y el intercambio de sustancias entre el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el líquido extracelular del SNC.

APLICACIÓN CLÍNICA

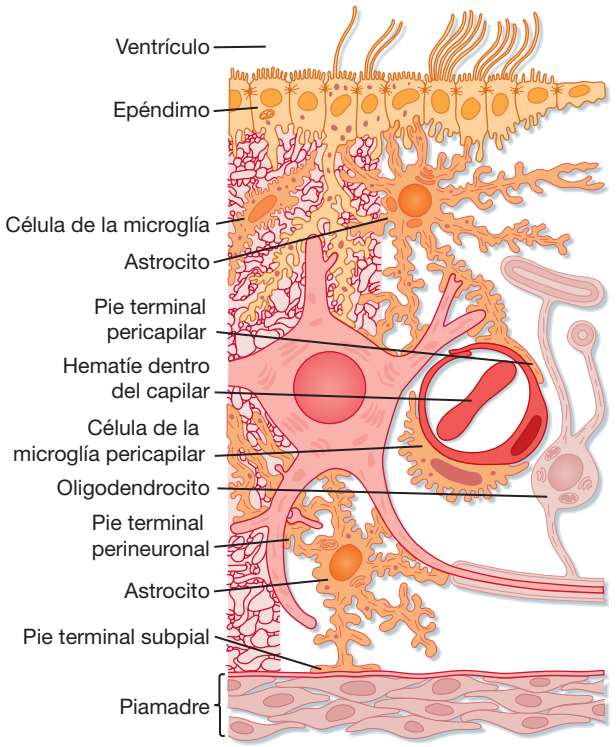
Determinados virus y toxinas pueden resultar transportados por el sistema de transporte axonal de los nervios periféricos. Por ejemplo, el virus del herpes zóster, responsable de la varicela, invade las células de los ganglios de la raíz dorsal. El virus puede quedar albergado en estas neuronas durante muchos años. Sin embargo, al final se puede activar por un cambio del estado inmunitario y será transportado siguiendo los axones sensitivos hasta la piel. Otro ejemplo es el transporte axonal de la toxina tetánica. La bacteria *Clostridium tetani* puede crecer sobre una herida sucia, y en personas no vacunadas frente a la toxina tetánica, esta toxina se puede transportar de forma retrógrada por los axones de las motoneuronas. La toxina puede escapar hacia el espacio extracelular del asta ventral de la médula espinal y bloquear los receptores sinápticos para los aminoácidos inhibidores, proceso que ocasiona las convulsiones tetánicas.

Neuroglía

Los principales elementos celulares no neuronales del sistema nervioso son la neuroglía (fig. 4-3) o células de sostén. Las células de la neuroglía del SNC humano superan en número a las neuronas por un orden de magnitud, de forma que existen 10^{13} células de la neuroglía frente a 10^{12} neuronas.

La neuroglía no participa de forma directa en la comunicación a corto plazo de información a través del sistema nervioso, pero ayuda a realizar esta función. Por ejemplo, algunos tipos de células de la neuroglía captan moléculas de neurotransmisores y, de este modo, condicionan de forma directa la actividad sináptica. Otras aportan la vaina de mielina a muchos axones, lo que acelera la conducción de los potenciales de acción a lo largo de los mismos (v. capítulo 5) y permite así una comunicación más rápida de los axones a larga distancia.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 4-3. Representación esquemática de los elementos no neurales del SNC. Se muestran dos astrocitos que terminan en un soma y dendritas de una neurona. También contactan con la superficie de la pía, con los capilares o con ambas estructuras. Un oligodendrocito aporta la vaina de mielina para los axones. Se muestran también las células de la microglía y las células ependimarias. (Reproducido de Williams PL, Warwick R. Functional Neuroanatomy of man. Edimburgo, Churchill Livingstone, 1975.)

A NIVEL CELULAR

Los astrocitos se acoplan entre ellos mediante uniones en hendidura, de forma que se genera un sincitio a través del cual se produce la redistribución de iones y pequeñas moléculas siguiendo sus gradientes de concentración o por flujo de corriente. Cuando la actividad neuronal normal da lugar a un aumento local de la concentración extracelular de K^+, esta red acoplada permite la redistribución espacial del mismo en una zona extrema a través del flujo de corriente en muchos astrocitos.

En condiciones de hipoxia, como se puede observar en la isquemia secundaria a la obstrucción de una arteria (p. ej., en el ictus), la $[K^+]$ en el espacio extracelular de una región del encéfalo puede aumentar por un factor de hasta 20 veces. Esto despolariza las neuronas y terminaciones sinápticas y condiciona la liberación de transmisores, como el glutamato, que aumentarán todavía más la liberación de K^+ de las neuronas. La liberación adicional sólo agrava el problema, y puede ser causa de muerte neuronal. En estas condiciones, posiblemente la astroglía local capte el exceso de K^+ gracias al cotransportador de K^+-Cl^- en lugar de realizar un taponamiento espacial, porque el aumento de la $[K^+]$ es un proceso difuso, no localizado.

Las células de la neuroglía del SNC son los astrocitos y la oligodendroglía (v. fig. 4-3), mientras que en el SNP se encuentran las células de Schwann y las células satélite. Las células de la microglía y las ependimarias se consideran también células neurogliales centrales.

Los astrocitos (que deben el nombre a su forma de estrella) ayudan a regular el microambiente del SNC. Sus prolongaciones contactan con las neuronas y rodean a los grupos de terminaciones nerviosas, aislándolas del resto de las sinapsis adyacentes y del espacio extracelular general. Los astrocitos también tienen podocitos, que contactan con los capilares y con el tejido conjuntivo en la superficie del SNC, la piamadre (v. fig. 4-3). Estas prolongaciones a modo de pies (podocitos) pueden intervenir en la entrada de sustancia al SNC. Los astrocitos son capaces de captar de forma activa iones K^+ y neurotransmisores, que pueden metabolizar, biodegradar o reciclar. Por tanto, los astrocitos se comportan como amortiguadores del entorno extracelular de las neuronas respecto de los neurotransmisores y los iones. El citoplasma de los astrocitos contiene filamentos gliales, que dan soporte mecánico al tejido del SNC. Tras una lesión, las prolongaciones de los astrocitos que contienen estos filamentos gliales se hipertrofian y forman una cicatriz de glía.

Muchos axones se rodean de una vaina de mielina, que es una cubierta espiral de múltiples capas de membrana de las células gliales (fig. 4-4; v. también fig. 4-1). En el SNC, los axones mielinizados se rodean de las membranas de la oligodendroglía (fig. 4-4, *A*), y los axones amielínicos están desnudos. En el SNP los axones amielínicos se rodean de células de Schwann, mientras que los mielinizados se rodean de múltiples membranas de células de Schwann, de modo similar a los axones centrales rodeados de oligodendroglía. Una diferencia fundamental es que muchos axones centrales pueden estar mielinizados por una sola célula de la oligodendroglía, mientras que en la periferia cada célula de Schwann rodea a un axón único. La mielina aumenta la velocidad de conducción de los potenciales de acción, en parte limitando el flujo de corriente iónica a las pequeñas porciones amielínicas del axón entre las células adyacentes que lo rodean, los nódulos de Ranvier (fig. 4-4, *B*; v. también el capítulo 5).

Las células satélite encapsulan las células ganglionares de la raíz dorsal y de los pares craneales, y regulan su microambiente de forma simular a la empleada por los astrocitos.

La microglía son macrófagos latentes. Cuando el SNC se lesiona, la microglía ayuda a eliminar los productos celulares dañados. Recibe para ello la ayuda de la neuroglía y de otros fagocitos que invaden el SNC desde la circulación.

Las células ependimarias forman la cubierta epitelial de los espacios ventriculares del encéfalo, que contienen el LCR. Muchas sustancias difunden con facilidad a través del epéndima, que se localiza entre el espacio extracelular del encéfalo y el LCR. El LCR se secreta en gran parte por células ependimarias especializadas de los plexos coroideos localizados en el sistema ventricular.

La mayoría de las neuronas del sistema nervioso del adulto son células posmitóticas (aunque pueden persistir algunas células madre en ciertas zonas del cerebro). Existen muchas células precursoras gliales en el cerebro del adulto, y siguen siendo capaces de dividirse y diferenciarse. Por tanto, los elementos celulares que dan origen a la mayoría de los tumores cerebrales intrínsecos del adulto

http://booksmedicos.org

son las células gliales. Por ejemplo, los tumores cerebrales pueden originarse en los astrocitos (la malignidad de estas lesiones es variable, desde el astrocitoma de crecimiento lento hasta el glioblastoma multiforme que causa la muerte del paciente con rapidez), en la oligodendroglía (oligodendroglioma) o en las células ependimarias (ependimoma). Las células meníngeas también pueden ser origen de tumores de crecimiento lento (meningioma), que comprimen el tejido cerebral, igual que lo son las células de Schwann (p. ej., «neurinomas del acústico», que son tumores originados por las células de Schwann del octavo par craneal). En el cerebro de los lactantes las neuronas todavía se dividen, y pueden ser origen de neuroblastomas (p. ej., en el techo del cuarto ventrículo) o retinoblastomas (en el ojo).

La barrera hematoencefálica

El desplazamiento de moléculas grandes y de iones con mucha carga desde la sangre al cerebro y a la médula espinal está muy limitado. La limitación se debe, por lo menos en parte, a la acción de barrera de las células endoteliales capilares del SNC y a las uniones estrechas entre ellas. Los astrocitos pueden ayudar también a limitar el desplazamiento de ciertas sustancias. Por ejemplo, captan iones potasio, regulando de este modo su concentración en el espacio extracelular. Algunos fármacos, como la penicilina, se eliminan del SNC mediante mecanismos de transporte.

EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El SNC, entre otras funciones, se encarga de recoger información sobre el entorno procedente del SNP; procesa esta información y percibe parte de ella; organiza respuestas reflejas y conductuales de otro tipo; es responsable del conocimiento, la memoria y el aprendizaje, y planifica y ejecuta movimientos voluntarios. El SNC incluye la médula espinal y el encéfalo (fig. 4-5).

APLICACIÓN CLÍNICA

La barrera hematoencefálica puede alterarse en la patología encefálica. Por ejemplo, los tumores cerebrales pueden permitir la entrada de sustancias que no deberían pasar desde la circulación al cerebro. Los radiólogos pueden aprovechar esta situación para introducir una sustancia en la circulación que no pueda penetrar la barrera hematoencefálica en condiciones normales. Si se puede ver esta sustancia, será posible emplear su acumulación en la región correspondiente al tumor cerebral para valorar la distribución del mismo.

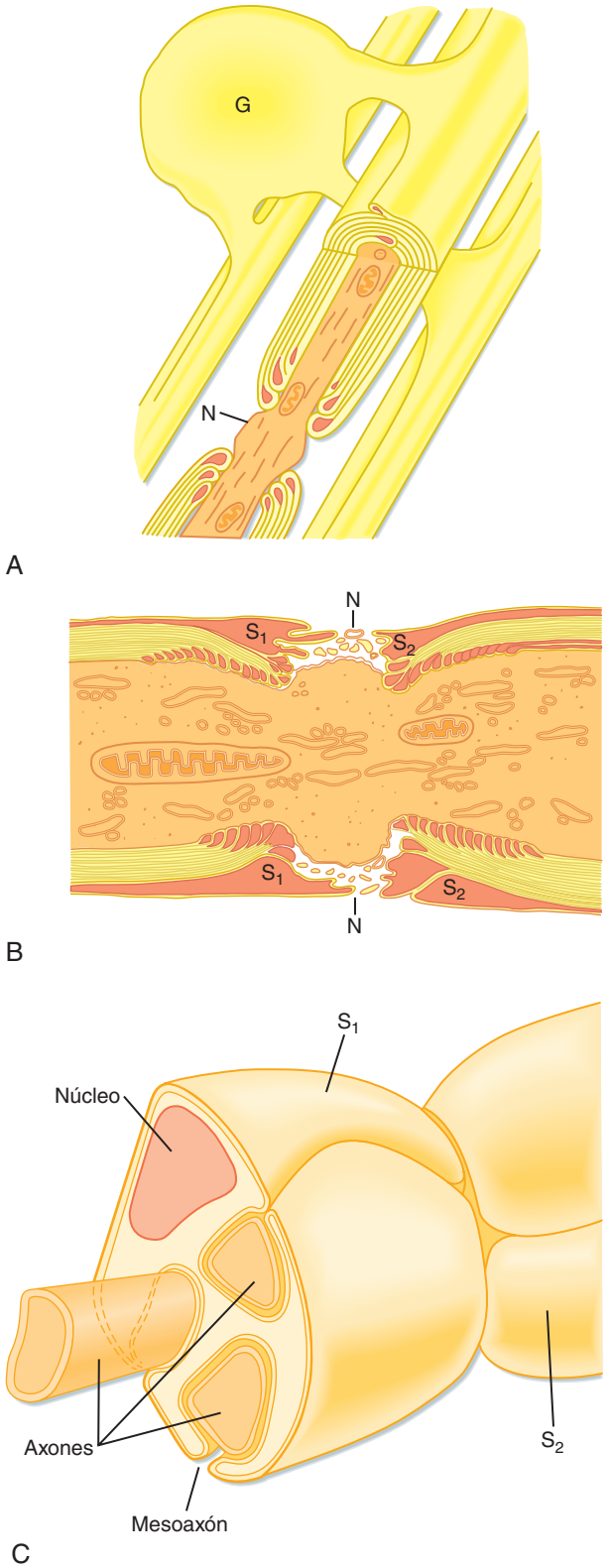
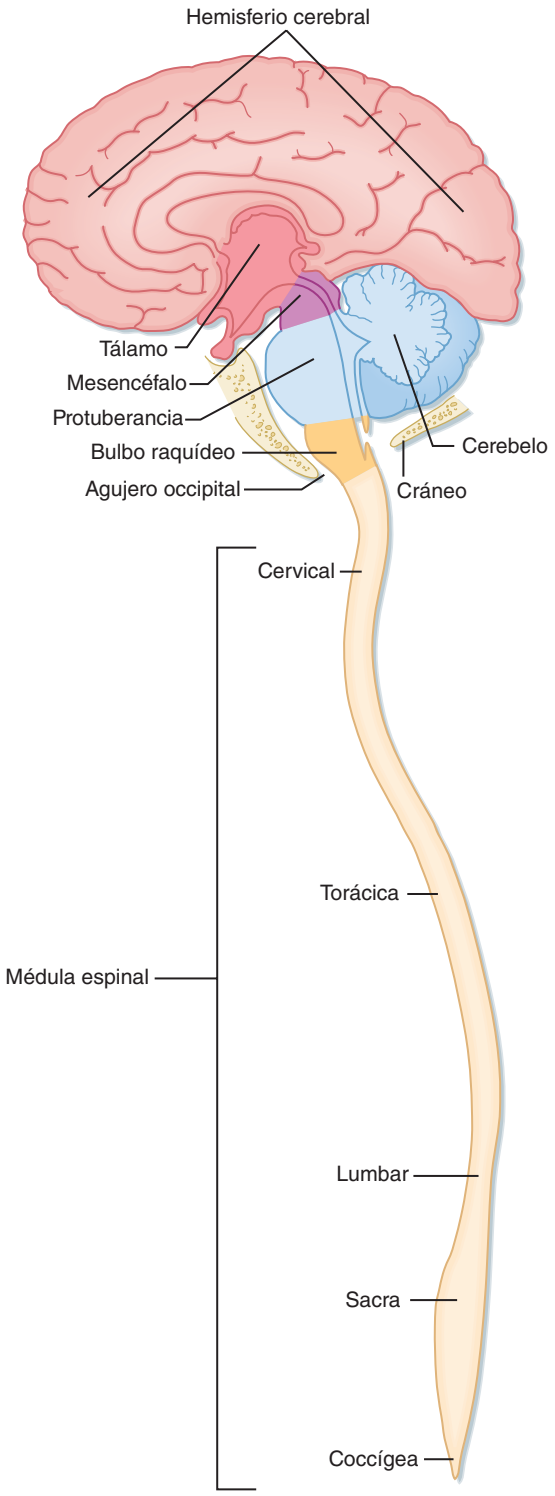
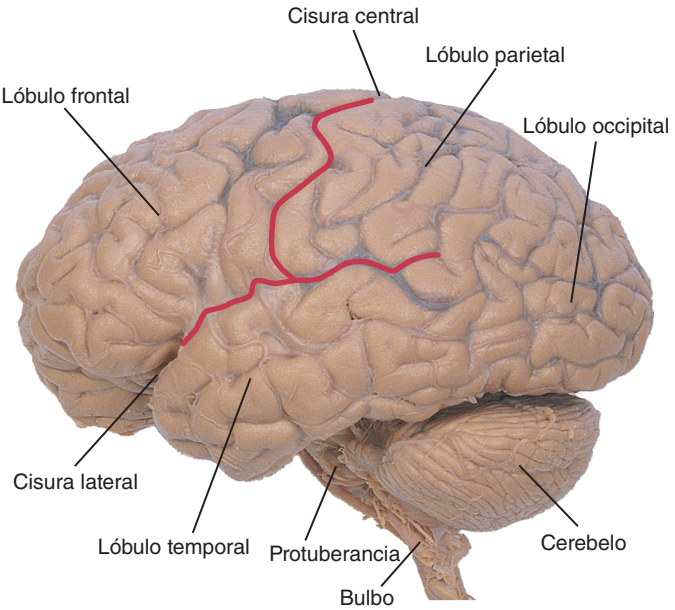


Figura 4-4. Vainas de mielina de los axones. **A.** Axones mielinizados del SNC. Un oligodendrocito único (G) emite varias prolongaciones, cada una de las cuales rodea en espiral al axón para crear la vaina de mielina. El axón se muestra cortado. La mielina de un solo oligodendrocito termina antes de la siguiente vuelta de otro oligodendrocito. El axón desnudo entre estos segmentos se corresponde con el nódulo de Ranvier (N). La conducción de los potenciales de acción por el axón es saltatoria, de forma que pasa de un nódulo al siguiente. **B.** Axón mielinizado del SNP en una imagen longitudinal. Se muestra el nódulo de Ranvier (N) entre vainas adyacentes formadas por dos células de Schwann (S1 y S2). (Reproducido de Patton HD et al. Introduction to Basic Neurology, Filadelfia, Saunders, 1976.) **C.** Impresión tridimensional del aspecto de un haz de axones amielínicos rodeados por las células de Schwann. A la izquierda, se muestra la superficie de corte de un haz. Uno de los tres axones amielínicos se representa protruyendo el haz. Se indica un mesoaxón, además del núcleo de la célula de Schwann. A la derecha, se representa la unión con la célula de Schwann adyacente.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 4-5.** Esquema de los principales componentes del SNC en un corte longitudinal por la línea media. (Tomado de Haines DE, ed.. Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications, 3.ª ed., Filadelfia, Churchill Livingstone, 2006.)



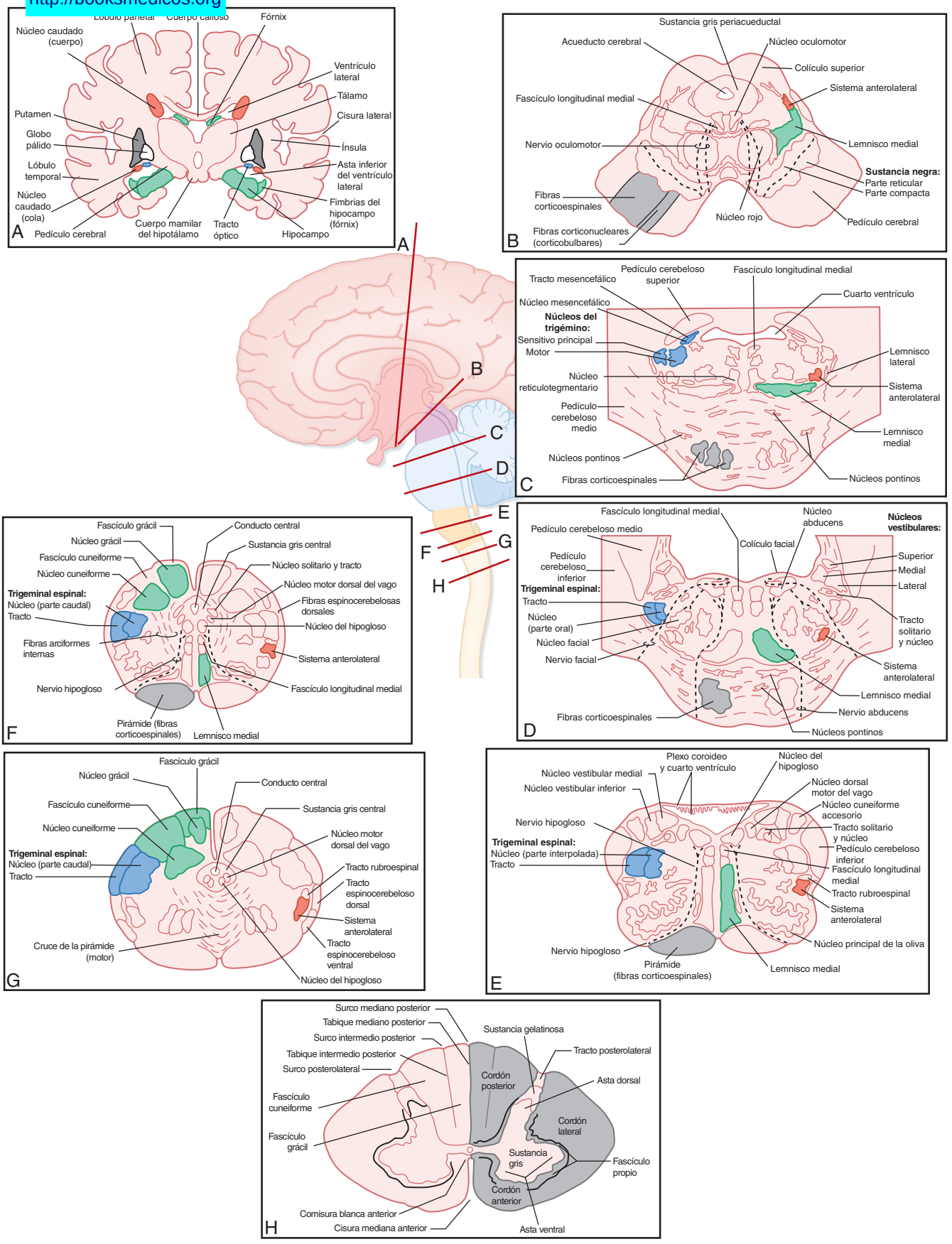
● **Figura 4-6.** Imagen lateral del cerebro humano que muestra el hemisferio cerebral izquierdo, el cerebelo, la protuberancia y el bulbo raquídeo. Obsérvese la división de los lóbulos cerebrales (frontal, parietal, occipital y temporal) y las dos cisuras mayores (lateral y central). (Tomado de Nolte J, Angevine J. The Human Brain Photographs and Diagrams, 2.ª ed., San Luis, Mosby, 2000.)

El sistema nervioso de todos los vertebrados empieza como una invaginación de un surco longitudinal en una lámina de ectodermo engrosada, la placa neural. El cierre del surco neural determina la formación de un tubo hueco, que está limitado en su parte dorsolateral por columnas de cresta neural. El ectodermo se cierra sobre el tubo neural invaginado y forma la piel de la espalda. Posteriormente, el tubo neural se convierte en el SNC, mientras que la cresta neural es el origen de las células de la raíz dorsal y los ganglios autónomos, las células de Schwann, los discos de Merkel y los melanocitos, entre otras muchas.

La parte superior del tubo neural se dilata en tres vesículas encefálicas primarias: el romboencéfalo, el mesencéfalo y el prosencéfalo. La vesícula romboencefálica (romboencéfalo = encéfalo con forma romboidea o de diamante) se sigue en su parte caudal de la médula espinal. El romboencéfalo se diferencia en una porción caudal, el bulbo raquídeo, y otra rostral, que incluye la protuberancia y el cerebelo. El mesencéfalo origina el mesencéfalo del adulto y, por encima del mismo, el prosencéfalo da lugar al diencéfalo (tálamo e hipotálamo) y al telencéfalo (cerebro) en su parte más rostral. Los espacios en estas vesículas se convierten en los ventrículos y el acueducto cerebral, llenos de líquido. Los ventrículos laterales de mayor tamaño se desarrollan dentro del telencéfalo; el tercer ventrículo más estrecho queda localizado entre las dos mitades del diencéfalo. La estrecha luz del mesencéfalo se convierte en el acueducto cerebral, y el cuarto ventrículo corresponde al espacio del romboencéfalo.

La enorme expansión del telencéfalo acaba por cubrir el tálamo, el mesencéfalo y parte del cerebelo. El telencéfalo en expansión adopta una forma similar a un guante de boxeo. La zona superficial del telencéfalo se divide en cinco lóbulos profundos denominados según los correspondientes huesos del cráneo más cercanos: frontal, parietales, temporal y occipital (fig. 4-6). Los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo se conectan a través de la línea media por un haz de axones masivo, el cuerpo calloso (fig. 4-7, *A*). La expansión de los lóbulos frontal, parietales y temporal

http://booksmedicos.org



● **Figura 4-7.** Cortes representativos por distintos niveles del encéfalo, en los que se marcan las referencias fundamentales. **A,** Cerebro y tálamo. **B,** Mesencéfalo. **C,** Parte superior de la protuberancia. **D,** Parte inferior de la protuberancia. **E,** Parte superior del bulbo raquídeo. **F,** Parte inferior del bulbo raquídeo. **G,** Unión entre el bulbo y la médula espinal. **H,** Médula espinal cervical.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

entierra y aísla la ínsula en la parte profunda de la cisura lateral, lo que explica su nombre (v. fig. 4-7, *A*).

La médula espinal (parte inferior de la fig. 4-5) puede subdividirse en una serie de regiones, cada una constituida por una serie de segmentos que reciben su nombre en función de las vértebras por las cuales entran o salen sus raíces nerviosas: 8 cervicales, 12 torácicas, 5 lumbares, 5 sacras y 1 coccígea. Cada parte conserva su aspecto tubular, aunque su luz, el conducto raquídeo, puede no ser permeable (v. fig. 4-7, *H*).

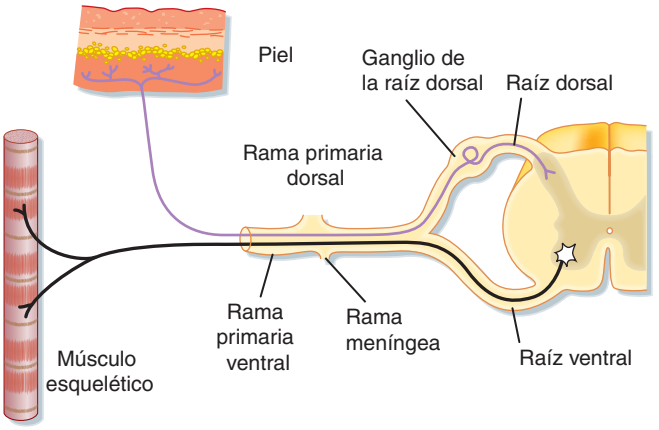
En la tabla 4-1 se resumen las principales funciones de las distintas partes del SNC.

Circuitos celulares en el sistema nervioso central

Los receptores sensitivos pueden clasificarse en función del tipo de energía que transducen (p. ej., los fotorreceptores transducen luz, los mecanorreceptores, desplazamiento y fuerza) o en función del origen de los estímulos que reciben (p. ej., los exterorreceptores reciben estímulos de acontecimientos externos, los propioceptores indican la posición de una parte del cuerpo en el espacio o en relación con otra parte del cuerpo). Las neuronas aferentes primarias se conectan en la periferia con receptores sensitivos, que son estructuras especializadas que transmiten los cambios en la energía ambiental. En general, esta información se transmite al SNC mediante trenes de potenciales de acción en las neuronas aferentes primarias. Los somas de las neuronas aferentes primarias se localizan en los ganglios de la raíz dorsal y los pares craneales. Cada neurona aferente primaria tiene dos tipos de prolongaciones: *a*) una prolongación periférica que se extiende en sentido distal dentro de un nervio periférico para llegar a los receptores sensitivos apropiados, y *b)* una prolongación central que llega al SNC a través de la raíz dorsal o de un par craneal (fig. 4-8).

En el SNC los axones suelen circular formando haces o tractos. Los nombres que reciben estas vías o tractos se corresponden con su origen y terminación. Por ejemplo, el tracto espinocerebeloso transmite información desde la médula espinal al cerebelo. El término **vía** se considera parecido a tracto, pero en general se usa para indicar la función concreta (p. ej., vía auditiva: una serie de conexiones entre neuronas, a través de varias sinapsis, responsables de la transmisión y procesamiento de la información auditiva).

La conducta se traduce en un movimiento provocado por la contracción de las fibras musculares o en la liberación de sustancias químicas por las glándulas. Estos acontecimientos se ponen en marcha por la activación de las motoneuronas, que es el nombre que reciben las células cuyos axones abandonan el SNC para afectar a la periferia. Por ejemplo, una unidad motora puede considerarse la unidad básica del movimiento, e incluye una motoneurona α, su axón y todas las fibras musculares esqueléticas que inerva. Una motoneurona α concreta (y su unidad motora) puede participar en diversos reflejos y en el movimiento voluntario cuando responde a las neuronas centrales y las vías que establecen sinapsis con ella. Dado que la motoneurona α y su axón representan (en los mamíferos) la única forma de comunicación entre el sistema nervioso y el músculo, estas motoneuronas se han denominado vía final común. En ocasiones, se conocen también como «motoneuronas inferiores» para diferenciarlas de las «motoneuronas superiores» centrales, que establecen sinapsis sobre ellas a través de diversas vías centrales.



● **Figura 4-8.** Diagrama de la médula espinal, las raíces medulares y un nervio raquídeo. Se muestra una neurona aferente primaria con su cuerpo celular en el ganglio de la raíz dorsal, y sus prolongaciones centrales y periféricas que se distribuyen, respectivamente, hacia la sustancia gris de la médula espinal y hacia un receptor sensitivo de la piel. Se muestra una motoneurona α cuyo soma está en la sustancia gris de la médula y que proyecta su axón por la raíz central para inervar una fibra muscular esquelética.

● **Tabla 4-1. Partes y funciones del sistema nervioso central**

Región	Nervios (entrada/salida)	Funciones generales
Médula espinal	Raíces dorsales/ventrales	Aportes sensitivos, circuitos reflejos, estímulos motores somáticos y autonómicos
Bulbo raquídeo	Pares craneales VIII-XII	Control respiratorio y cardiovascular, aportes auditivos y vestibulares, reflejos del tronco del encéfalo
Protuberancia	Pares craneales V-VIII	Control respiratorio/urinario, control del movimiento ocular, control de la sensibilidad/movilidad de la cara
Cerebelo	Par craneal VIII	Coordinación motora, aprendizaje motor, equilibrio
Mesencéfalo	Pares craneales III-IV	Regulación y mapeo acústico, control del ojo (incluidos movimientos y reflejos pupilar y del cristalino), modulación del dolor
Tálamo	Par craneal II	Circulación de los estímulos sensitivos y motores hacia la corteza cerebral, regulación de la activación cortical, estímulos visuales
Hipotálamo		Control autonómico y endocrino, conducta motivada
Ganglios basales		Modelado de los patrones de inhibición motora talamocortical
Corteza cerebral	Par craneal I	Percepción sensitiva, conocimiento, aprendizaje y memoria, planificación motora y movimientos voluntarios, lenguaje

http://booksmedicos.org

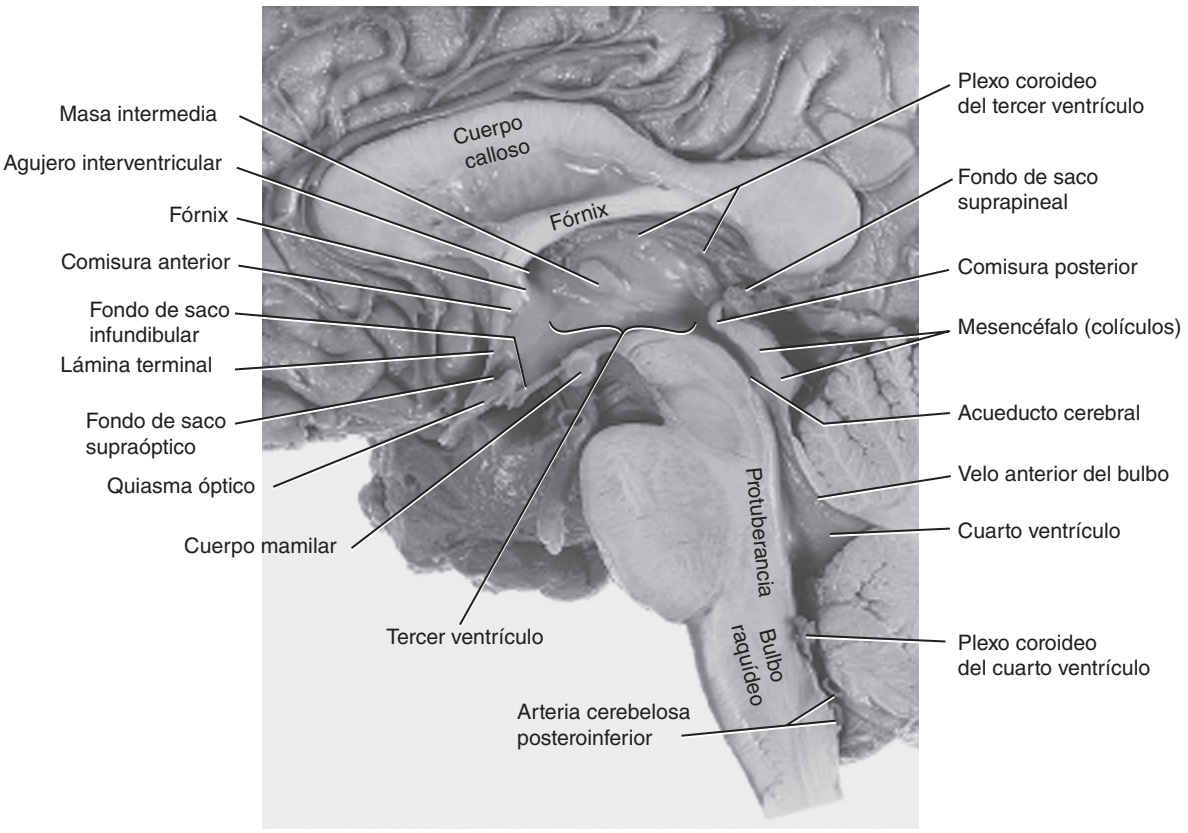
Las regiones del SNC que contienen altas concentraciones de axones (con muy pocas neuronas) se denominan **sustancia blanca**, porque las vainas de mielina del axón refractan mucho la luz. Las regiones con altas concentraciones de neuronas y dendritas se llaman, por el contrario, **sustancia gris**. También existen axones en la sustancia gris. La actividad metabólica de la sustancia gris es muy superior a la de la sustancia blanca y por ello está más vascularizada. Un grupo de neuronas del SNC se llama **núcleo**, igual que se denominaría **ganglio** fuera del SNC. Cuando las neuronas se organizan en capas, pueden formar una **corteza**. La corteza más importante cubre toda la superficie de los hemisferios cerebrales, y su variación estructural refleja la organización funcional general del cerebro (v. fig. 10-3).

Líquido cefalorraquídeo

El LCR rellena el sistema ventricular, una serie de espacios interconectados dentro del encéfalo, y el espacio subaracnoideo que rodea de forma directa el encéfalo. El volumen de LCR dentro de los ventrículos cerebrales es de unos 30 ml, y el del espacio subaracnoideo representa unos 125 ml. Como cada minuto se producen unos 0,35 ml de LCR, éste se recambia más de tres veces al día. La composición del LCR intraventricular se corresponde con la composición del espacio extracelular del encéfalo, dado el intercambio libre a través del epéndimo, y el encéfalo «flota» en el LCR subaracnoideo para reducir los efectos de las fuerzas mecánicas externas.

El LCR se forma en su mayoría en los plexos coroideos, que contienen células ependimarias especializadas en el transporte. Los plexos coroideos se localizan en los ventrículos laterales tercero y cuarto (fig. 4-9). Los ventrículos laterales se localizan dentro de los dos hemisferios cerebrales, que se conectan con el tercer ventrículo a través del agujero interventricular (de Monro). El tercer ventrículo se encuentra en la línea media entre el diencéfalo de ambos lados. El acueducto cerebral (de Silvio) atraviesa el mesencéfalo y conecta el tercer ventrículo con el cuarto. Este cuarto ventrículo se encuentra entre la protuberancia y el bulbo por debajo y el cerebelo por encima. El conducto central de la médula espinal es la continuación caudal del cuarto ventrículo, aunque en los adultos no suele ser un conducto permeable.

El LCR escapa del sistema ventricular a través de tres agujeros (los dos agujeros laterales de Luschka y el medial de Magendie), que se localizan en el techo del cuarto ventrículo. Después de salir del sistema ventricular, el LCR circula por el espacio subaracnoideo que rodea el encéfalo y la médula espinal. En algunas regiones, estos espacios están expandidos y se conocen como cisternas subaracnoideas. Una de ellas es la cisterna lumbar, que rodea las raíces raquídeas lumbares y sacras por debajo del final de la médula espinal. La cisterna lumbar es



● **Figura 4-9.** Imagen mediosagital del encéfalo que muestra el tercer y cuarto ventrículos, el acueducto cerebral en el mesencéfalo y el plexo coroideo. El LCR se forma en el plexo coroideo de los ventrículos laterales, y penetra en este sistema de circulación a través del agujero interventricular. Obsérvese la localización del cuerpo calloso y otras comisuras. (Tomado de Haines DE, ed. Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications, 3.ª ed., Filadelfia, Churchill Livingstone, 2006.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el lugar donde se realiza la punción lumbar, una técnica que se realiza en clínica para obtener muestras del LCR. Una gran parte del LCR se elimina por flujo masivo a través de las granulaciones aracnoideas valvulares para llegar a los senos venosos de la dura del cráneo.

Dado que el líquido extracelular del SNC se comunica con el LCR, la composición del LCR es un indicador útil de la composición del entorno extracelular de las neuronas en el encéfalo y la médula. Los principales elementos que constituyen el LCR en la cisterna lumbar se recogen en la tabla 4-2. También se indican las concentraciones de dichos elementos en la sangre para compararlas. El LCR tiene una menor concentración de K^+, glucosa y proteínas que la sangre, y mayor de Na^+ y Cl^-. Además, el LCR no contiene casi células sanguíneas. Este aumento de la concentración de Na^+ y Cl^- permite al LCR ser isotónico en relación con la sangre aunque su concentración de proteínas sea mucho menor.

La presión de la columna de LCR es de unos 120 a 180 mmH_2O cuando el paciente está acostado. La velocidad de formación del LCR es relativamente independiente de la presión en los ventrículos y el espacio subaracnoideo y de la presión arterial sistémica. Sin embargo, la velocidad de absorción del LCR es función directa de la presión del mismo.

● Tabla 4-2.
Elementos que constituyen el líquido cefalorraquídeo y la sangre

Elemento	LCR lumbar	Sangre
Na^+ (mEq/l)	148	136-145
K^+ (mEq/l)	2,9	3,5-5
Cl^- (mEq/l)	120-130	100-106
Glucosa (mg/dl)	50-75	70-100
Proteínas (mg/dl)	15-45	$6,8 \times 10^3$
pH	7,3	7,4

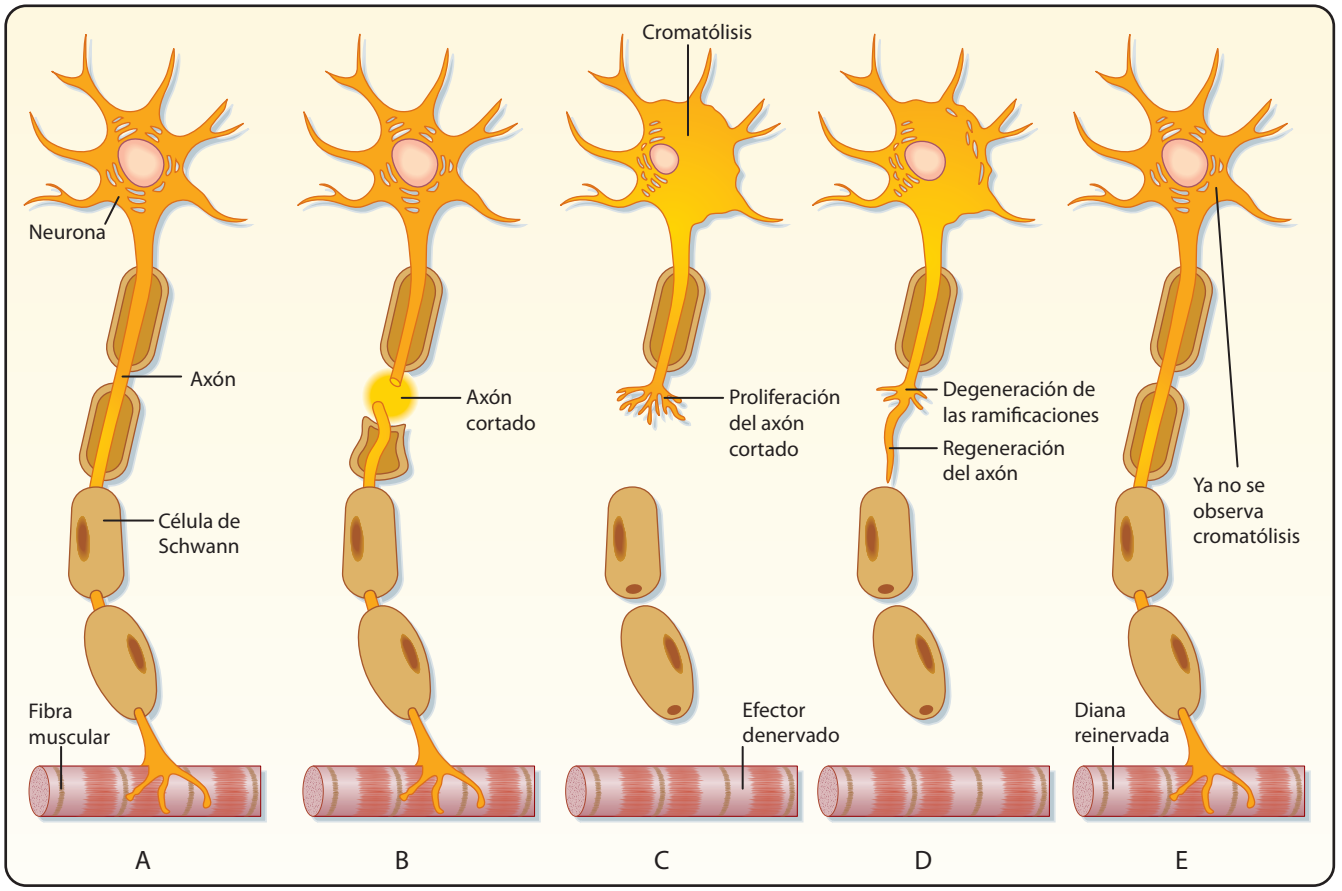
Tomado de Willis WD, Grossman RG. Medical Neurobiology, 3.ª ed. San Luis, Mosby 1981.

REACCIONES DEL TEJIDO NERVIOSO ANTE UNA LESIÓN

Las agresiones del tejido nervioso inducen respuestas en las neuronas y la neuroglía. Las lesiones graves producen la muerte celular. Salvo en casos específicos, la pérdida de una neurona no se puede sustituir, porque se trata de células posmitóticas.

Degeneración

Cuando se corta un axón, el soma de la neurona puede mostrar una «reacción axonal» o cromatólisis. En condiciones normales, los cuerpos de Nissl se tiñen bien con



● Figura 4-10. **A,** Motoneurona normal que inerva una fibra muscular esquelética. **B,** Se ha cortado un axón motor, y la motoneurona está sufriendo cromatólisis. **C,** Este fenómeno se asocia, con el tiempo, a la aparición de ramificaciones. **D,** Regeneración del axón. El exceso de ramificaciones degenera. **E,** Cuando la célula diana se reinerva, ya no se produce cromatólisis.

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

La obstrucción a la circulación de LCR aumenta la presión del mismo y se produce hidrocefalia, una acumulación anormal de este líquido dentro del cráneo. En la hidrocefalia se produce distensión de los ventrículos y, cuando el aumento de la presión es sostenido, se pierde sustancia cerebral. Cuando la obstrucción tiene lugar dentro del sistema ventricular o en los agujeros del cuarto ventrículo, este trastorno se denomina hidrocefalia no comunicante, pero si se localiza en el espacio subaracnoideo o en las vellosidades aracnoideas, recibe el nombre de hidrocefalia comunicante.

colorante de anilina básicos, que se unen al ARN de los ribosomas (fig. 4-10, *A*). Cuando se produce una lesión axonal (fig. 4-10, *B*), la neurona trata de reparar el axón elaborando nuevas proteínas estructurales, y las cisternas del retículo endoplásmico rugoso se distienden por los productos de la síntesis de proteínas. Los ribosomas parecen desorganizados, y los cuerpos de Nissl se tiñen débilmente con los colorantes de tipo anilina básicos. Este proceso, llamado cromatólisis, altera el patrón tintóreo (fig. 4-10, *C*). Además, el soma se puede hinchar y redondear, y el núcleo puede asumir una posición excéntrica. Estos cambios morfológicos reflejan los procesos citológicos que se asocian con un aumento de la síntesis de proteínas.

Como no se pueden sintetizar proteínas nuevas, el axón distal a la zona de corte muere (fig. 4-10, *C*). En pocos días, el axón y todas las terminaciones sinápticas asociadas al mismo se desintegran. Si el axón era mielinizado y del SNC, la vaina de mielina se fragmentará también y, al final, se eliminará mediante fagocitosis. Sin embargo, en el SNP las células de Schwann que han formado la vaina de mielina siguen siendo viables e incluso sufren divisiones celulares. Esta secuencia de acontecimientos fue descrita inicialmente por Waller, y por ello se denomina degeneración walleriana.

Si se interrumpen los axones que aportan los estímulos sinápticos predominantes o únicos a una neurona o célula efectora, la célula postsináptica sufre una degeneración transneuronal y llega a morir. El ejemplo mejor conocido es la atrofia de las fibras del músculo esquelético tras la interrupción de su inervación motora. Si sólo se eliminan uno o unos pocos axones, los demás supervivientes pueden dar origen a brotes de terminaciones adicionales, que ocupan el espacio sináptico del axón lesionado y aumentan su influencia sobre la célula postsináptica.

Regeneración

En el SNP, cuando se pierde un axón por una lesión, muchas neuronas pueden regenerar uno nuevo. El muñón proximal del axón lesionado desarrolla ramificaciones (fig. 4-10, *C*), que se elongan y crecen a lo largo del trayecto del nervio original, si pueden hacerlo (fig. 4-10, *D*). Las células de Schwann del muñón distal del nervio no sólo sobreviven a la degeneración walleriana sino que proliferan y forman hileras a lo largo del trayecto del axón. Los conos de crecimiento de los axones en proliferación se abren camino siguiendo estas hileras de células de Scwhann y pueden, al final, reinervar las estructuras diana originales periféricas (fig. 4-10, *E*). Entonces, las células de Schwann remielinizan los axones. La velocidad de regeneración está limitada por la velocidad de transporte axonal lento a, aproximadamente, 1 mm/día.

En el SNC, los axones cortados también forman ramificaciones. Sin embargo, estas ramas no tienen una guía adecuada, en parte porque la oligodendroglía no forma un sendero para que crezcan. Esta limitación puede ser debida a que una sola oligodendroglía mieliniza muchos axones centrales, mientras que una sola célula de Schwann genera la mielina para un axón único en la periferia. Además, distintas señales químicas pueden condicionar los intentos de regeneración de forma distinta a nivel periférico y central. Otro obstáculo para la regeneración del SNC es la formación de una cicatriz glial por los astrocitos.

Factores tróficos

Una serie de proteínas afectan de forma conocida al crecimiento de los axones y al mantenimiento de las conexiones sinápticas. La mejor estudiada de ellas es el factor de crecimiento nervioso (NGF). Inicialmente, se pensó que el NGF fomentaba el crecimiento y mantenía la integridad de muchas neuronas originadas en la cresta neural, como las células ganglionares pequeñas de la raíz dorsal y las neuronas posganglionares autónomas. Sin embargo, El NGF afecta también a algunas neuronas del SNC.

Se han descrito muchos otros factores de crecimiento, incluidos los factores de crecimiento derivados del encéfalo neurotrofina 3, neurotrofina 4 y neurotrofina 5, y el factor neurotrófico ciliar. Algunos de estos factores afectan al crecimiento de las células ganglionares grandes de la raíz dorsal o al de las motoneuronas.

Una gran cantidad de factores moleculares influyen en la diferenciación, crecimiento y emigración de las neuronas hacia sus localizaciones exactas dentro del SNP y el SNC, y otra serie de ellos influye sobre el crecimiento y la orientación de los axones conforme se extienden desde las neuronas para llegar a sus dianas sinápticas adecuadas. La alteración prenatal o perinatal de estos factores por causas genéticas o ambientales puede ocasionar malformaciones, localizaciones ectópicas y errores en los circuitos, que pueden asociarse a deficiencias funcionales de tipo esporádico (pérdida de una función aislada) o global (retraso mental). Las influencias ambientales reconocidas son la radiación, la exposición a sustancias químicas, el consumo materno de alcohol y la mala nutrición.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Las funciones generales del sistema nervioso incluyen excitabilidad, detección sensitiva, procesamiento de la información y comportamiento. Varios tipos de neuronas se especializan en las distintas funciones.
2. El SNC incluye la médula espinal y el encéfalo. En este último se distinguen el bulbo raquídeo, la protuberancia, el cerebelo, el mesencéfalo, el tálamo, el hipotálamo, los ganglios basales y la corteza cerebral.
3. El SNP incluye neuronas aferentes primarias y los receptores sensitivos a los que inervan, motoneuronas somáticas y neuronas autonómicas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

4. La neurona es la unidad funcional del sistema nervioso. Contiene un núcleo y un nucléolo, cuerpos de Nissl (retículo endoplásmico rugoso), aparato de Golgi, mitocondrias, neurofilamentos y microtúbulos.
5. La información se transmite por los circuitos neuronales a través de potenciales de acción en los axones de las neuronas, y mediante transmisión sináptica entre los axones y las dendritas y los somas de otras neuronas o entre las neuronas y las células efectoras.
6. Los receptores sensitivos incluyen exteroceptores, interoceptores y propioceptores. Los estímulos son acontecimientos del entorno que excitan a los receptores sensitivos; las respuestas son los efectos de los estímulos, y la transducción sensitiva es el proceso mediante el cual se detectan los estímulos.
7. Los receptores sensitivos pueden clasificarse en función del tipo de energía que transducen o por el origen de los estímulos. Las vías centrales suelen denominarse en función del origen y de la terminación, o bien del tipo de información transmitida. Las motoneuronas son la única forma de comunicación entre el SNC y los efectores, los músculos y las glándulas. Se suele llamar «vía final común» y es la única forma que tiene el SNC de expresar sus operaciones como un comportamiento.
8. Las sustancias químicas se distribuyen a lo largo de los axones mediante transporte axonal lento o rápido; la dirección puede ser anterógrada o retrógrada.
9. Las células neurogliales incluyen astrocitos (que regulan el microambiente del SNC), oligodendroglías (que forman la vaina de mielina del SNC), células de Schwann (que forman la mielina del SNP), células ependimarias (que revisten los ventrículos) y microglías (macrófagos del SNC). Las vainas de mielina aumentan la velocidad de conducción de los axones.
10. Los plexos coroideos forman el LCR. Éste se distingue de la sangre por tener una menor concentración de K^+, glucosa y proteínas, y más elevada de Na^+ y Cl^-. En condiciones normales, el LCR no contiene células de la sangre.
11. La composición del líquido extracelular del SNC se regula por el LCR, la barrera hematoencefálica y los astrocitos.
12. Las lesiones del axón de una neurona producen una reacción axonal (cromatólisis) en el soma celular y degeneración walleriana del axón distal a la lesión. La regeneración de los axones del SNP es más probable que la de los del SNC.
13. El crecimiento y mantenimiento de los axones está afectado por factores tróficos, como el factor de crecimiento nervioso.

http://booksmedicos.org

Generación y conducción de los potenciales de acción

Un **potencial de acción** es un cambio rápido de tipo todo o nada en el potencial de membrana, seguido de una recuperación del potencial de membrana en reposo.

- Los canales iónicos dependientes del voltaje en la membrana plasmática son la base de los potenciales de acción.
- El potencial de acción se propaga con la misma forma y tamaño por toda la longitud del axón.
- Los potenciales de acción suelen iniciarse en el segmento inicial del axón.
- El potencial de acción es la base de la capacidad de transmisión de señales de las células nerviosas.
- Los patrones de los potenciales de acción conducidos codifican la información que transmiten las células nerviosas.

En este capítulo se describe cómo se generan y conducen los potenciales de acción. En este comentario general se analiza la influencia de la geometría del axón, de la distribución de los canales iónicos y de la mielina. También se presenta la forma de codificar la información en la frecuencia y el patrón de los potenciales de acción en las células individuales y en los grupos de células nerviosas. Por último, dado que el sistema nervioso aporta información importante acerca del mundo exterior a través de unos receptores sensitivos específicos, se exponen los principios generales de la transducción y codificación sensitiva. En otros capítulos se recoge información más detallada sobre este tipo de mecanismos y sistemas sensitivos.

POTENCIALES DE MEMBRANA

Observaciones sobre los potenciales de membrana

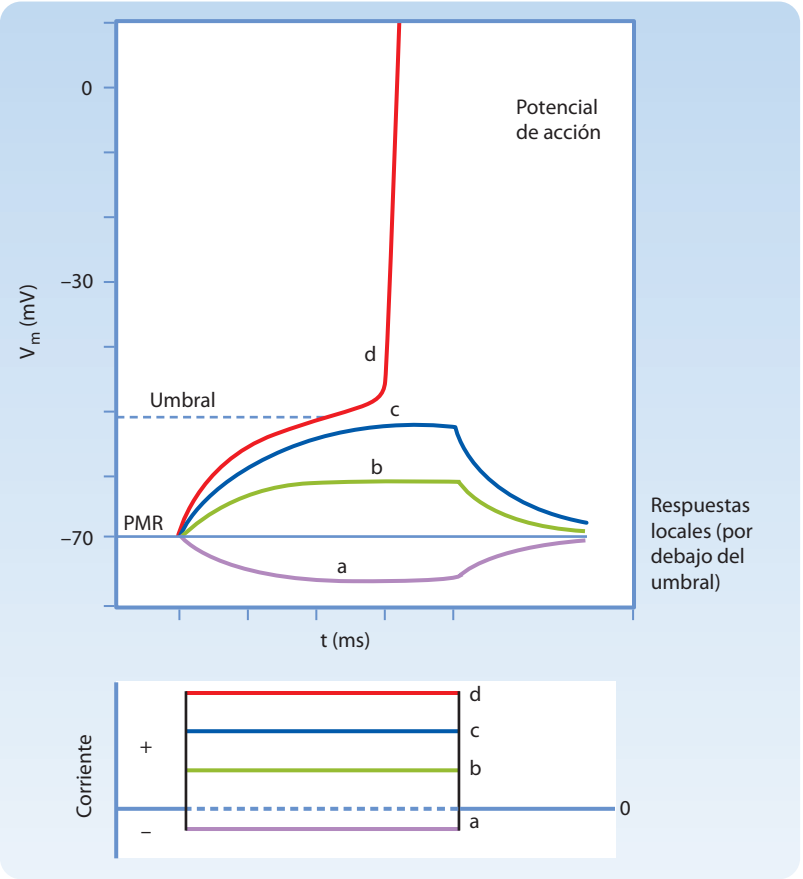
Todas las células, incluidas las neuronas, tienen un potencial de reposo aproximado de –70 mV, como se describe en el capítulo 1. Una de las características más importantes de las neuronas es su capacidad de modificar con rapidez este potencial de membrana como respuesta a un estímulo apropiado, y la más importante de estas respuestas es el potencial de acción. Nuestros conocimientos actuales acerca de los mecanismos iónicos del potencial de acción se han obtenido de experimentos con muchas especies animales. Sin embargo, uno de los más estudiados es el calamar, por el gran diámetro de su axón gigante (de hasta 0,5 mm), que lo convierte en un modelo cómodo para los estudios electrofisiológicos con electrodos intracelulares. Cuando se introduce un microelectrodo (diámetro de la punta < 0,5 micras) a través de la membrana plasmática del axón gigante del calamar, se observa una diferencia de potencial entre la punta del electrodo dentro de la célula y un electrodo colocado fuera de la misma. El electrodo interno es unos 70 mV negativo en relación al externo. Esta diferencia de potencial de 70 mV es el **potencial de membrana en reposo** del axón. Por convención, los potenciales de membrana se expresan como el potencial intracelular menos el extracelular, de forma que el potencial en reposo de los axones gigantes del calamar y de las neuronas de muchos mamíferos es de unos –70 mV. Cuando no existen influencias que lo alteren, este potencial de membrana permanece en –70 mV.

La respuesta pasiva

La figura 5-1 ilustra los resultados de un experimento en el que se altera el potencial de membrana de un axón mediante el paso de pulsos rectangulares de corriente **despolarizante** o **hiperpolarizante** a través de la membrana plasmática. La inyección de una carga positiva, que cambia el potencial de membrana de –70 mV a –60 mV, es despolarizante, porque condiciona que la célula sea más positiva (es decir, se reduce la diferencia de potencial a través de la membrana celular). Por el contrario, un cambio del potencial de membrana de –70 mV a –80 mV como consecuencia de la inyección de una carga negativa aumenta la polarización de la membrana; este cambio de potencial se denomina hiperpolarización. Cuanta más corriente atraviese la membrana plasmática, mayor será el cambio en el potencial de membrana.

Obsérvese que, aunque la corriente se inyecta en forma de pulsos rectangulares, con una elevación vertical y un descenso irregular, la forma de la respuesta de la membrana ante pulsos de corriente de baja amplitud tiene un ascenso y un descenso más lentos. Para los pulsos de corriente hiperpolarizante y despolarizantes de baja amplitud, el ascenso y el descenso de la respuesta de voltaje de la membrana adoptan una forma exponencial, porque la membrana responde a la corriente como lo haría un circuito de RC pasivo, dado que el estímulo no induce cambios en la resistencia o en la capacitancia de la membrana y, por ello, la evolución temporal del ascenso y del descenso reflejan sencillamente el tiempo necesario para cargar o descargar la capacitancia de la membrana. Se debe recordar este detalle, porque existe un exceso de iones negativos en el interior del axón en comparación con el exterior, de forma que los iones nega-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 5-1. Respuestas de un axón frente a pulsos rectangulares de hiperpolarización (a) o de despolarización (b-d). Se muestra el cambio en la corriente transmembrana y el potencial según se registra con un electrodo intracelular en función del tiempo. Obsérvese que cuando se estimula hasta un umbral, el axón dispara un potencial de acción. Para clarificar la información sólo se muestra la fase ascendente del potencial de acción. PMR: potencial de la membrana en reposo. (Reproducido de Blankenship J. Neurophysiology. Filadelfia, Mosby, 2002.)

tivos atraerán a algunos iones positivos al exterior de la membrana. Estos cambios se mantienen separados gracias a la membrana celular, igual que se almacena la carga eléctrica en un condensador. Por tanto, por lo menos en este dominio pasivo, la respuesta de la membrana ante un estímulo eléctrico sigue de forma estrecha las mismas leyes que regulan un circuito eléctrico constituido por una resistencia y un condensador dispuestos en paralelo.

Cuando se hacen pasar pulsos de corriente que sólo generan una respuesta pasiva a través de la membrana plasmática, la magnitud del cambio de potencial que se registra depende de la distancia del electrodo de registro al punto de paso de la corriente (fig. 5-2). Cuanto más cerca está el electrodo de registro del lugar de paso de la corriente, más amplio y abrupto será el cambio de potencial. La magnitud del cambio de potencial se reduce de forma exponencial con la distancia respecto del lugar de paso de la corriente, y se dice que el cambio de potencial refleja la **conducción electrotónica** o **pasiva**. Estos cambios no se transmiten a mucha distancia por la membrana antes de volverse insignificantes. Como se muestra en la figura 5-2, una señal conducida de forma electrotónica se desvanece tras recorrer unos pocos milímetros. La distancia a la cual el cambio de potencial se reduce a 1/e (37%) de su valor máximo se denomina **constante de longitud** o **constante espacial** (e es la base de los logaritmos naturales o neperianos, y equivale a 2,7182). Una constante de longitud de 1-3 mm es característica de los axones de los mamíferos.

La constante de longitud puede relacionarse con las propiedades eléctricas del axón mediante la teoría de conductores, porque las fibras nerviosas presentan muchas de las características de un cable o conductor eléctrico. En un conductor perfecto, el aislamiento que rodea al conductor central impide las pérdidas de corriente hacia el entorno, de forma que la señal se transmite por el cable sin perder potencia. Si se compara una fibra nerviosa amielínica (v. más adelante) con un cable eléctrico, la membrana plasmática equivale al aislamiento, y el citoplasma, al conductor central, pero la membrana no es un aislante perfecto. Por tanto, la transmisión de señales depende del cociente entre la **resistencia de la membrana (r_m)** y la **resistencia axial del citoplasma del axón (r_a)**. Cuanto mayor es el cociente entre r_m y r_a, menos corriente se perderá a través de la membrana plasmática por unidad de longitud del axón, mejor funcionará este axón como conductor y mayor será la distancia que puede recorrer una señal mediante transmisión electrotónica sin sufrir una disminución significativa. Una analogía útil es imaginar que el axón es una manguera de jardín con agujeros en su trayecto. Cuantos más agujeros tenga, más agua va saliendo a lo largo de la misma (análoga a la mayor pérdida de corriente cuando r_m es baja) y menos agua llegará al extremo.

Basándose en la teoría de los conductores eléctricos, es posible relacionar la constante de longitud con la resistencia axonal, que equivaldría a $\sqrt{r_m/r_a}$. Con esta equivalencia se puede determinar cómo afectan los cambios del diámetro del axón a la constante de longitud y cómo se modifica la reducción de los potenciales electrotónicos. Un aumento del diámetro del axón reducirá tanto r_a como r_m. Sin embargo, r_m se relaciona de forma inversamente proporcional con el diámetro (porque se relaciona con la circunferencia del axón), mientras que r_a varía de forma inversa al cuadrado del diámetro (porque se relaciona

http://booksmedicos.org

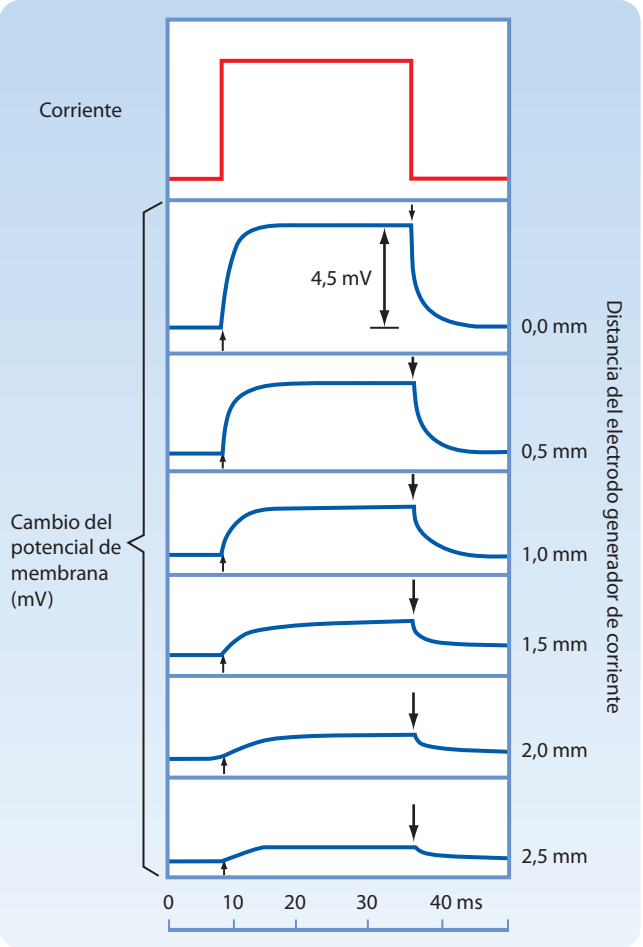


Figura 5-2. Respuestas del axón de un cangrejo de playa a un pulso rectangular de corriente por debajo del umbral registrada a nivel intracelular con un electrodo colocado a distintas distancias del electrodo generador de la corriente. Conforme se va alejando el electrodo de registro del punto de estimulación, la respuesta del potencial de membrana es más lenta y más pequeña. (Reproducido de Hodgkin AL, Rushton WAH. Proc R Soc B133:97, 1946.)

con la sección transversal del axón). Por tanto, r_a disminuye con mayor rapidez que r_m conforme aumenta el diámetro del axón, y la constante de longitud aumenta (fig. 5-3).

La capacitancia de la membrana es un factor fundamental que condiciona la forma de la evolución temporal de las respuestas pasivas. Para despolarizar una porción adyacente del axón, las cargas positivas despolarizantes inyectadas deben alejar las cargas internas negativas de la membrana y, de este modo, liberar las cargas externas positivas (fig. 5-4). El tiempo que se invierte en este proceso aumenta con la cantidad de membrana del axón que se tiene que despolarizar.

La respuesta local (subumbral)

Cuando se aplica un pulso de corriente despolarizante algo más alto a una pequeña porción de la membrana del axón (v. fig. 5-1, c), la respuesta de voltaje no se parece ya a la de un circuito de RC pasiva (es decir, la cola no muestra una reducción exponencial). La forma se altera porque el estímulo ha modificado el potencial de membrana lo suficiente como para determinar la apertura de un número significativo de canales del Na^+ sensibles al voltaje (v. más adelante). La apertura de estos canales modifica la resistencia de la membrana y permite la entrada de Na^+ a favor de su gradiente electroquímico. Esta entrada de cargas positivas potencia la despolarización al añadirse al pulso de corriente. La despolarización generada se denomina **respuesta local o subumbral**. Esta respuesta local es consecuencia de cambios activos en las propiedades de la membrana (en concreto, de r_m), que la distinguen de la respuesta electrotónica pasiva. En cualquier caso, se trata de un proceso que no se regenera a sí mismo, y no se propaga por el axón, sino que se reduce de amplitud con la distancia. Este cambio en las propiedades de la membrana resulta insuficiente para generar un potencial de acción.

RESPUESTA SUPRAUMBRAL: EL POTENCIAL DE ACCIÓN

Se observan respuestas algo mayores con pulsos de corriente despolarizantes algo más intensos, hasta que se llega a un **potencial de membrana umbral** en el cual se produce una respuesta distinta: el **potencial de acción** (o **espiga**) (fig. 5-5; v. también fig. 5-1, d). Por ejemplo, el valor umbral en el axón gigante del calamar es casi de –55 mV. Cuando el potencial de membrana supera este valor, se genera un potencial de acción. Por tanto, se puede definir el umbral como el voltaje de la membrana para el cual existe una probabilidad del 50% de generar un potencial de acción.

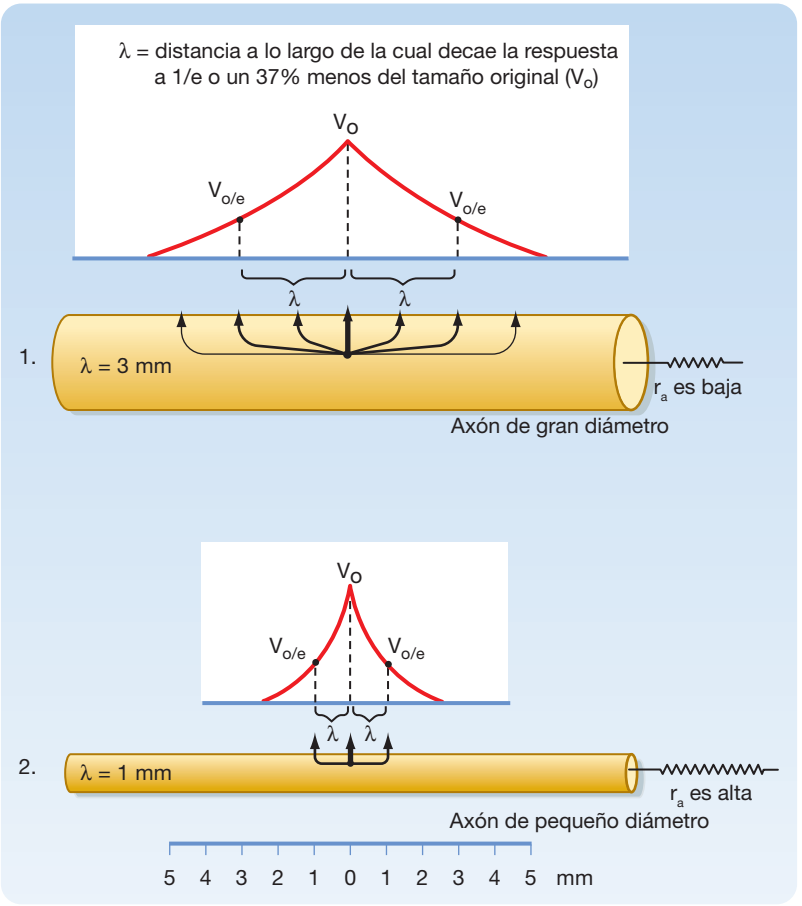
El potencial de acción se distingue de las respuestas subumbral y pasiva en tres aspectos importantes: *a)* es una respuesta mucho más intensa en la que la polaridad del potencial de membrana en realidad se sobredispara (el interior de la célula se vuelve positivo en relación con el exterior); *b)* el potencial de membrana se propaga por toda la longitud de la fibra nerviosa, y *c)* el potencial de acción se propaga sin sufrir reducciones (es decir, mantiene su valor y forma conforme se va regenerando a lo largo del axón). Además, cuando se aplica un estímulo incluso mayor que el umbral, el potencial de acción sigue igual, y no aumenta al hacerlo la potencia del estímulo. Un estímulo puede producir un potencial de acción de tamaño completo o no hacerlo. Por este motivo, el potencial de acción se describe como una **respuesta todo o nada.**

Los potenciales de acción pueden generarse en otras regiones de la membrana de la célula nerviosa, pero su papel más destacado es la transmisión de señales por el axón. Cuando la membrana se despolariza hasta el umbral, la despolarización se vuelve explosiva (v. fig. 5-5). La despolarización condiciona una despolarización completa de la membrana e incluso una sobredespolarización, de forma que el potencial de membrana deja de ser negativo y adquiere un valor positivo. El máximo del potencial de acción se aproxima a +50 mV. Después, se produce una recuperación del potencial de acción hasta los valores de reposo casi con la misma rapidez con que se produjo la despolarización. Tras la repolarización, se observa una hiperpolarización variable, conocida como **posthiperpolarización**. La despolarización del potencial de acción dura 1-2 milisegundos, pero el pospotencial hiperpolarizante puede persistir desde unos pocos hasta 100 milisegundos en algunas células.

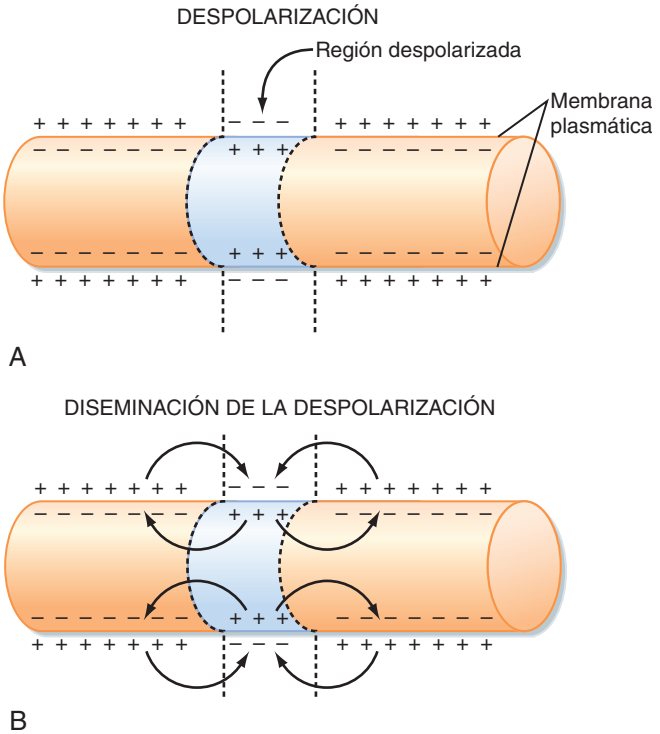
Bases iónicas de los potenciales de acción

Un potencial de acción es la consecuencia de cambios sucesivos, rápidos y transitorios de la conductancia de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 5-3. Comparación de la constante de longitud, λ, en relación con el diámetro del axón. Obsérvese que el aumento del diámetro del axón se asocia con una reducción de r_i y un aumento de la constante de longitud. (Reproducido de Blankenship J. Neurophysiology. Filadelfia, Mosby, 2002.)



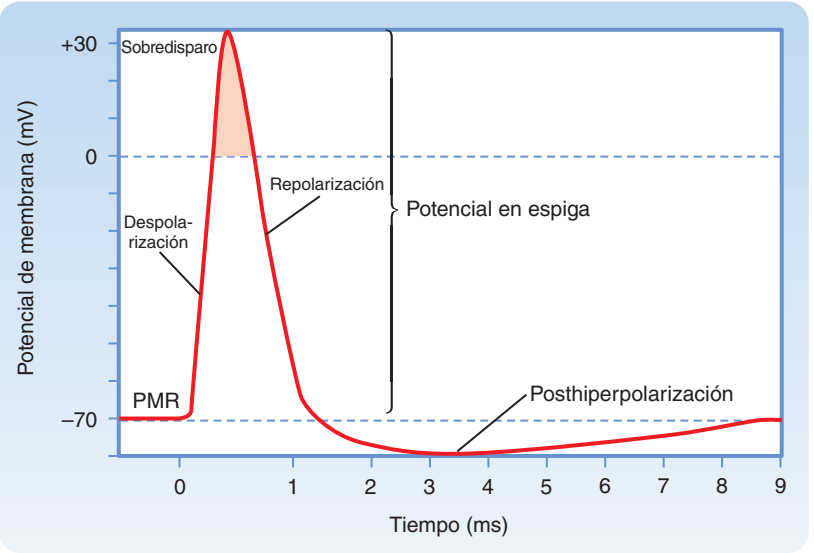
● Figura 5-4. Mecanismo de dispersión electrotónica de la despolarización. **A,** Inversión de la polaridad de la membrana durante la despolarización local. **B,** Las corrientes locales fluyen hacia las zonas adyacentes para despolarizarlas y permitir la conducción de la despolarización.

la membrana plasmática a los iones sodio y potasio. En el axón del calamar el potencial de membrana en reposo (V_m) mide unos –70 mV, y el potencial de equilibrio del K^+ (E_k) mide –100 mV. Por tanto, un aumento de g_K hiperpolarizaría la membrana, mientras que una reducción de este valor tendería a despolarizarla (v. capítulo 2). Por el contrario, un aumento de g_{Na} causaría despolarización de la membrana e incluso, si tuviera una intensidad suficiente, llegaría a invertir la polaridad, porque E_{Na} tiene un valor aproximado de +65 mV en el axón del calamar gigante.

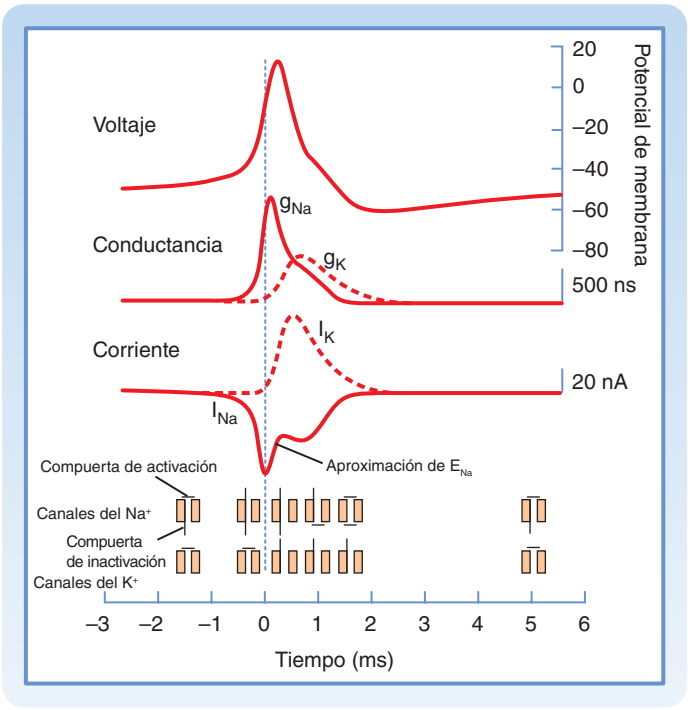
Igual que sucede con el potencial de membrana en reposo, el potencial de acción depende de las tendencias contrapuestas de: *a)* el gradiente de Na^+ que trata de desplazar el potencial de membrana en reposo hacia el potencial de equilibrio para el Na^+, y *b)* el gradiente de K^+, que trata de conseguir que el potencial de membrana en reposo se aproxime al potencial de equilibrio para el K^+. La relación entre potencial, conductancia y corriente iónica durante un potencial de acción incluye los siguientes aspectos (fig. 5-6):

1. Un aumento rápido de g_{Na} e I_{Na} durante la fase precoz del potencial de acción condiciona que el potencial de membrana se aproxime al potencial de equilibrio para Na^+ (+65 mV). El potencial de acción máximo no alcanza este valor, porque los canales del Na^+ se inactivan con rapidez, lo que reduce g_{Na} e I_{Na} y porque el incremento más lento de g_K e I_K se opone a la despolarización.
2. La rápida recuperación de los valores de reposo del potencial de membrana se deben a un aumento continuado de g_K y a la reducción de g_{Na}. La consecuen-

http://booksmedicos.org



● Figura 5-5. Componentes del potencial de acción en relación con el tiempo y el voltaje. Obsérvese que la escala temporal se ha ampliado en los primeros milisegundos para aumentar la claridad. PMR: potencial de la membrana en reposo. (Reproducido de Blankenship J. Neurophysiology. Filadelfia, Mosby, 2002.)



● Figura 5-6. Potencial de acción, conductancia y corrientes que subyacen al potencial de acción en relación con el tiempo. Nótese la mayor conductancia al Na^+ (y el flujo de entrada del mismo) durante la fase ascendente del potencial de acción, mientras que el aumento más lento de la conductancia al K^+ (con flujo de salida del mismo) se asocia con la repolarización de la membrana y la posthiperpolarización. La reducción de la I_{Na} antes del pico de potencial de acción (aunque la G_{Na} sigue siendo elevada) se debe a la inactivación de los canales del Na^+. (Reproducido de Squires LR et al. Fundamental Neuroscience, 2.ª ed. San Diego, CA, Academic Press, 2002.)

cia es un desplazamiento del potencial de membrana hacia E_K.

3. Durante el postpotencial hiperpolarizante, el potencial de membrana llega a ser más negativo que el potencial de reposo, porque g_{Na} recupera valores basales, pero g_K sigue aumentado. Por tanto, el potencial de membrana en reposo se aproxima incluso más al potencial de equilibrio del K^+ (–100 mV), y la membrana sigue hiperpolarizada siempre que g_K siga elevado.

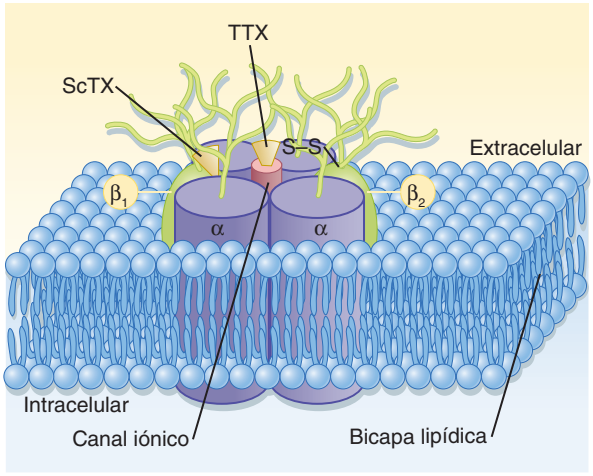
Canales y compuertas iónicas

Los primeros estudios acerca del mecanismo subyacente a los potenciales de acción propusieron que las corrientes iónicas atraviesan unos canales distintos para el Na^+ y para el K^+ de la membrana plasmática, cada uno con sus características definidas. Las investigaciones posteriores han confirmado esta idea. Las secuencias de aminoácidos de las proteínas de los canales y muchas de sus características funcionales y estructurales se conocen ahora con detalle.

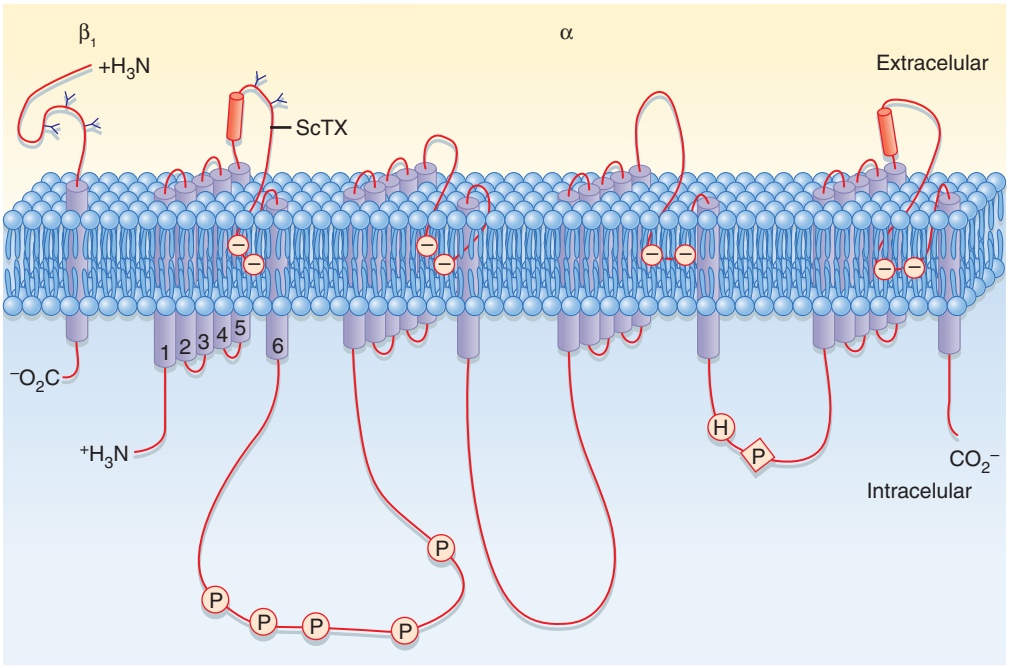
La estructura de un canal del Na^+ dependiente del voltaje (fig. 5-7) comprende una sola subunidad α asociada a una subunidad β_1 y a otra β_2. La subunidad α tiene cuatro motivos repetidos de seis hélices transmembrana que rodean a un canal o poro iónico central. Las paredes de este canal están en parte formadas por las hélices número 6 de cada motivo. La mayor parte de los canales del K^+ regulados por el voltaje están constituidos sólo por uno de los seis motivos en hélice, pero se necesitan cuatro de estas subunidades para formar un canal funcional. Las subsunidades de una clase de canales del K^+ regulados por el voltaje contienen exclusivamente las hélices números 5 y 6 y el asa del poro interpuesta.

Otra característica importante de los canales es que, en el caso de los canales responsables del potencial de acción, el mecanismo de compuerta es un cambio en su voltaje (es decir, se trata de canales regulados por voltaje). Las compuertas perciben el potencial a través de la membrana, y actúan para abrir o cerrar el canal según el potencial de membrana. Las compuertas están formadas por grupos de residuos de aminoácidos cargados, y la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



A



B

● **Figura 5-7.** Modelo tridimensional del canal del sodio regulado por el voltaje. **A,** Los cilindros grandes representan las cuatro subunidades α y las dos subunidades β correspondientes al lugar receptor para la toxina α del escorpión (ScTX) y la tetrodotoxina (TTX). **B,** Se muestran la subunidad β_1 y la subunidad α con sus hélices transmembrana. (Reproducido de Squires LR et al. Fundamental Neuroscience, 2.ª ed. San Diego, CA, Academic Press, 2002.)

dependencia del voltaje de los canales del Na^+ y del K^+ puede explicar los cambios complejos de g_{Na} y g_K durante el potencial de acción.

Comportamiento de los canales iónicos individuales durante un potencial de acción

Una forma de estudiar el comportamiento de los canales iónicos individuales y su contribución al potencial de membrana es incorporar proteínas de los canales iónicos purificadas o fragmentos de membrana nerviosa en unas bicapas lipídicas planas que separen dos compartimentos acuosos. Los electrodos introducidos en estos compartimentos acuosos permiten monitorizar o administrar corrientes y voltaje a través de la membrana. Otra forma de estudiar los canales iónicos individualmente es usar **electrodos en parche**. Se coloca un microelectrodo pulido al fuego contra la superficie de una célula y se aplica aspiración sobre el mismo. Alrededor de la punta del electrodo se generará un sello de alta resistencia (fig. 5-8, *A*), y será posible emplear el electrodo de parche sellado para monitorizar la actividad de todos los

http://booksmedicos.org

A NIVEL CELULAR

El conocimiento de la estructura molecular de los canales ha mejorado el conocimiento de las bases de sus propiedades. Por ejemplo, la mayor parte de los canales son muy selectivos para un ión determinado. En primer lugar, se pueden revestir las paredes de los canales con cargas positivas o negativas para excluir los cationes o los aniones; sin embargo, la mayoría de los canales son permeables a distintos iones de igual carga. Parece ser que esta mayor selectividad se debe a que los iones tienen que deshidratarse cuando atraviesan la parte más estrecha del canal, lo que se denomina **filtro por selectividad**. Los iones en solución se hidratan (se rodean de una cubierta de moléculas de H_2O), y el radio de esta cubierta de hidratación es distinto para cada tipo de ión. En los canales del Na^+ y del K^+ se consigue que la deshidratación sea posible desde un punto de vista energético mediante aminoácidos polarizados de forma negativa, con una geometría particular que revisten el poro del canal y sustituye a las moléculas de agua. Sin embargo, para realizar esta sustitución se necesita un ajuste estrecho entre el tamaño del filtro y la cubierta de hidratación del ión. Dado que el tamaño de la cubierta es distinto en cada caso, un canal determinado permitirá el paso con mayor facilidad de una clase concreta de iones.

A NIVEL CELULAR

La **tetrodotoxina (TTX)**, uno de los venenos más potentes conocidos, bloquea los canales del Na^+ de forma específica. La TTX se liga a la vertiente extracelular del canal del sodio. El **tetraetilamonio (TEA^+)**, otro veneno, bloquea los canales del K^+. TEA^+ entra en el canal del K^+ desde su vertiente citoplasmática, y bloquea el canal porque TEA no es capaz de atravesarlo. Los ovarios de determinadas especies de pez globo contienen TTX. En Japón, el pez globo crudo es un manjar culinario muy preciado. Las personas que conocen este pez disfrutan con la sensación de hormigueo que producen en los labios concentraciones pequeñas de TTX presentes en la carne del pescado. Los *chefs* que preparan sushi están entrenados para quitar los ovarios con seguridad, y reciben autorización gubernamental para preparar este tipo de pescado. A pesar de todas las precauciones, todos los años fallecen algunas personas por ingerir pez globo mal preparado.

La saxitoxina es otro bloqueador de los canales del Na^+ que se produce en dinoflagelados rojos, responsables de las denominadas mareas rojas. Los mariscos ingieren estos dinoflagelados, y la saxitoxina se concentra en sus tejidos. La persona que come el marisco puede sufrir una parálisis con riesgo para su vida a los 30 minutos de ingerirlo.

canales que queden atrapados dentro de este sello. En condiciones ideales, sólo serán uno o unos pocos canales iónicos de un tipo único, tanto en la membrana plana como en el electrodo de membrana. Los canales iónicos oscilan de forma espontánea entre los distintos estados de conductancia: abierto y cerrado. Cuando se trata de canales regulados por el voltaje, el tiempo que se pasa en un estado concreto es una función probabilística del potencial de membrana.

El potencial de acción comienza con un incremento rápido de la conductancia al Na^+ (g_{Na}; fig. 5-6). Este aumento de la conductancia al Na^+ es reflejo de la apertura de miles de canales para el Na^+ como respuesta a la despolarización (por tanto, se asume que los canales del Na^+ tienen una compuerta que se abre como respuesta a la despolarización). Los canales abiertos permiten la entrada de iones Na^+ y el efecto de esta corriente es una mayor despolarización de la membrana. Obsérvese que se trata de un circuito de retroalimentación positiva, que explica la naturaleza explosiva del potencial de acción: la corriente de Na^+ despolariza la membrana, y esto condiciona la apertura de más canales del Na^+, lo cual, a su vez, incrementa la corriente de Na^+. En resumen, la apertura dependiente del voltaje de los canales del Na^+ y la acción despolarizante de la corriente de Na^+ justifican la fase ascendente del potencial de acción.

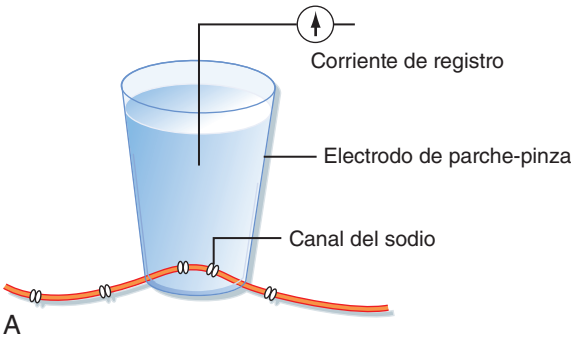
La fase descendente del potencial de acción es consecuencia de dos procesos: una reducción de g_{Na} y un aumento de g_K. La reducción de g_{Na} se debe a una repolarización de la membrana por la dependencia del voltaje de la compuerta del canal del Na^+, pero si la membrana se deja fija de forma experimental en una situación de despolarización, la conductancia para el Na^+ se sigue reduciendo de forma rápida hasta 0. Este comportamiento llevó a plantear la idea de que los canales del Na^+ tienen una segunda compuerta, denominada compuerta de inactivación, que se cierra cuando se despolariza la membrana con mayor probabilidad. En resumen, la existencia de dos compuertas permite asegurar que una despolarización siempre produce un incremento transitorio de g_{Na} (v. fig. 5-6).

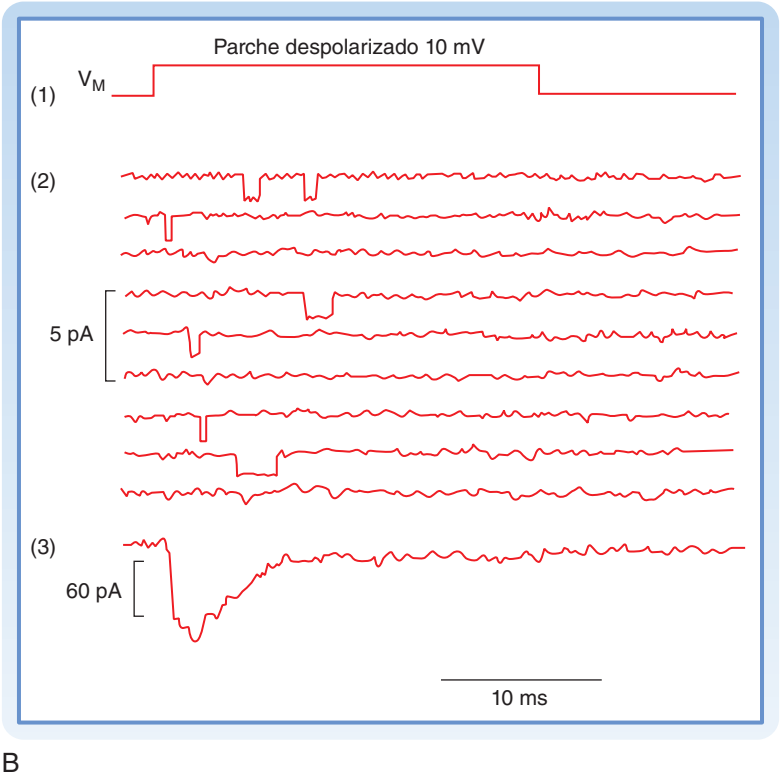
Cuando este aumento transitorio de g_{Na} termina, el g_K en reposo (es decir, los canales de fuga) permitirán la generación de una corriente que repolarizará la membrana. En algunos axones, el cambio de g_{Na} frente a un g_K fijo explica todo el potencial de acción. Sin embargo, en muchos otros casos los canales del K^+ regulados por el voltaje también contribuyen. Estos canales sólo tienen una compuerta que se abre con la despolarización. Cuando la membrana se despolariza durante un potencial de acción, muchos de estos canales del K^+ se abren, y la consecuencia es un incremento de g_K que permite el flujo de una corriente de K^+. Esta corriente, que se contrapone a la corriente de Na^+, determina la repolarización de la membrana. Como los canales del K^+ regulados por el voltaje no se cierran de forma inmediata con la repolarización, la conductancia global para el K^+ de la membrana es mayor al final del potencial de acción de lo que era justo antes de comenzar. Esto significa que el potencial de membrana se aproximará más al potencial de Nernst para el K^+ y constituye la base de la posthiperpolarización que se produce tras una espiga. Obsérvese que el potencial de membrana recupera sus valores de reposo originales cuando se cierran los canales del K^+ regulados por el voltaje. Nótese también que los canales del K^+ se cierran porque el voltaje vuelve a ser negativo de nuevo, en lugar de por un proceso de inactivación. De hecho, si se pinza la membrana con un voltaje despolarizado, g_K seguirá elevada.

Inactivación por voltaje

La despolarización explosiva del potencial de acción sólo se produce cuando se recluta un número crítico de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.





● **Figura 5-8.** **A,** Disposición de los electrodos en parche necesarios para registrar las corrientes iónicas que fluyen a través del pequeño número de canales iónicos aislados en el parche del electrodo. **B,** Registro de (1) un pulso de voltaje despolarizador aplicado sobre el parche; (2) múltiples registros, que indican el flujo de corriente por los canales individuales, y (3) la respuesta de corriente sumada de muchos ensayos. (Reproducido de Blankenship J. Neurophysiology. Filadelfia, Mosby, 2002.)

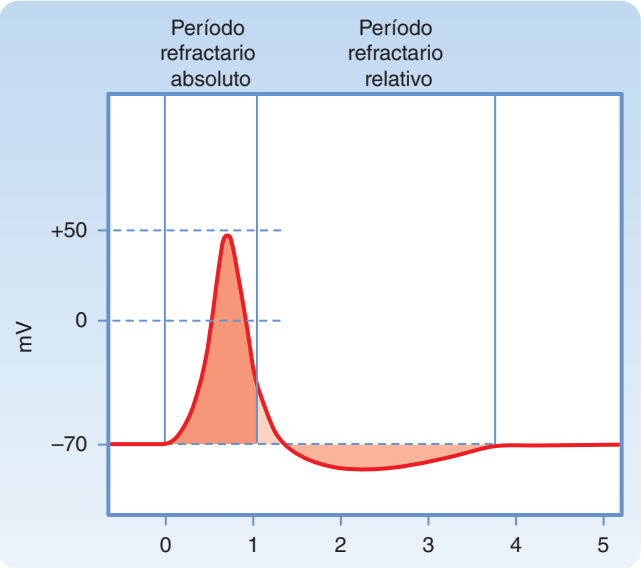
canales del Na^+. En respuesta a la despolarización de la membrana se produce, en primer lugar, un aumento de g_{Na} y luego, al poco tiempo, una disminución. Este incremento inicial se debe a las compuertas de activación de los canales del Na^+, que se abren en respuesta al voltaje transmembrana. La reducción posterior de g_{Na} se produce por el cierre de las compuertas de inactivación de los canales, que responden más lentamente al voltaje de la membrana, pero que, una vez cerradas, no se pueden volver a abrir hasta que la membrana esté repolarizada hasta un nivel próximo al potencial de reposo normal. Por tanto, cuando una célula está parcialmente despolarizada, se produce una reducción del número de canales del Na^+ no inactivados en reserva, y un estímulo puede ser incapaz de reclutar una cantidad suficiente de los mismos para generar el potencial de acción, lo que es una consecuencia de la inactivación por voltaje de algunos canales del Na^+.

En consecuencia, cuando un nervio se despolariza lentamente, se puede superar el umbral normal sin que se dispare un potencial de acción, fenómeno denominado **acomodación**. Los canales del Na^+ y del K^+ participan ambos en la acomodación. Si la despolarización es lo bastante lenta, el número crítico de canales del Na^+ que tienen que estar abiertos para generar el potencial de acción puede no alcanzarse nunca por la inactivación. Además, los canales del K^+ se abren lentamente como respuesta a la despolarización. El aumento de g_K se contrapone a la despolarización de la membrana, lo que todavía hace menos probable que se dispare un potencial de acción.

Períodos refractarios

Durante gran parte del potencial de acción, la célula está completamente refractaria a una estimulación mayor. Cuando la célula está refractaria, no puede disparar un segundo potencial, independientemente de la intensidad con la que se la estimule. Este estado de falta de respuesta se conoce como **período refractario absoluto** (fig. 5-9). La célula está refractaria porque un elevado porcentaje de sus canales del Na^+ están inactivados por el voltaje, y no

http://booksmedicos.org



● **Figura 5-9.** Períodos refractarios relativo y absoluto del potencial de acción. La escala horizontal se mide en milisegundos.

APLICACIÓN CLÍNICA

En un trastorno hereditario conocido como **parálisis hiperpotasémica primaria** los pacientes sufren episodios de contracciones musculares espontáneas dolorosas seguidas de períodos de parálisis de los músculos afectados. Estos síntomas se asocian con un aumento de la concentración de K^+ en el plasma y en el líquido extracelular. Algunos enfermos afectados por este trastorno presentan mutaciones de los canales del Na^+ controlados por el voltaje, que determinan una menor velocidad de inactivación del voltaje. Esto condiciona que la duración de los potenciales de acción en las células musculares esqueléticas sea más larga, y aumente el flujo de salida de K^+ durante cada potencial de acción, lo que incrementa la $[K^+]$ extracelular.

Este aumento de la $[K^+]$ extracelular provoca la despolarización de las células musculares esqueléticas. Inicialmente, esta despolarización aproxima a las células musculares al umbral, lo que incrementa las probabilidades de que se produzcan potenciales de acción y contracciones espontáneas. Conforme aumenta la despolarización de las células, éstas se vuelven refractarias, porque los canales del Na^+ se inactivan por el voltaje. En consecuencia, las células se vuelven incapaces de generar potenciales de acción y no se contraen como respuesta a los potenciales de acción de los axones motores.

se pueden reabrir hasta que la membrana se repolarice. En este estado no resulta posible reclutar el número crítico de canales del Na^+ necesarios para producir un potencial de acción.

Durante la parte final del potencial de acción, la célula es capaz de disparar un segundo potencial, pero para ello necesita un estímulo más potente que el normal. Este período se llama **período refractario relativo**. Al principio de este período, antes de que el potencial de membrana recupere sus valores de reposo, algunos canales del Na^+ siguen estando inactivados por el voltaje. Por tanto, se necesitaría un estímulo mayor del normal para abrir el número crítico de canales necesario para generar un potencial de acción. Durante todo el período refractario relativo se produce un aumento de la conductancia al K^+, que se opone a la despolarización de la membrana. Este aumento de la conductancia al K^+ contribuye también a la refractariedad y, dada la respuesta relativamente lenta de los canales del K^+, también contribuye a su extensión en el tiempo.

CONDUCCIÓN DE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN

Una actividad fundamental de las neuronas es la de transmitir impulsos nerviosos en forma de potenciales de acción. Los axones de las motoneuronas del asta ventral de la médula espinal conducen potenciales de acción desde el soma celular de la neurona hasta las fibras musculares esqueléticas corporales, y la longitud del axón puede superar un metro.

La conducción de un potencial de acción a lo largo de un axón se basa en el flujo de corriente local, al igual que sucede con la conducción electrotónica de los cambios de potencial por debajo del umbral. Por tanto, muchos de los mismos factores que condicionan la velocidad de conducción electrotónica determinan también la velocidad de propagación de los potenciales de acción.

El potencial de acción como una señal que se autorrefuerza

La conducción con decremento no conseguiría que la señal llegara de un extremo del axón al otro, salvo en axones muy cortos. En la retina del ojo, la distancia entre una neurona y la siguiente es tan corta que basta con la conducción electrotónica. Los axones de otras regiones pueden tener una longitud de un metro o incluso más, de forma que la mayoría son varias veces más largos que sus constantes de longitud. Para que un impulso eléctrico pueda circular por toda la longitud de estas células sin sufrir una reducción de la intensidad, el potencial de acción se tiene que regenerar a sí mismo durante su conducción por la fibra. Este potencial de acción se **propaga**, además de conducirse.

La propagación implica la generación de potenciales de acción «nuevos» conforme se van transmitiendo por la longitud de la célula. Como se muestra en la figura 5-4, la conducción de la respuesta local se produce a través de corrientes de circuitos locales. Si el estímulo inicial genera un potencial de acción en lugar de una respuesta local subumbral, la despolarización explosiva debería generar un flujo de corriente de entrada suficiente para conseguir que algunas áreas a ambos lados de la membrana llegasen al valor umbral y se generaran potenciales de acción. Estas áreas podrían así crear el flujo de corriente local responsable de que áreas más alejadas todavía alcancen el umbral y puedan generar, a su vez, potenciales de acción. En resumen, la propagación se produce por ciclos repetidos de despolarización que generan un flujo de corriente local suficiente para que una región adyacente de la membrana celular cree un potencial de acción. Por tanto, el potencial de acción se conduce por el axón mediante la generación de «nuevos» potenciales de acción a lo largo de su longitud. De este

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

modo, el potencial se propaga a larga distancia conservando la misma forma y tamaño.

Obsérvese en la figura 5-4 que el potencial de acción se puede generar mediante la despolarización en la parte media del axón y conducirse en ambas direcciones de forma simultánea. Sin embargo, en el sistema nervioso los potenciales de acción se generan primero en el segmento inicial (es decir, en el lugar en que el axón se une al soma neuronal) y se conducen al extremo terminal. El motivo por el cual el segmento inicial es el lugar donde primero se generan los potenciales de acción es que se rodea de una elevada densidad de canales del Na^+ regulados por el voltaje. Esto permite que este punto sea el de menor umbral de la célula. Además, los períodos refractarios del potencial de acción también tienen importancia en que la corriente sea unidireccional. Dado que el potencial de acción se genera primero en el segmento inicial, cualquier potencial de acción que se propague por el tercio medio del axón no podrá generar otro en la dirección hacia el cuerpo neuronal, porque las regiones precedentes son refractarias.

Dado que la forma y el tamaño del potencial de acción son relativamente constantes, sólo se podrán emplear las variaciones en el número o frecuencia de los mismos para «codificar» la información que se transmite a lo largo de los axones (v. más adelante). La frecuencia máxima está limitada por la duración de los períodos refractarios absoluto y relativo (v. fig. 5-9) y no suele superar 1.000 espigas por segundo en los grandes nervios de los mamíferos. Esto significa también que un solo axón no puede transmitir información codificada de forma adecuada sobre sucesos que acontecen con mayor frecuencia que su capacidad de conducir potenciales de acción. Por ejemplo, para transmitir las señales de sonidos de alta frecuencia pueden ser necesarias varias neuronas combinadas.

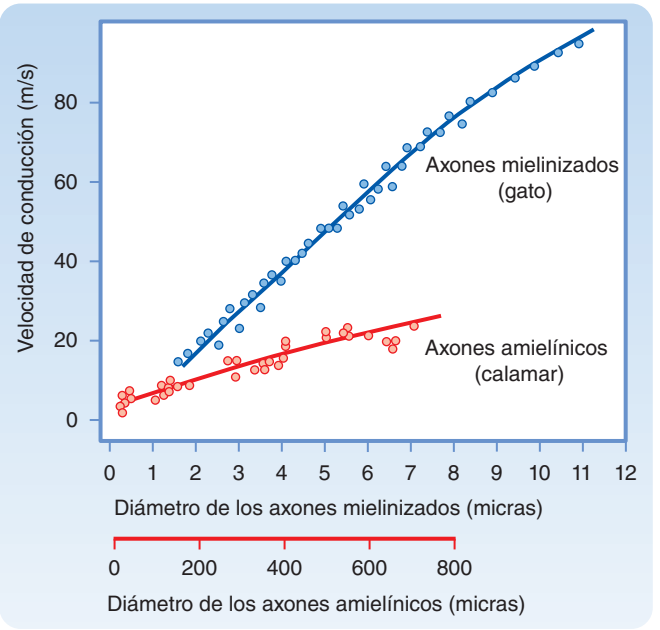
Efecto del diámetro de la fibra sobre la velocidad de conducción

En las fibras amielínicas, la velocidad de conducción es proporcional a la raíz cuadrada del diámetro. Este efecto se relaciona con la resistencia longitudinal. Conforme aumenta el diámetro de la fibra, r_i disminuye en función del cuadrado del diámetro, mientras que r_m aumenta de forma lineal en función del mismo. En consecuencia, la resistencia a la conducción es mucho menor, mientras que la membrana sólo es un poco más permeable. Esto aumenta de forma eficaz la constante de longitud y permite que el potencial de acción se conduzca con mayor rapidez por las fibras de mayor diámetro (v. fig. 5-3).

Sin embargo, un aumento del diámetro se asocia con un incremento de la superficie de la membrana plasmática en la cual se tienen que mantener las cargas internas negativas y externas positivas. La necesidad de descargar esta mayor capacitancia tiende a retrasar la velocidad de conducción y a mitigar el aumento de la velocidad de conducción conseguido mediante el incremento del diámetro (fig. 5-10).

Mielinización

La velocidad de conducción en una fibra nerviosa está determinada por las propiedades eléctricas del citoplasma y de la membrana plasmática que rodea a la fibra, y también por su geometría. En los vertebrados, muchas fibras nerviosas se recubren de **mielina** y estas fibras se denominan mielínicas**.** La mielina corresponde a las membranas plasmáticas de las **células de Schwann** (lo-



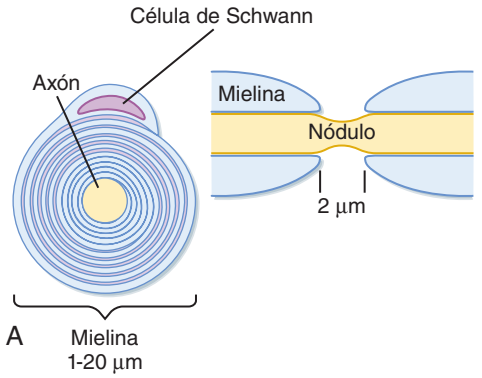
● **Figura 5-10.** Velocidades de conducción de axones mielinizados y amielínicos en función del diámetro de los mismos. Los axones mielinizados corresponden al nervio safeno de gato a 38 °C. Los axones amielínicos corresponden a calamares a 20-22 °C. Obsérvese que los axones mielinizados tienen una velocidad superior a los amielínicos cuyo diámetro es 100 veces superior. (Basado en datos de Gasser HS, Grundfest H. Am J Physiol 127:393, 1939 [axones mielinizados]; y Pumphrey RJ, Young JZ: J Exp Biol 15:453, 1938 [axones amielínicos].)

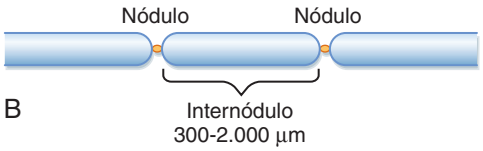
calizadas en el sistema nervioso periférico) o a la **oligodendroglía** (en el sistema nervioso central), que rodean y aíslan la fibra nerviosa (fig. 5-11, *A* y *B*). La vaina de mielina está constituida por varias capas de membrana plasmática de la célula, que pueden llegar a superar las 100. Se producen hendiduras en la vaina de mielina cada 1-2 mm, y estas hendiduras se denominan **nódulos de Ranvier** y miden una micra de anchura, aproximadamente. En todos los axones, salvo en los de menor diámetro, un axón mielinizado conduce a una velocidad muy superior que la fibra amielínica del mismo calibre, dado que la vaina de mielina aumenta la constante de longitud del axón, reduce la capacitancia de la membrana del axón y limita la generación de potenciales de acción a los nódulos de Ranvier. En resumen, la mielinización modifica en gran medida las propiedades eléctricas de los axones.

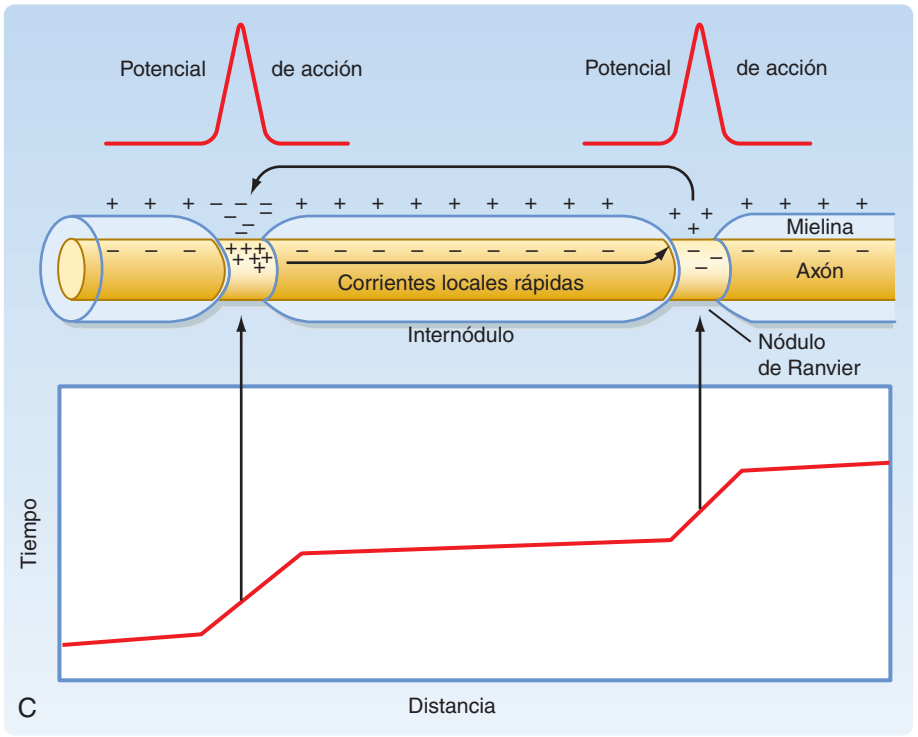
Las numerosas envolturas de la membrana que rodea al axón aumentan la resistencia eficaz de la membrana, de forma que se produce un gran incremento del cociente r_m/r_i y de la constante de longitud. Este incremento de la resistencia de la membrana implica que se pierde menos señal conducida a través de la membrana y que la amplitud de la señal conducida disminuye menos con la distancia a lo largo del axón.

Además, al ser la membrana más gruesa por la cubierta de mielina, se incrementa mucho la separación entre el interior y el exterior del axón, de forma que las cargas a través de la membrana están unidas de una forma mucho menos intensa. Como el efecto de la capacitancia de la membrana es reducir la velocidad a la que se puede cambiar el potencial de membrana, esta menor capaci-

http://booksmedicos.org







● **Figura 5-11.** **A,** Dibujos esquemáticos en corte transversal y longitudinal a través de un nódulo de Ranvier de una célula de Schwann arrollada alrededor de un axón para formar la mielina. Obsérvese que el axón sólo queda expuesto al espacio extracelular en el nódulo de Ranvier. **B,** Imagen de dos nódulos con el correspondiente internódulo de mielina interpuesto. (Reproducido de Squires LR et al. Fundamental Neuroscience, 2.ª ed. San Diego, CA, Academic Press, 2002.) **C**, Conducción saltatoria en un axón mielinizado, con un dibujo del potencial de acción a lo largo del axón en relación con el tiempo. Obsérvese el corto período de tiempo que tarda el potencial de acción en atravesar la larga distancia entre los nódulos (líneas inclinadas poco marcadas del gráfico) por la elevada resistencia y baja capacitancia de la región internodular. Por el contrario, el potencial de acción se retrasa cuando atraviesa cada nódulo (línea de pendiente más pronunciada). (Reproducido de Blankenship J. Neurophysiology. Filadelfia, Mosby, 2002.)

tancia de los axones mielinizados implica que la despolarización tiene lugar más rápidamente. Por todos estos motivos, la velocidad de conducción está notablemente aumentada por la mielinización, y la corriente que se genera en un nódulo de Ranvier se transmite a gran velocidad hasta el siguiente (fig. 5-12).

Los canales del Na^+ que generan el potencial de acción están muy densamente concentrados en los nódulos de Ranvier y no existen entre ellos. Por ello, el potencial de acción sólo se regenera en los propios nódulos (alejados entre sí 1-2 mm), en lugar de regenerarse de forma continua a lo largo de la fibra, como sucede en los axones amielínicos. La resistencia al flujo de iones a través de las múltiples capas que forman la vaina de mielina es tan elevada que las corrientes transmembrana quedan limitadas de forma eficaz a los cortos trayectos de membrana plasmática desnuda presentes en los nódulos de Ranvier (fig. 5-11, *C*). Por eso, el potencial de acción se regenera en cada nódulo sucesivo. Las corrientes locales que entran en el nódulo se conducen casi por completo desde este nódulo al siguiente, consiguiendo que alcance el umbral en tan sólo 20 microsegundos. Por ello, parece que el potencial de acción «salta» de un nódulo de Ranvier a otro, y este proceso se denomina **conducción saltatoria**.

Consecuencias funcionales de la mielinización

Aunque las fibras nerviosas humanas tienen un diámetro mucho menor que los axones del calamar gigante, nuestros axones conducen a una velocidad comparable e incluso superior debido a la mielinización. El axón amielínico del calamar gigante tiene 500 micras de diámetro, lo que consigue una velocidad de conducción aproximada

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

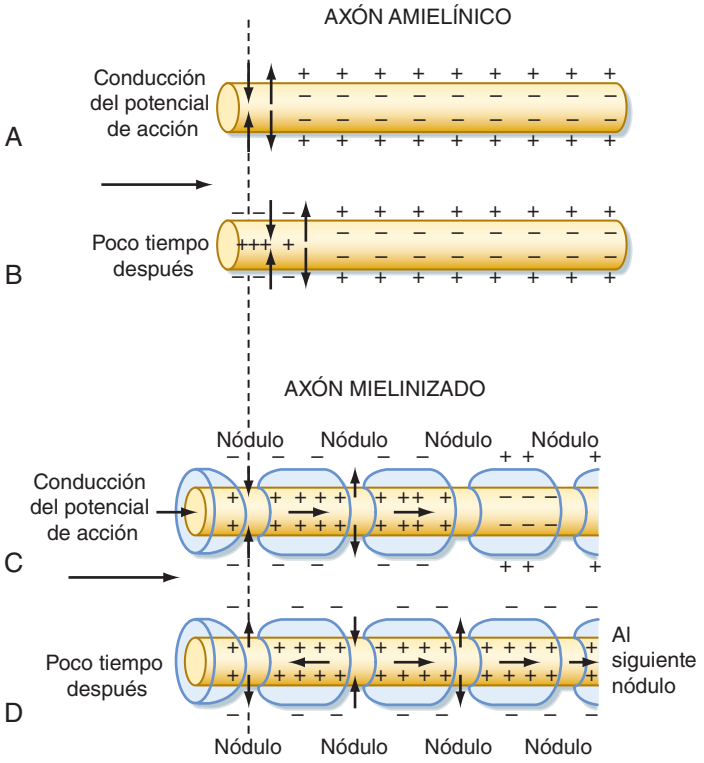


Figura 5-12. Comparación de la conducción del potencial de acción en un axón mielinizado y otro amielínico. En el momento inicial (**A** y **C**) se está generando un potencial de acción en la zona izquierda de cada axón. Nótese que la corriente hacia el interior en el axón amielínico (**A**) está despolarizando una zona adyacente, mientras que la corriente hacia el interior en el axón mielinizado (**C**) está despolarizando el nódulo siguiente. En el segundo instante temporal (**B** y **D**) se ha generado un potencial de acción en la zona adyacente del axón amielínico, mientras que en el axón mielinizado este potencial se ha generado en el siguiente nódulo (**D**) y ya está despolarizando el último nódulo de la derecha. (Reproducido de Castro A et al. Neuroscience. An Outline Approach, Filadelfia, Mosby, 2002.)

APLICACIÓN CLÍNICA

En algunas enfermedades, denominadas **trastornos desmielinizantes**, se produce un deterioro de la vaina de mielina. En la **esclerosis múltiple**, una desmielinización progresiva dispersa de los axones del SNC determina la pérdida del control motor. La neuropatía frecuente en los pacientes diabéticos graves se debe a la desmielinización de los axones periféricos. Cuando se pierde la mielina, la constante de longitud, que aumenta mucho con la mielinización, se vuelve mucho más corta. Por esto, el potencial de acción pierde amplitud cuando se conduce por un mecanismo electrotónico de un nódulo de Ranvier al siguiente. Si la desmielinización es lo bastante grave, el potencial de acción puede alcanzar el siguiente nódulo de Ranvier sin fuerza suficiente para generar un potencial de acción, y este axón deja de transmitir potenciales de acción.

de 20 m/s (v. fig. 5-10). Sin embargo, las fibras nerviosas amielínicas de los mamíferos, cuyo diámetro es inferior a 2 micras, conducen a menos de 2 m/s. Esta velocidad tan lenta determinaría que para retirar de forma refleja el pie cuando se produce un pinchazo con un objeto afilado se necesitarían por lo menos 2 segundos, tiempo necesario para transmitir la información desde el pie a la médula a través de este axón y para que los músculos reciban una orden de retirada. La vaina de mielina que rodea muchas fibras nerviosas de los mamíferos es responsable de aumentar en gran medida la velocidad de conducción, que supera con mucho la observada en las fibras amielínicas del mismo diámetro. Una fibra mielinizada de 10 micras de diámetro tiene una velocidad de conducción de 50 m/s, más del doble de la observada en el axón del calamar gigante con 500 micras de diámetro. Esta elevada velocidad de conducción permite reflejos rápidos y también es responsable de que el procesamiento mental sea complejo y eficiente.

Los potenciales de acción de los axones mielinizados no tienen un postpotencial hiperpolarizante ni un período refractario relativo ampliado, porque no cuentan con canales del K^+ en sus nódulos. Esto aumenta la velocidad a la que estos axones de conducción rápida pueden disparar. Los axones mielinizados también muestran una mayor eficiencia metabólica que los amielínicos. La ATPasa Na^+-K^+ saca el Na^+ que entra y reacumula el K^+ que sale de la célula durante los potenciales de acción. En los axones mielinizados, las corrientes iónicas se limitan a una pequeña porción de la superficie de membrana situada en los nódulos de Ranvier. Por este motivo, mu-

APLICACIÓN CLÍNICA

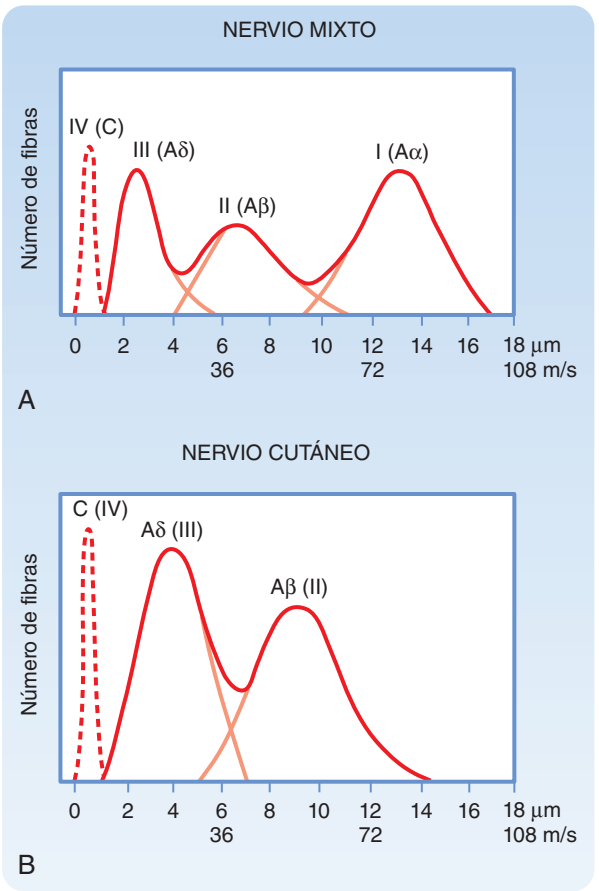
Es posible registrar el potencial de acción con un microelectrodo sin penetrar en el axón, colocando dos electrodos separados sobre su superficie y comparando la carga eléctrica en cada punto. Un electrodo localizado en un punto en el que existe un potencial de acción será negativo en comparación con el electrodo en el que no exista un potencial de acción (fig. 5-12). Conforme se conduce el potencial de acción hacia el segundo electrodo, la polaridad del registro se invierte. Esta técnica se utiliza en clínica para valorar la función nerviosa. Los nervios periféricos y muchas vías centrales contienen una población de axones de diversos diámetros, algunos mielinizados y otros amielínicos. En consecuencia, los potenciales de acción circulan a distinta velocidad por los axones individuales, y por esto el registro de este nervio con un electrodo externo no muestra un pico único sincrónico, sino que presenta una serie de picos que varían en cuanto a su duración (según la velocidad de conducción de los grupos de axones) y tamaño (según el número de axones dentro de cada grupo de velocidad). Esto se denomina **potencial de acción compuesto**, y su forma concreta es característica de la población de axones de cada nervio (fig. 5-13). La utilidad clínica de estos registros radica en que permiten mostrar la disfunción de un grupo concreto de axones asociados con una función específica en determinados estados patológicos y, además, se trata de una técnica no invasiva que se puede realizar con electrodos sobre la superficie de la piel (v. tabla 5-1).

http://booksmedicos.org

● Tabla 5-1.
Correlación de los grupos de axones, según se muestra en los registros de potenciales de acción compuestos, y sus propiedades funcionales

Clasificación electrofisiológica de los nervios periféricos	Clasificación de las fibras aferentes EXCLUSIVAMENTE (clase/grupo)	Diámetro de las fibras (mm)	Velocidad de conducción (m/s)	Receptor al que sirve
Tipo de fibra sensitiva				
Aα	Ia y Ib	0,13-20	0,80-120	Husos musculares primarios, órgano tendinoso de Golgi
Aβ	II	0,16-12	0,35-75	Husos musculares secundarios, mecanorreceptores cutáneos
Aδ	III	0,11-51	0,15-30	Mecanorreceptores cutáneos, receptores térmicos, nociceptores
C	IV	0,2-1,5	0,5-2	Mecanorreceptores cutáneos, receptores térmicos, nociceptores
Tipo de fibra motora				
Aα	N/A	0,12-20	0,72-120	Fibras musculares esqueléticas extrafusales
Aγ	N/A	0,12-8,2	0,12-48	Fibras musculares intrafusales
B	N/A	0,21-33	0,86-18	Fibras autónomas preganglionares
C	N/A	0,2-2	0,5-2	Fibras autónomas postganglionares

Tomado de Haines DE [ed]. Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications, 3.ª ed., Filadelfia, Churchill Livingstone, 2006.



● Figura 5-13. Potencial de acción compuesto generado en un nervio mixto (**A**) y cutáneo (**B**) como respuesta a la estimulación eléctrica. Obsérvese el aumento del número de fibras de pequeño diámetro y la ausencia de fibras Aα en el nervio cutáneo. (Tomado de Haines DE [ed]. Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications, 3.ª ed., Filadelfia, Churchill Livingstone, 2006.)

chos menos iones atraviesan una unidad de longitud de membrana de la fibra, y se necesita mucha menos acción de bombeo iónico, y, por tanto, menos gasto energético, para mantener los gradientes.

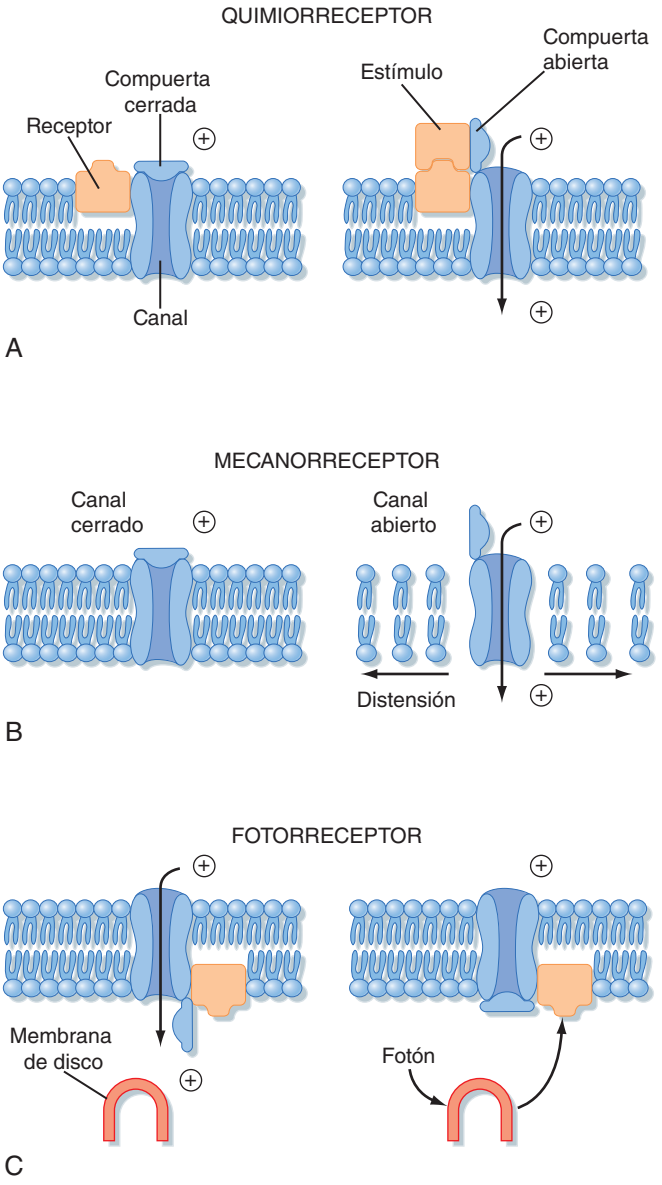
TRANSDUCCIÓN Y CODIFICACIÓN SENSITIVA

Como se comentó anteriormente, el mecanismo para la generación de potenciales de acción es la despolarización del segmento inicial del axón. Sin embargo, para que el sistema nervioso reciba información, debe estimularse mediante la aplicación de energía, y esta energía se debe transducir en un acontecimiento neural (es decir, el potencial de acción que se ha comentado antes). Los parámetros de la energía (intensidad y duración) se codifican en patrones de potenciales de acción que son conducidos a través de uno o más axones.

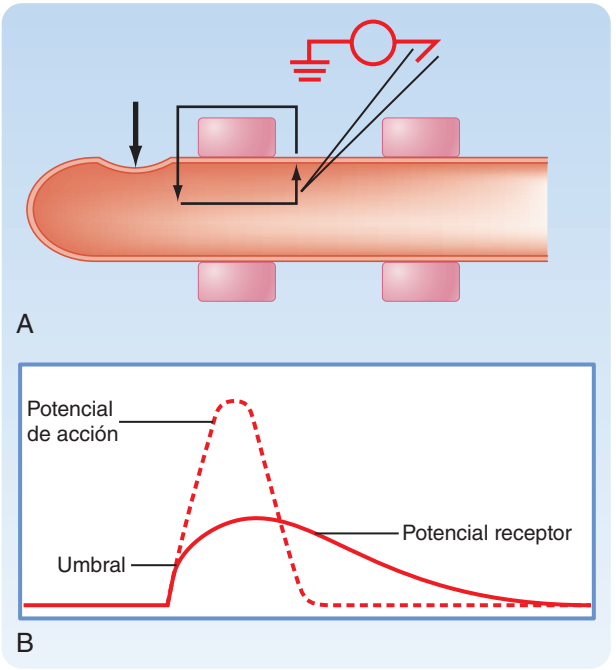
La **estimulación** es la acción de una energía ambiental mediante la activación de uno o más receptores sensitivos. Un **estímulo** es el acontecimiento ambiental que excita los receptores sensitivos, aportando información posteriormente acerca del estímulo al SNC. La **respuesta** frente al estímulo es el efecto que éste ejerce sobre el organismo. Las respuestas se pueden producir a diversos niveles, incluidos: *a)* potenciales receptores en los receptores sensitivos; *b)* transmisión de potenciales de acción a lo largo de los axones en las vías sensitivas; *c)* acontecimientos sinápticos en las redes neurales centrales, y *d)* actividad motora desencadenada por la estimulación sensitiva y que determina, en último término, un comportamiento. El proceso que permite al receptor sensitivo responder de forma útil ante un estímulo se denomina **transducción sensitiva**.

Los acontecimientos ambientales que inducen una transducción sensitiva pueden ser mecánicos, térmicos, químicos o de otro tipo de energía; el tipo de transducción depende del aparato sensitivo que sirve como transductor. Aunque las personas no son capaces de per-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 5-14. Modelos conceptuales de mecanismos de transducción para tres tipos de receptores. **A,** Quimiorreceptor. **B,** Mecanorrecetor. **C,** Fotorreceptor.



● Figura 5-15. **A.** Flujo de corriente (*flechas cortas*) producido por la estimulación de un mecanorreceptor en el lugar indicado por la flecha larga. Se coloca un electrodo de registro intracelular en el primer nódulo de Ranvier. **B.** El potencial receptor producido por la corriente y el potencial de acción que se superpondría al potencial receptor si superara el umbral en el primer nódulo de Ranvier.

cibir los campos eléctricos o magnéticos, otros animales pueden hacerlo. Así, por ejemplo, muchos peces cuentan con receptores eléctricos, y diversos peces y aves emplean el campo magnético de la tierra para orientarse durante sus migraciones.

La figura 5-14 muestra tres ejemplos de cómo los estímulos pueden modificar las propiedades de la membrana de neuronas sensitivas receptoras específicas que transducen estos estímulos (se encuentran ejemplos de cada uno de ellos en otros capítulos). La figura 5-14 *A* muestra cómo responde un **quimiorreceptor**, que se utiliza para percibir el gusto y el olfato, cuando una sustancia química estimulante reacciona con las moléculas receptoras dentro de la membrana plasmática del receptor sensitivo (obsérvese la diferencia entre un receptor sensitivo, que puede incluir una o más células, y una molécula receptora, que es una proteína introducida en la membrana celular). La unión de una sustancia química estimuladora a la molécula receptora abre un canal iónico, que permite la entrada de una corriente iónica que despolariza la célula receptora sensitiva (este mecanismo es similar al descrito en los canales controlados por ligando en el capítulo 6). En la figura 5-14 *B* el canal iónico de un **mecanorreceptor**, como los que existen en la piel, se abre ante la aplicación de una fuerza mecánica a lo largo de la membrana, y esto permite un flujo de corriente que despolariza el receptor sensitivo. En la figura 5-14 *C* el canal iónico de una célula **fotorreceptora** de la retina (denominada así porque responde a la luz) se abre en la oscuridad, y se cierra cuando absorbe un fotón por el pigmento de la membrana interna del disco. En este caso, se produce un flujo de entrada de corriente en la oscuridad, y se interrumpe cuando se aplica luz. Cuando la corriente se detiene, el fotorreceptor se hiperpolariza (dado que la captura del fotón se produce a distancia del canal iónico sobre el cual influye, este proceso debe implicar algún mecanismo de «segundos mensajeros»).

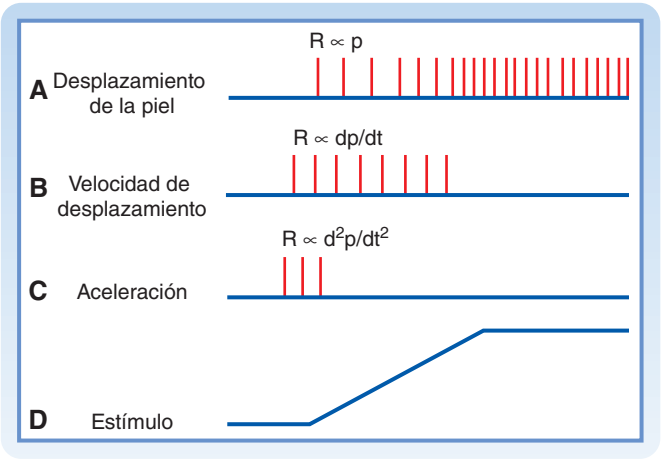
La transducción sensitiva suele producir un **potencial receptor** en la neurona aferente primaria. El potencial receptor suele ser un acontecimiento despolarizante, que se debe a una corriente de entrada que consigue que el potencial de membrana del receptor sensitivo se aproxime al umbral necesario para generar un potencial de acción, como se comentó anteriormente. Por ejemplo, un estímulo mecánico, como la presión sobre la piel de un dedo, puede distorsionar la membrana de un mecanorreceptor, como se observa en la figura 5-15 *A*. Esta distorsión determina un flujo de corriente de entrada en

http://booksmedicos.org

el extremo del axón, y flujos de corriente longitudinal y de salida a lo largo del mismo. La corriente de salida condiciona una despolarización (potencial receptor), que puede superar el umbral del potencial de acción (fig. 5-15 *B*). Si es así, el potencial de acción viajará por esta fibra aferente primaria hasta el SNC y transmitirá información sensitiva. Pueden producirse variaciones de este proceso de forma que la fibra aferente primaria termine sobre una célula receptora sensitiva distinta de localización periférica. Por ejemplo, en la **cóclea** las fibras aferentes primarias terminan sobre **células pilosas**. La transducción sensitiva en estos órganos de los sentidos se complica más por esta disposición. Además, en los fotorreceptores, este potencial de receptor es hiperpolarizante, como se comentó antes, y la interrupción de la corriente de oscuridad es el factor que lo desencadena. En el capítulo 8 se comenta cada uno de estos mecanismos.

Un **estímulo umbral** es el estímulo más débil que se puede detectar de un modo fiable. Para poder detectarlo, el estímulo debe producir potenciales receptores de suficiente magnitud para activar una o más fibras aferentes primarias. Los estímulos de intensidad más débil pueden generar potenciales de receptor subumbral, pero estos estímulos no excitarán las neuronas sensitivas centrales y, por eso, no serán detectados. Además, el número de neuronas aferentes primarias que se tienen que excitar para que se detecte la sensación depende de las necesidades de **sumación espacial** y **temporal** en la vía (v. capítulo 6).

La **adaptación**, un cambio en la forma de respuesta del receptor ante una estimulación prolongada o secuencial, es una propiedad característica de los receptores sensitivos, que condiciona que se adapten mejor para la transmisión de unos tipos particulares de información sensitiva. Por ejemplo, los receptores de adaptación lenta de la piel causan una descarga repetitiva como respuesta a un estímulo prolongado. Sin embargo, los receptores de adaptación rápida sólo causan unas pocas espigas al principio (o al final) del mismo estímulo. La figura 5-16 muestra las respuestas de tres tipos de receptores ante un desplazamiento lento de la piel, que se representa en la parte inferior. La implicación funcional es que las distintas características temporales de un estímulo se pueden transmitir por los receptores mediante diversas velocidades de adaptación.



● **Figura 5-16.** Respuestas de los mecanorreceptores de adaptación lenta y rápida ante el desplazamiento de la piel. De **A** a **C** son las descargas de las fibras aferentes primarias durante un estímulo creciente y mantenido, que se muestra en **D**. **A** muestra la respuesta de un receptor de adaptación lenta, que indica la magnitud y la duración del desplazamiento. **B** muestra la respuesta de un receptor de adaptación rápida cuyas señales indican la velocidad de desplazamiento. **C** muestra la respuesta de un receptor de adaptación rápida distinto, que responde a la aceleración.

Campos receptores

La relación entre la localización de un estímulo y la activación de determinadas neuronas sensitivas es un tema importante en la fisiología de la percepción. El campo receptor de una neurona sensitiva es la región que condiciona el comportamiento de la misma cuando se estimula. Por ejemplo, un receptor sensitivo se puede activar por la indentación de una zona pequeña de la piel, que se denominará **campo receptor excitador** del receptor sensitivo. Una neurona del SNC se puede excitar por la estimulación de un campo receptor varias veces más grande que este campo receptor, porque puede recibir información de muchos receptores sensitivos, cada uno de ellos con su campo receptor ligeramente distinto. El campo receptor de esta neurona del SNC es la suma de los campos receptores de los receptores sensitivos que influyen sobre ella. La localización del campo receptor está determinada por la localización del aparato de transducción sensitiva responsable de transmitir la información acerca del estímulo a la neurona sensitiva.

En general, los campos receptores de los receptores sensitivos son excitadores. Sin embargo, una neurona sensitiva central puede tener un campo receptor inhibidor o excitador o, incluso, un campo receptor complejo que incluya áreas excitadoras y áreas inhibidoras. En los capítulos 7 y 8 se analizan ejemplos de estos campos receptores complejos.

Codificación sensitiva

Las neuronas sensitivas codifican estímulos. Durante el proceso de transducción sensitiva se debe producir la codificación de uno o más aspectos del estímulo para que el SNC lo pueda interpretar. La información codificada es una abstracción basada en: *a)* qué receptores sensitivos se activan; *b)* las respuestas de estos receptores sensitivos frente al estímulo, y *c)* el procesamiento de la información en la vía sensitiva. Algunos de los aspectos de los estímulos que se pueden codificar incluyen **la modalidad de sensación, la localización espacial, el umbral, la intensidad, la frecuencia** y **la duración**. Otros aspectos del estímulo que se codifican se comentan de forma específica en relación con cada sistema sensitivo concreto en los capítulos siguientes.

Una **modalidad sensitiva** es una clase de sensación que se identifica con facilidad. Por ejemplo, la aplicación mantenida de un estímulo mecánico sobre la piel genera la sensación del tacto o la presión, mientras que la aplicación transitoria ocasiona una sensación de aleteo o vibración. Otras modalidades sensitivas cutáneas incluyen el frío, el calor y el dolor. La vista, la audición, la posición, el gusto y el olfato son ejemplos de modalidades sensitivas no cutáneas. La codificación de la modalidad sensitiva se realiza a través de canales marcados en la mayor parte de los sistemas sensitivos, y se origina en los receptores sensitivos específicos donde comienza. Por ejemplo, la vía visual incluye los fotorreceptores, las neuronas de la retina, el núcleo geniculado lateral del tá-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

lamo y las áreas visuales de la corteza cerebral (v. capítulo 8). La forma normal de activación del sistema neural es el impacto de la luz contra la retina. Sin embargo, la estimulación mecánica (presión sobre el globo ocular) o eléctrica de las neuronas de la vía visual también genera una sensación visual. Por tanto, las neuronas de este sistema visual se pueden considerar como una línea marcada, en el sentido de que su activación por cualquier medio produce una sensación visual.

La **localización espacial** de un estímulo se indica mediante la activación de una población determinada de neuronas sensitivas, cuyos campos receptores se afectan por el estímulo. La información puede estar codificada en el SNC en un mapa neural. Por ejemplo, un **mapa somatotrópico** está formado por hileras de neuronas en la corteza somatosensitiva que reciben información de las localizaciones correspondientes en la superficie corporal (v. capítulo 7). En el sistema visual, los puntos de la retina se representan a través de disposiciones neuronales que forman **mapas retinotópicos** (v. capítulo 8). En el sistema auditivo, la frecuencia de los sonidos se representa en **mapas tonotópicos** (v. capítulo 8). En algunos casos, un campo receptor inhibidor o un margen de contraste entre un campo receptor inhibidor y otro excitador pueden tener una utilidad localizadora. La resolución de dos estímulos distintos adyacentes puede depender de la excitación de poblaciones parcialmente separadas de neuronas y de interacciones inhibidoras.

La **intensidad del estímulo** puede codificarse de varias formas. Dado que los potenciales de acción tienen una magnitud uniforme, algunas neuronas sensitivas codifican la intensidad a través de la frecuencia de descarga. Se puede representar la relación entre la intensidad del estímulo y la respuesta como una función estímulo-respuesta. En muchas neuronas sensitivas, esta función se parece a una exponencial, con un exponente menor, igual o superior a 1. Las funciones estímulo-respuesta con exponentes fraccionarios caracterizan a muchos mecanorreceptores. Los **termorreceptores**, que detectan cambios de la temperatura, muestran curvas estímulo-respuesta lineales (exponente = 1). Los **nociceptores**, que detectan estímulos dolorosos, pueden tener una función estímulo-respuesta lineal o con aceleración positiva (es decir, el exponente de estas funciones sería 1 o superior). Las funciones estímulo-respuesta con aceleración positiva de los nociceptores ayudan a explicar la urgencia que se siente cuando la sensación dolorosa aumenta.

Otra forma de codificar la intensidad de un estímulo es con el número de receptores sensitivos que se activan. Un estímulo en el umbral de la percepción puede activar una o sólo unas pocas neuronas aferentes primarias de una clase apropiada, mientras que un estímulo intenso del mismo tipo puede excitar muchos receptores similares. Las neuronas sensitivas centrales que reciben los estímulos de esta clase concreta de receptor sensitivo se activan de forma más potente cuantas más neuronas aferentes primarias descargan. Una mayor actividad de las neuronas sensitivas centrales se percibe como un estímulo de mayor intensidad.

Los estímulos de distinta intensidad pueden activar distintos conjuntos de receptores sensitivos. Por ejemplo, un estímulo mecánico débil aplicado sobre la piel puede activar sólo los mecanorreceptores, mientras que un estímulo mecánico más fuerte puede activar tanto los mecanorreceptores como los nociceptores. En este caso, la sensación generada por el estímulo más intenso es más potente y la calidad percibida es distinta.

La **frecuencia del estímulo** se codifica en ocasiones por potenciales de acción, cuyos intervalos entre las espigas se corresponden de forma exacta con los intervalos entre los estímulos (p. ej., los intervalos que se producen en una vibración de baja frecuencia). En otros casos una neurona determinada puede descargar a intervalos que son múltiplos del intervalo entre los estímulos. Es evidente que una frecuencia de descarga no permite indicar de forma inequívoca la frecuencia y la intensidad en el mismo sistema.

Otro método de codificar la información es convertir la información comunicada en un patrón estructurado de trenes de impulsos nerviosos. Se han propuesto varios tipos de códigos para los impulsos nerviosos. Un código que se utiliza con frecuencia depende de la frecuencia de descarga media. Por ejemplo, en muchos sistemas sensitivos el incremento de la intensidad de un estímulo aumenta la frecuencia de descarga de las neuronas sensitivas. Otros posibles candidatos a código incluyen el momento del disparo, el patrón temporal o la duración de los brotes.

La **duración del estímulo** puede codificarse en las neuronas sensitivas de adaptación lenta mediante la duración de los disparos potenciados. El principio y el final de un estímulo se pueden codificar por descargas transitorias de los receptores sensitivos de adaptación rápida (v. fig. 5-16).

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. El potencial de acción se genera por la apertura rápida y consiguiente inactivación por voltaje de los canales del Na^+ dependientes del voltaje y la apertura y cierre más tardíos de los canales del K^+ dependientes del voltaje.
2. Los canales iónicos son proteínas integrales de la membrana que tienen poros selectivos para los iones. Distintas regiones dentro de una proteína de los canales iónicos se comportan como compuertas para activar o inactivar los canales. Un canal iónico puede tener dos estados: alta conductancia (abierto) o conductancia nula (cerrado). El canal oscila al azar entre estos dos estados. En el caso de los canales dependientes del voltaje, el porcentaje de tiempo que permanece abierto el canal depende de la diferencia de potencial transmembrana.
3. Las corrientes de los circuitos locales producen la conducción electrotónica. Las corrientes de los circuitos locales permiten la transmisión a lo largo de la longitud de la célula tanto de señales subumbrales como de potenciales de acción. El potencial de acción se propaga en lugar de conducirse, ya que se regenera durante su desplazamiento por el axón. De este modo, el potencial de acción conserva el tamaño y la forma mientras se conduce.
4. La inactivación por el voltaje de los canales del Na^+ y la hiperpolarización de la membrana por el cierre lento de los canales del K^+ son los principales factores que determinan los períodos refractarios absoluto

http://booksmedicos.org

y relativo que limitan la frecuencia máxima de disparo de los potenciales de acción.

5. La velocidad de conducción está determinada por las propiedades eléctricas del axón. Un axón de mayor diámetro conduce con mayor rapidez.
6. La mielinización aumenta de forma muy importante la velocidad de conducción de un axón nervioso. Dado que la mielina aumenta la resistencia de la membrana y reduce su capacitancia, el potencial de acción se conduce con gran rapidez desde un nódulo de Ranvier al siguiente. Como se tarda mucho más en generar un potencial de acción en cada nódulo que en conducir uno entre los nódulos, parece ser que el potencial de acción salta de un nódulo al siguiente, y este tipo de conducción se denomina conducción saltatoria.
7. Los potenciales de receptor son cambios en el potencial de membrana que determinan la transducción de un estímulo sensitivo. La adaptación del receptor es un mecanismo para indicar las características temporales de un estímulo.
8. El campo receptor de un receptor o de cualquier neurona central es la zona de la periferia que está afectada por su actividad. El tipo concreto de energía que estimula una respuesta en la célula receptora define la modalidad de la vía sensitiva. La temporalidad, la duración y el patrón de los potenciales de acción codifican la intensidad, la frecuencia y la duración del estímulo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Transmisión sináptica

La transmisión sináptica es el proceso principal a través del cual las señales eléctricas se transfieren entre las células dentro del sistema nervioso (o entre las neuronas y los músculos o los receptores sensoriales). Dentro del sistema nervioso, la transmisión sináptica se concibe generalmente como una interacción entre dos neuronas que se produce de manera localizada en uniones especializadas denominadas sinapsis. Se distinguen dos tipos principales de sinapsis: las eléctricas y las químicas. Sin embargo, a medida que ha crecido la lista de neurotransmisores químicos y se ha incrementado el conocimiento de sus mecanismos de acción, la definición y el concepto de lo que constituye la transmisión sináptica ha debido refinarse y expandirse. Ya no se piensa en la transmisión sináptica como un proceso que solamente implica a las neuronas sino que ahora se sabe que la glía constituye un importante elemento de la sinapsis, y que existe señalización entre neuronas y glía. Más aún, en muchos casos, el neurotransmisor liberado en una sinapsis actúa sobre un territorio amplio, no restringido a la sinapsis desde la que es liberado. Por tanto, hay que generalizar la definición de transmisión sináptica y tener en cuenta que la transmisión sináptica considerada clásicamente es sólo uno de los varios mecanismos por los que las células se comunican entre sí en el sistema nervioso. En este capítulo se describe inicialmente la concepción clásica de la transmisión sináptica (eléctrica y química), y después se introducen algunos de los neurotransmisores no tradicionales, explicando cómo éstos han forzado a modificaciones en nuestra concepción de la comunicación química entre células en el sistema nervioso.

SINAPSIS ELÉCTRICAS

Aunque su existencia en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos se conoce desde hace mucho tiempo, se pensaba que las sinapsis eléctricas, o uniones *gap*, entre neuronas tenían relativamente poca importancia en el funcionamiento del SNC adulto de los mamíferos. Sólo recientemente se ha hecho evidente que estas sinapsis son bastante comunes, y que en ellas pueden subyacer funciones neuronales importantes.

Una sinapsis eléctrica es, de hecho, una vía de baja resistencia entre células que permite a la corriente fluir directamente desde una célula hasta la otra, y más generalmente, permite el intercambio de moléculas pequeñas entre células. Las sinapsis eléctricas están presentes en el SNC animal desde los invertebrados hasta los mamíferos. Aparecen entre células gliales, así como entre neuronas. El acoplamiento eléctrico de las neuronas se ha demostrado para la mayoría de las regiones encefálicas, incluyendo la oliva inferior, el cerebelo, el neocórtex, el tálamo, el hipocampo, el bulbo olfatorio, la retina, el estriado y la médula espinal.

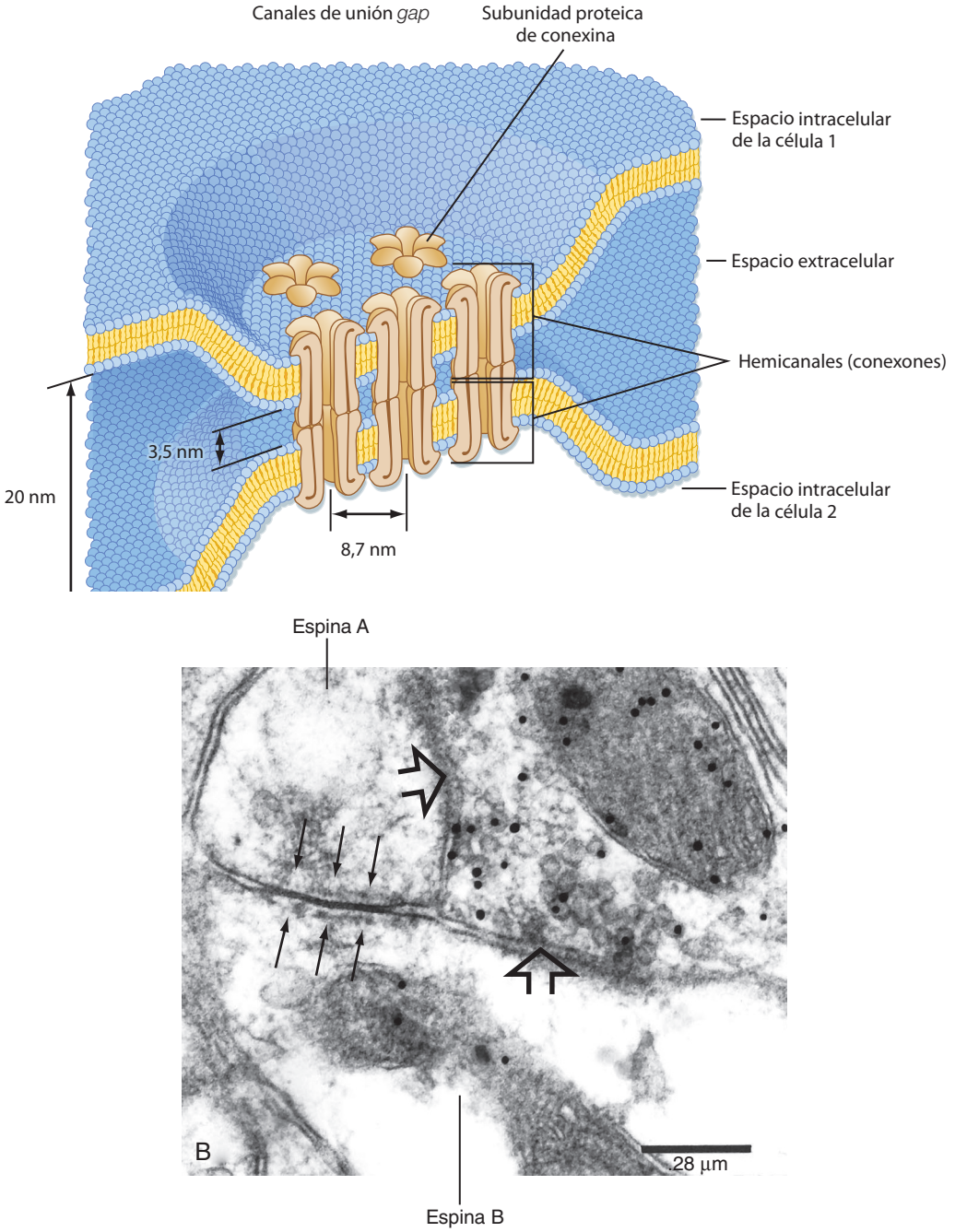
Una unión *gap* es el reflejo morfológico de una sinapsis eléctrica (v. capítulo 1). Estas uniones son estructuras en forma de placa en las cuales las membranas plasmáticas de las células acopladas aparecen en íntima aposición (el espacio intercelular se estrecha hasta aproximadamente 3 nm) y rellenas con material electrodenso (fig. 6-1). Las micrografías electrónicas de criofractura de las uniones *gap* muestran agrupaciones regulares de partículas intramembranosas que se corresponden con proteínas formadoras de los canales intercelulares que conectan las células. El diámetro de un canal típico es grande (1 a 2 nm), haciéndolo así permeable no sólo a los iones sino también a otras moléculas pequeñas de hasta un tamaño aproximado de 1 kDa.

Las sinapsis eléctricas son rápidas (esencialmente, sin retardo sináptico) y bidireccionales (esto es, la corriente generada en cada célula puede fluir a través de la unión *gap* para influir en la otra célula). Adicionalmente, actúan como **filtros de paso bajo**. Esto es, los acontecimientos eléctricos lentos son transmitidos mucho más rápidamente que las señales rápidas, como los potenciales de acción. Otra función importante de las uniones *gap* neuronales parece ser la sincronización de la actividad en red. Por ejemplo, la actividad de las neuronas olivares inferiores suele estar sincronizada, pero se

A NIVEL CELULAR

Cada canal de una unión *gap* está formado por dos hemicanales (denominados conexones), cada uno establecido por una de las células. Cada conexón, por su parte, es un hexámero de subunidades de proteína conexina que son codificadas por una familia de genes con por lo menos 21 miembros diferentes en los mamíferos. (Recientemente, se ha identificado además una segunda familia de proteínas que forman uniones *gap*: las panexinas). Las uniones *gap* formadas por conexinas diferentes poseen propiedades biofísicas (control de la apertura y conductancia) y distribuciones celulares diferentes. Aunque se expresan por lo menos 10 tipos de conexinas en el SNC, la conexina 36 (las conexinas son denominadas según su peso molecular; así, el número hace referencia al peso molecular aproximado de la conexina en kDa) es la principal conexina neuronal en el SNC adulto. Otros tipos de conexinas que se encuentran en el SNC forman uniones *gap* entre células gliales o se expresan principalmente de modo transitorio durante el desarrollo.

http://booksmedicos.org



● **Figura 6-1.** Estructura de la unión *gap*. **A**, Vista esquemática de la unión *gap* que muestra el estrechamiento del espacio intercelular a 3,5 nm en la unión. La unión *gap* posee múltiples canales, cada uno de ellos formado por dos hemicanales o conexones. Cada conexón, por su parte, contiene seis subunidades de conexina. **B**, Micrografía electrónica de parte de un ordenamiento sináptico complejo, denominado glomérulo, que se encuentra en la oliva inferior y en algunas otras regiones del SNC. Dos espinas dendríticas están acopladas por una unión *gap* (*flechas negras pequeñas*). Un terminal axónico lleno de vesículas sinápticas ocupa la parte superior derecha de la ilustración. Las puntas de flecha grandes apuntan al material electrodenso que marca la zona activa. Los puntos negros reflejan un marcaje inmunocitoquímico con oro para el GABA, identificando de este modo al terminal como GABAérgico. (Tomado de De Zeeuw CI, Lang EJ, Sugihara I, et al.: J Neurosci 16:3420, 1996. Copyright 1996 por la Society for Neuroscience.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

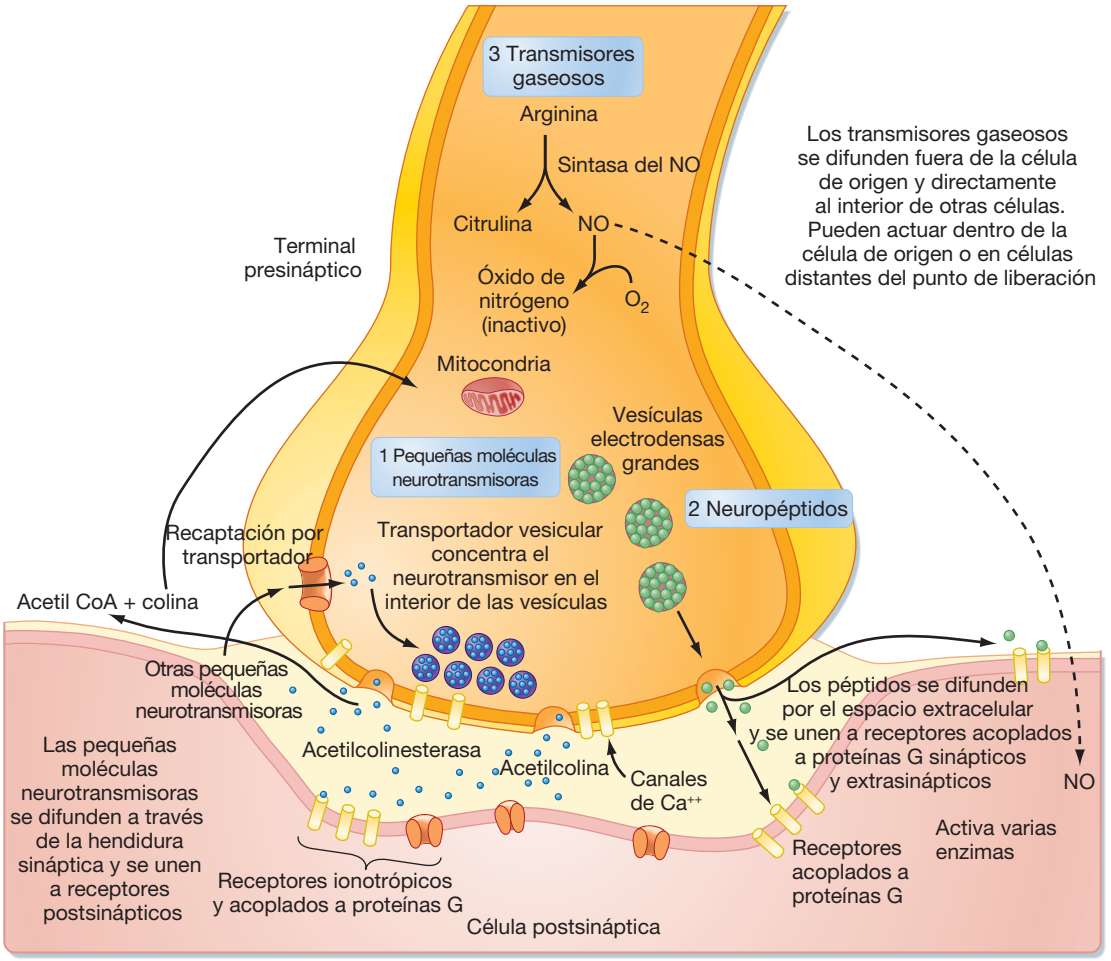
descoordina cuando se inyectan bloqueadores farmacológicos de las uniones *gap* en la oliva inferior. También parece que los patrones de acoplamiento eléctrico mediado por las uniones *gap* pueden ser altamente específicos. Por ejemplo, las interneuronas neocorticales se acoplan casi exclusivamente con interneuronas del mismo tipo. Este patrón específico de acoplamiento por uniones *gap* sugiere que pueden coexistir múltiples redes independientes de interneuronas acopladas eléctricamente por todo el neocórtex.

Por último, aunque las sinapsis eléctricas se muestran generalmente como relativamente simples y estáticas en comparación con las sinapsis químicas, en realidad podrían ser entidades bastante dinámicas. Por ejemplo, las propiedades de las sinapsis eléctricas pueden ser moduladas por varios factores, como voltaje, pH intracelular y [Ca^{++}]. Además, están sujetas a regulación por parte de receptores acoplados a proteínas G, y las conexinas contienen lugares de fosforilación. Estos factores pueden alterar el acoplamiento entre células a través de variaciones en la conductancia de canales aislados, la formación de nuevas uniones *gap* o la eliminación de las existentes.

SINAPSIS QUÍMICAS

La transmisión sináptica química se demostró inicialmente entre el nervio vago y el corazón mediante un experimento simple realizado por Otto Loewi. Estimuló el nervio vago de una rana para ralentizar el ritmo cardíaco mientras recogía la solución que perfundía el corazón. Después, utilizó esta solución para perfundir un segundo corazón, cuyo ritmo de latido se ralentizó mientras era perfundido. El responsable químico que se halló fue la acetilcolina, que actualmente se sabe que también es un neurotransmisor en la unión neuromuscular y en sinapsis en los sistemas nerviosos central y periférico.

A diferencia de la situación en las sinapsis eléctricas, en las sinapsis químicas no hay comunicación directa entre el citoplasma de las dos células. En lugar de esto, las membranas celulares están separadas por una hendidura sináptica de alrededor de 20 μm, y la interacción entre células se produce a través de intermediarios químicos conocidos como **neurotransmisores**. Las sinapsis químicas suelen ser unidireccionales, por lo que puede hacerse referencia a los elementos presináptico y postsináptico esquematizados en la figura 6-2. El elemento **presináptico** se encuentra con



● **Figura 6-2.** Esquema de un terminal sináptico químico que libera las tres clases principales de neurotransmisores. Para cada uno de ellos se muestran los mecanismos de liberación, lugares de acción y mecanismos de finalización. Las sinapsis reales liberan transmisor de una o más clases.

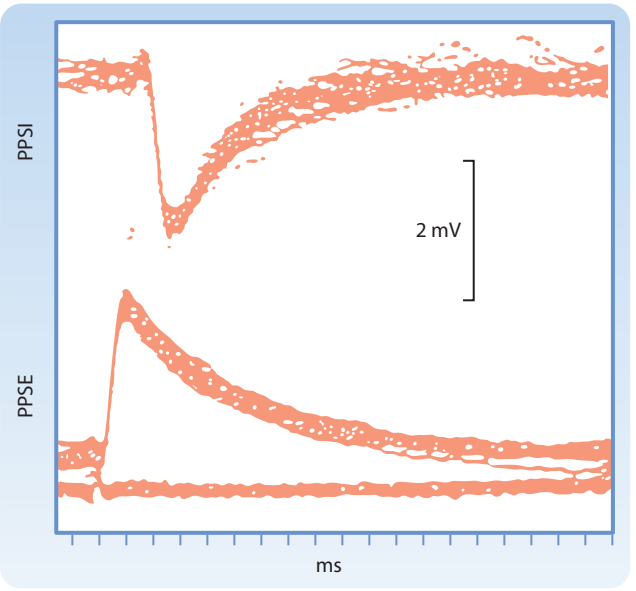
http://booksmedicos.org

frecuencia en la porción terminal de un axón, y está relleno de pequeñas vesículas cuya forma y tamaño varía dependiendo del neurotransmisor que contienen. Adicionalmente, la membrana presináptica en aposición al elemento **postsináptico** tiene regiones, conocidas como zonas activas, de material electrodenso que se corresponden con las proteínas implicadas en la liberación del transmisor. Además, se encuentran típicamente mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso en el terminal presináptico. La membrana postsináptica también se caracteriza por su material electrodenso, que en este caso se corresponde con los receptores para el neurotransmisor.

Las sinapsis químicas se producen entre diferentes partes de las neuronas. Tradicionalmente, su estudio se ha centrado en las sinapsis formadas por un axón sobre las dendritas o el soma de una segunda célula (**sinapsis axodendríticas** o **axosomáticas**), y la descripción que sigue a continuación se basará fundamentalmente en este tipo de sinapsis. Sin embargo, existen numerosos tipos adicionales de sinapsis químicas, como las **axoaxónicas** (axón sobre axón), las **dendrodendríticas** (dendrita sobre dendrita) y las **dendrosomáticas** (dendrita sobre soma). Además, son posibles disposiciones sinápticas complejas, como las sinapsis mixtas, en las que las células forman sinapsis tanto eléctricas como químicas entre ellas; sinapsis en serie, en las que se establece una sinapsis axoaxónica sobre el terminal axónico e influye en la eficacia de la sinapsis de este terminal sobre un tercer elemento; y sinapsis recíprocas, en las que ambas células pueden liberar neurotransmisor para influir a la otra. La figura 6-1, *B*, muestra una disposición sináptica compleja, denominada glomérulo, que implica sinapsis tanto químicas como eléctricas entre los elementos participantes.

Gran parte de lo que se conoce sobre las sinapsis químicas procede del estudio de dos preparaciones clásicas, la unión neuromuscular de la rana (la sinapsis de una motoneurona sobre el músculo) y la sinapsis gigante del calamar (la sinapsis de una neurona de segundo orden sobre neuronas de tercer orden que inervan el músculo del manto del calamar; esto es, las motoneuronas, que son las células cuyos axones se usaron para caracterizar la conductancia subyacente al potencial de acción [v. capítulo 5]). Los principios que gobiernan la transmisión en estas sinapsis pueden mayoritariamente aplicarse también a las sinapsis del SNC de los mamíferos, por lo menos en lo que respecta a las sinapsis que utilizan los llamados neurotransmisores «clásicos» (v. la sección Neurotransmisores). Así, gran parte de la discusión que sigue se basará en resultados procedentes de estas dos preparaciones; sin embargo, también se destacarán algunas diferencias con las sinapsis del SNC.

La transmisión sináptica en una sinapsis química puede resumirse como sigue. La transmisión sináptica se inicia por la llegada del potencial de acción el terminal presináptico. El potencial de acción despolariza el terminal, lo que provoca la apertura de canales del Ca^{++}. El incremento subsiguiente en la [Ca^{++}] dentro del terminal dispara la fusión de vesículas que contienen el neurotransmisor con la membrana plasmática. Entonces, el transmisor es expulsado a la hendidura sináptica, se difunde a través de ella, y se une a receptores específicos de la membrana postsináptica. La unión del transmisor a los receptores causa después la apertura (o, con menor frecuencia, el cierre) de canales iónicos en la membrana postsináptica, lo que por su parte



● **Figura 6-3.** PPSI y PPSE registrados con un microelectrodo en una motoneurona medular de gato como respuesta a la estimulación de las fibras aferentes periféricas apropiadas. Se han superpuesto 40 señales. Obsérvese que estos PPSI son hiperpolarizantes, aunque en algunos casos los PPSI pueden ser despolarizantes (v. el texto para más detalles). (Redibujado de Curtis DR, Eccles JC: J Physiol 145:529, 1959.)

da como resultado cambios en el potencial y la resistencia de la membrana postsináptica, que alteran la excitabilidad de la célula. Los cambios en el potencial de membrana de la célula postsináptica se denominan **potenciales postsinápticos excitatorios** e **inhibitorios** (**PPSE** y **PPSI**) (fig. 6-3), dependiendo de si incrementan o disminuyen, respectivamente, la excitabilidad de la célula, que puede definirse como su probabilidad de disparar potenciales de acción. El transmisor actúa sólo durante un breve período de tiempo (milisegundos) ya que los mecanismos de recaptación y degradación eliminan rápidamente el transmisor de la hendidura sináptica.

Las secciones subsiguientes ampliarán puntos específicos de este resumen. Sin embargo, vale la pena mencionar en este punto que algunos de los tipos no clásicos de neurotransmisores (p. ej., los neuropéptidos y los mensajeros gaseosos, como el óxido nítrico) y el descubrimiento de los **receptores metabotrópicos** han requerido modificaciones de algunos aspectos de esta concepción básica (un receptor metabotrópico no contiene un canal iónico, y, en vez de ello, está acoplado a una proteína G que inicia cascadas de segundos mensajeros que, al final, afectan a los canales iónicos, mientras que un **receptor ionotrópico** contiene el canal iónico como una parte integrante de sí mismo). Algunas de las diferencias entre los transmisores clásicos y los peptídicos se enumeran en la tabla 6-1. En las partes apropiadas de la sección Neurotransmisores de este capítulo se presentan más detalles sobre las propiedades de los transmisores peptídicos y gaseosos, y los receptores metabotrópicos son tratados en la sección Receptores.

La entrada de calcio es la señal para la liberación del transmisor

La despolarización de la membrana presináptica por el potencial de acción causa la apertura de canales del Ca^{++}

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● Tabla 6-1.
Diferencias entre neurotransmisores clásicos no peptídicos y neurotransmisores peptídicos

Transmisores no peptídicos	Transmisores peptídicos
Sintetizados y almacenados en el terminal nervioso	Sintetizados y almacenados en el cuerpo celular; transportados al terminal nervioso por transporte axónico rápido
Sintetizados en su forma activa	El péptido activo se forma cuando es fragmentado a partir de un polipéptido mucho mayor que contiene varios neuropéptidos
Generalmente localizados en vesículas pequeñas y claras	Generalmente localizados en vesículas grandes y electrodensas
Liberados en una hendidura sináptica	Pueden ser liberados a una cierta distancia desde la célula postsináptica Puede no existir una estructura sináptica bien definida
La acción de muchos de ellos finaliza debido a la captación por terminales presinápticos a través del transporte activo potenciado por Na^+	Acción finalizada por proteólisis o por difusión del péptido
Típicamente, su acción tiene una latencia y duración cortas (ms)	Su acción puede tener una latencia larga y puede persistir durante varios segundos

modulados por el voltaje, lo que permite al Ca^{++} fluir al interior del terminal y disparar la liberación del transmisor. Sin embargo, el Ca^{++} sólo entrará en el terminal si existe un gradiente electroquímico favorable para hacerlo. Hay que recordar que la combinación de los gradientes de concentración y voltaje es la que determina la dirección del flujo iónico a través de los canales abiertos. La $[Ca^{++}]$ extracelular es alta respecto a la $[Ca^{++}]$ intracelular, lo que favorece la entrada al terminal; sin embargo, durante el pico máximo del potencial de acción, el potencial de membrana es positivo, y el gradiente de voltaje se opone a la entrada de Ca^{++} a causa de su carga positiva. Así, en el punto máximo del potencial de acción, entra relativamente poco Ca^{++} en el terminal, debido a que, aunque la membrana es altamente permeable al Ca^{++}, la fuerza motriz total es pequeña. De hecho, empleando *voltage clamp*, puede obtenerse experimentalmente un potencial de membrana positivo y equivalente al potencial de equilibrio de Nernst para el Ca^{++}. Si se hace esto, no entrará Ca^{++} en el terminal a pesar de que los canales del Ca^{++} estén abiertos, y como resultado no se libera transmisor y no se observa respuesta postsináptica. Este voltaje se conoce como **potencial de supresión**. Si el potencial de membrana se hace rápidamente negativo de nuevo (debido a la finalización del potencial de acción o bien mediante ajuste del *voltage clamp*), el Ca^{++} irrumpe dentro del terminal como resultado de la gran fuerza motriz (que surge instantáneamente en la repolarización) y la alta permeabilidad de la membrana al Ca^{++} (que permanece alta debido a que los canales del Ca^{++} tardan varios milisegundos en cerrarse como respuesta al nuevo potencial de membrana), lo que resulta en la liberación de transmisor y una respuesta postsináptica (fig. 6-4).

Vesículas sinápticas y naturaleza cuántica de la liberación de transmisor

Cómo se almacena el neurotransmisor y cómo es liberado son cuestiones fundamentales en la transmisión sináptica. La respuesta a estas preguntas se inició tras dos observaciones. La primera fue el descubrimiento, mediante microscopía electrónica, de pequeños orgánulos redondeados o de forma irregular, conocidos como vesículas sinápticas, en los terminales presinápticos (v. fig. 6-2). La segunda observación proviene del registro de las respuestas postsinápticas en la unión neuromuscular. Normalmente, un potencial de acción en una motoneurona causa una gran despolarización en el músculo postsináptico, denominado **potencial de la placa terminal (PPT)**, que es equivalente a un PPSE en una neurona. Sin embargo, bajo condiciones de $[Ca^{++}]$ extracelular baja, la amplitud del PPT se reduce (debido a que la corriente presináptica de Ca^{++} se reduce, lo que conduce a un menor aumento de la $[Ca^{++}]$ intracelular y a una liberación del transmisor proporcional a la $[Ca^{++}]$). En estas condiciones, se observa que el PPT fluctúa entre valores discretos (fig. 6-5). Además, se observan pequeñas despolarizaciones espontáneas de la membrana postsináptica, denominadas **potenciales de la placa terminal miniatura (PPTm)**. La amplitud del PPTm ($\leq$ 1 mV) se corresponde con la del PPT más pequeño evocado a baja $[Ca^{++}]$, y las amplitudes de los otros PPT aparecían como múltiplos exactos de la amplitud del PPTm; así, era natural proponer que cada PPTm se correspondía con la liberación de transmisor desde una única vesícula, y que los PPT representaban la liberación simultánea combinada de transmisor desde muchas vesículas.

Esta relación entre PPTm y las vesículas implica que cada PPTm está causado por la acción de muchas moléculas de neurotransmisor uniéndose a los receptores postsinápticos. Se rechazó la alternativa de que cada PPTm podría estar causado por una única molécula de neurotransmisor uniéndose a un único receptor postsináptico y abriéndolo, en parte debido a que respuestas de amplitud menor a los PPTm podían generarse experimentalmente mediante la aplicación directa de soluciones diluidas de acetilcolina al músculo. De hecho, se calculó que los PPTm eran causados por la acción de aproximadamente 10.000 moléculas, lo que se corresponde bien con las estimaciones del número de moléculas de neurotransmisor contenidas en una única vesícula.

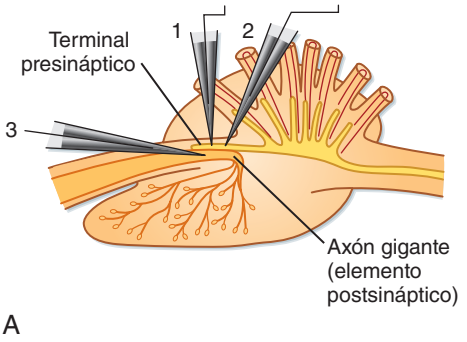
Numerosos estudios adicionales han confirmado la hipótesis vesicular de la liberación de neurotransmisor. Por ejemplo, estudios bioquímicos han demostrado que el neurotransmisor se concentra en vesículas, y se ha observado mediante técnicas de microscopía electrónica la fusión de vesículas a la membrana plasmática y su disminución en el citoplasma terminal tras los potenciales de acción.

Aparato molecular participante en la liberación vesicular

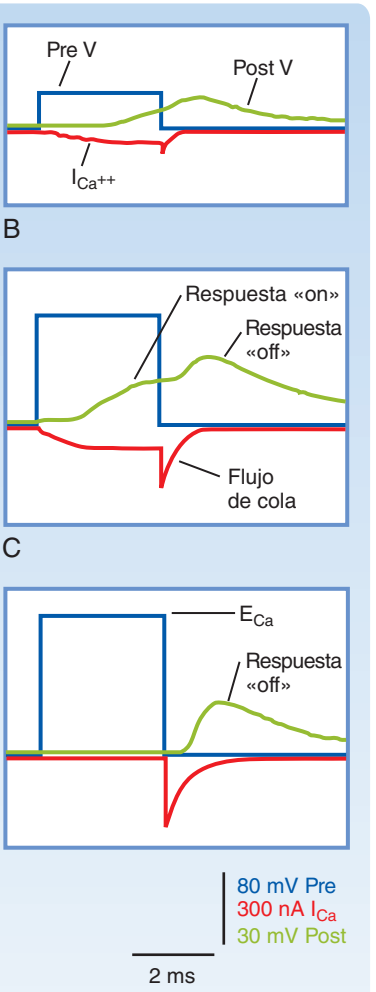
Las pequeñas vesículas que contienen neurotransmisores no peptídicos sólo pueden fusionarse con la membrana presináptica en lugares específicos, denominados zonas activas. Para convertirse en competente para fusionarse con la membrana plasmática en una zona activa, la vesícula debe almacenarse primero en la zona activa. Después, la vesícula debe sufrir un proceso de

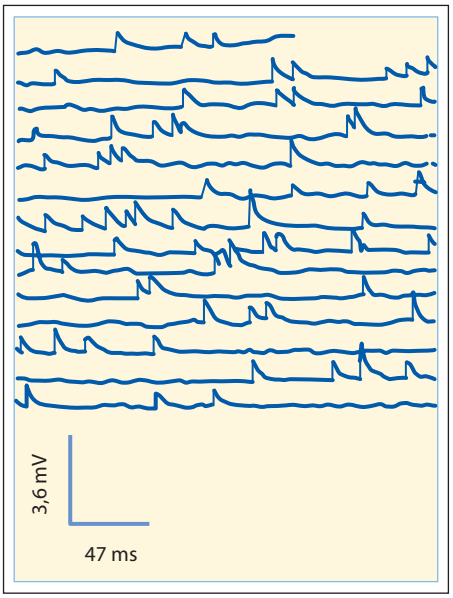
http://booksmedicos.org

● **Figura 6-4.** Corrientes presinápticas de Ca^{++} y su relación con la respuesta postsináptica. **A**, Esquema de una preparación de sinapsis gigante del calamar. Los electrodos 1 y 2 se han utilizado para realizar *voltage clamp* del terminal presináptico y registrar su potencial y corriente. Téngase en cuenta que estaban presentes TTX y TEA para bloquear las conductancias a Na^+ y K^+. El electrodo 3 registra el potencial de membrana del axón postsináptico. El terminal presináptico sufrió *voltage clamp* hacia niveles progresivamente más despolarizados (*líneas azules*). Con una pequeña despolarización (**B**), comienza un pequeño flujo de Ca^{++} poco después del escalón de voltaje, continúa creciendo mientras se mantiene el escalón (flujo *on*), y después decae exponencialmente tras su finalización (flujo *off* o de cola). Un escalón más amplio de voltaje (**C**) incrementa ambos componentes *on* y *off* del flujo de Ca^{++}, de modo que ahora pueden observarse respuestas *on* y *off* distintas en la respuesta postsináptica. **D**, El escalón de voltaje se sitúa en el potencial de Nernst para el Ca^{++}, por lo que no hay flujo de Ca^{++} durante el escalón, pero se observan amplios flujos de cola y *off*. Basado en datos de Llinas R, et al.: Biophys J. 33:323-351, 1981. TTX: tetrodotoxina; TEA: tetraetil amonio.

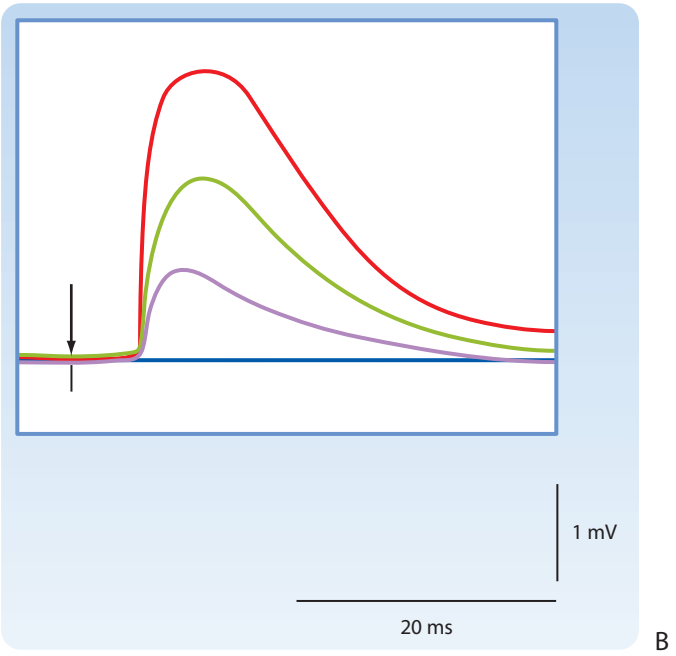


A





A



B

● **Figura 6-5.** **A**, PPTm registrados en la unión neuromuscular en una fibra muscular del músculo extensor largo del dedo de una rana. **B**, PPT evocados por estimulación nerviosa bajo condiciones de [Ca^{++}] bajas, lo que reduce la probabilidad de liberación del transmisor. Los PPT de pequeña amplitud evocados bajo estas condiciones varían en amplitud de manera escalonada, donde la talla del escalón es igual al menor PPT que, por su parte, iguala el tamaño de los PPTm (obsérvese que en estas condiciones el estímulo a menudo no evoca ninguna respuesta, como indica una respuesta plana). (**A**, Datos de Fatt P, Katz B. Nature 166:597, 1950; **B**, datos de Fatt P, Katz B: J Physiol 117:109, 1952.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

programación antes de que pueda fusionarse y liberar su neurotransmisor dentro de la hendidura sináptica como respuesta a un incremento de la [Ca^{++}] citoplásmica local. Del orden de 25 proteínas pueden participar en el ensamblaje, la programación y la fusión. Algunas de estas proteínas son citosólicas, mientras que otras son proteínas de la membrana de la vesícula o de la membrana plasmática presináptica. Las funciones de la mayoría de estas proteínas no se conocen completamente; sin embargo, el conocimiento de los detalles moleculares de la liberación del transmisor se ha incrementado en gran medida en los últimos años.

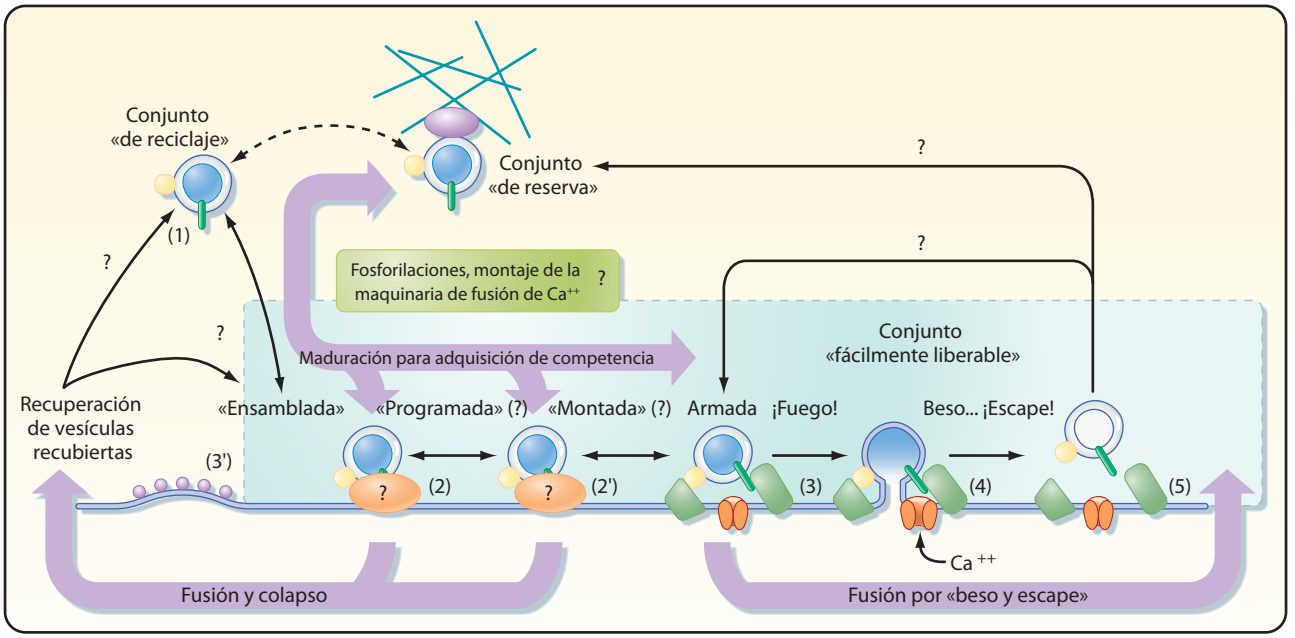
Como ocurre con otros procesos de exocitosis, la liberación del neurotransmisor implica a proteínas **SNARE**: v-SNARE en la membrana de la vesícula y t-SNARE en la membrana plasmática presináptica (t de *target*, diana en inglés). Interacciones de tipo cremallera entre la **sinaptobrevina** (una v-SNARE) y la **sintaxina** y la **SNAP-25** (dos t-SNARE) aproximan a la membrana de la vesícula y a la membrana plasmática presináptica antes de la fusión. Las proteínas SNARE son dianas para varias **toxinas botulínicas**, que trastocan la transmisión sináptica, demostrando así su función crucial en este proceso. Sin embargo, no se unen a Ca^{++}, por lo que otra proteína debe ser el sensor de Ca^{++} que dispare el proceso real de fusión. Aunque varias proteínas en el terminal se unen a calcio, el sensor de Ca^{++} es la **sinaptotagmina** casi con certeza.

Los canales del calcio se localizan en la zona activa de la membrana en lugares adyacentes a las vesículas almacenadas. Cuando se abren, se crea en la zona activa una pequeña área de alta [Ca^{++}], que se mantiene durante menos de un milisegundo, denominada microdominio. Esta alta concentración local permite la rápida unión del Ca^{++} a la proteína, denominada sinaptotagmina, y se piensa que esta unión causa un cambio conformacional en la sinaptotagmina que dispara el proceso de fusión de una vesícula almacenada. El tiempo desde el flujo hacia el interior del Ca^{++} hasta la fusión de la vesícula es, en efecto, de unos 0,2 milisegundos.

Las vesículas sinápticas se reciclan

Durante la transmisión sináptica, las vesículas deben fusionarse con la membrana plasmática para liberar su contenido en la hendidura sináptica. Sin embargo, debe existir el proceso inverso; de otro modo, no sólo sería difícil mantener la población de vesículas sino que, además, el área de la superficie de la membrana presináptica crecería con cada oleada de transmisión sináptica, y de igual forma su contenido molecular y funcionalidad cambiarían (debido a que, como se ha dicho, el contenido proteico de la membrana de la vesícula es diferente del de la membrana del terminal).

Parecen existir dos mecanismos diferentes por los que las vesículas son recuperadas tras la liberación de su contenido en el neurotransmisor (fig. 6-6). Un mecanismo sigue la vía endocítica que habitualmente se encuentra en la mayoría de tipos celulares. Se forman fosas recubiertas en la membrana plasmática, que después se internalizan para formar vesículas recubiertas dentro del citoplasma del terminal presináptico. Después, estas vesículas pierden su cubierta y sufren transformaciones posteriores (esto es, adquieren el complemento correc-



● Figura 6-6. Rutas de reciclaje de vesículas. Se ha postulado que las vesículas sinápticas se fusionan con la membrana mientras vacían su contenido y después se reciclan mediante la formación de fosetas recubiertas de clatrina, que son endocitadas para formar vesículas recubiertas (1 → [2 o 2′] → 3′ → 1). Se ha propuesto una ruta alternativa que puede permitir un reciclaje más rápido de las vesículas. Esta ruta, denominada de «beso y escape», sólo implica la fusión transitoria de la vesícula a la membrana presináptica para formar un poro a través del cual puede vaciarse el contenido de la vesícula, seguido por el desprendimiento de la vesícula de la membrana (1 → 2 → 3 → 4 → 5 → 1). (Redibujado de Valtorta F, Meldolesi J, Fesce R: Trends Cell Biol 11:324, 2001.)

http://booksmedicos.org

to de proteínas de membrana y deben ser rellenadas con neurotransmisor), para convertirse otra vez en vesículas sinápticas listas para la liberación.

Recientemente, se han obtenido evidencias de un segundo y más rápido mecanismo de reciclaje (v. fig. 6-6). Implica la fusión transitoria de la vesícula a la membrana sináptica, y ha sido denominado «beso y escape». En este caso, la fusión de la vesícula con la membrana sináptica conduce a la formación de un poro a través del cual se expele el neurotransmisor, sin que exista un colapso completo de la vesícula en la membrana. En vez de esto, la duración de la fusión es muy breve, tras la que la vesícula se desprende de la membrana plasmática y vuelve a sellarse en ella misma. Así, la membrana de la vesícula retiene su identidad molecular. Entonces, sus contenidos pueden simplemente ser repuestos, dejando de este modo la vesícula lista para ser usada de nuevo.

La importancia relativa de estos dos mecanismos todavía está siendo debatida. Sin embargo, en las sinapsis centrales, que tienden a ser pequeñas y a contener relativamente pocas vesículas en comparación con la unión neuromuscular, el rápido transcurso del mecanismo de «beso y escape» puede ayudar a evitar el problema de la disminución de vesículas y el consecuente fallo en la transmisión sináptica durante períodos de alta actividad (muchas neuronas del SNC pueden mostrar frecuencias de disparo sostenidas de varios cientos de hercios, y unos pocos tipos de neuronas pueden disparar a frecuencias de aproximadamente 1.000 Hz).

Potenciales postsinápticos

Cuando un potencial de acción dispara la liberación de un neurotransmisor desde una motoneurona, se genera un PPT en el músculo. De manera más general, en las sinapsis excitatorias distribuidas por todo el sistema nervioso, los potenciales de acción disparan PPSE en la célula postsináptica. En ambos casos, hay una despolarización de la membrana que incrementa la excitabilidad de la célula (esto es, aumenta la probabilidad de que dispare un potencial de acción, o, si ya está activa, incrementa la frecuencia de disparo). El PPT es tan grande que, bajo circunstancias normales, despolariza el sarcolema holgadamente por encima del umbral del potencial de acción y, por tanto, siempre dispara un pico que desemboca en la contracción de la célula muscular. Éste es un ejemplo de sinapsis con un alto (> 1) **factor de seguridad** (relación del potencial sináptico frente a la amplitud necesaria para alcanzar el umbral), que tiene sentido en la unión neuromuscular, ya que cada célula muscular está inervada por una sola motoneurona y si esa motoneurona está disparando, el sistema nervioso básicamente ha tomado la decisión de contraer ese músculo. Por el contrario, la mayoría de las neuronas reciben miles de sinapsis excitatorias procedentes de muchas células diferentes. Aquí, cada sinapsis genera un pequeño PPSE, y por ello se toma la suma de PPSE de múltiples sinapsis activas para disparar un potencial de acción en la neurona postsináptica.

En ambas situaciones el proceso básico que conduce al PPSE es el mismo: el neurotransmisor se une a receptores en la célula postsináptica que abren canales que permiten la entrada de flujo, lo que por su parte conduce a la despolarización de la membrana. Estos canales se denominan modulados por ligando, debido a que su apertura y cierre están controlados principalmente por la unión del neurotransmisor. Este mecanismo puede contrastarse con el de los canales en los que subyace el potencial de acción, los cuales se abren y cierran como respuesta a cambios en el potencial de membrana. Sin embargo, hay algunos canales, el más característico el canal de NMDA (*N*-metil-D-aspartato), que son modulados tanto por ligando como por voltaje.

También es importante prestar atención a que la descripción precedente y lo que sigue en esta sección se refiere a lo que ocurre cuando el neurotransmisor se une a receptores en los que el canal iónico es parte intrínseca del receptor. Estos receptores se denominan receptores ionotrópicos, y en ellos subyace lo que hoy día se llama transmisión sináptica «rápida». Existe además una transmisión sináptica «lenta», mediada por los denominados receptores metabotrópicos, en los que el receptor y el canal iónico no son parte de la misma molécula y la unión del neurotransmisor al receptor desencadena cascadas bioquímicas que conducen a respuestas mucho más lentas (v. la sección Receptores, para más detalles). A pesar de su diferente transcurso temporal, muchos de los principios básicos pueden aplicarse a ambos tipos de potencial sináptico.

Una vez que los canales de PPSE están abiertos, la dirección del flujo a través de ellos viene determinada por la fuerza motriz electroquímica para los iones permeables. Parece ser que los poros de la mayoría de los canales en los que subyacen los PPSE son relativamente grandes y por ello permiten el paso de la mayoría de los cationes con la misma facilidad. A modo de ejemplo, consideremos un canal modulado por acetilcolina que está abierto en la unión neuromuscular. Na^+ y K^+ son los principales cationes presentes (Na^+ extracelularmente y K^+ intracelularmente); por tanto, la corriente neta a través del canal es aproximadamente la suma de las corrientes de Na^+ y de K^+ ($I_{neta} = I_{Na} + I_K$). Hay que recordar que la corriente de un ión determinado a través de un canal depende de dos factores: la conductancia del canal a este ión y la fuerza motriz que actúa sobre el ión. Esta relación se expresa mediante la ecuación:

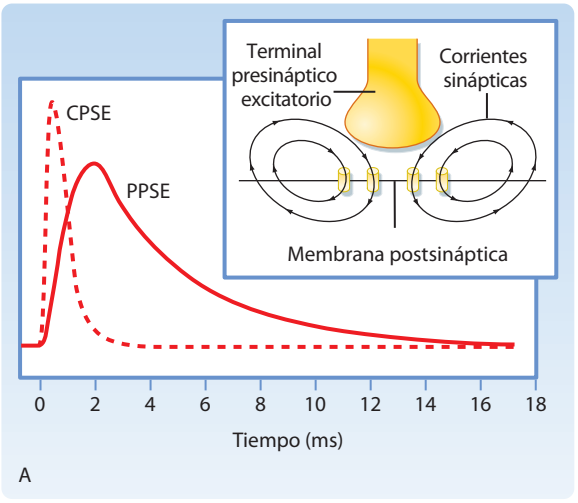
● Ecuación 6-1

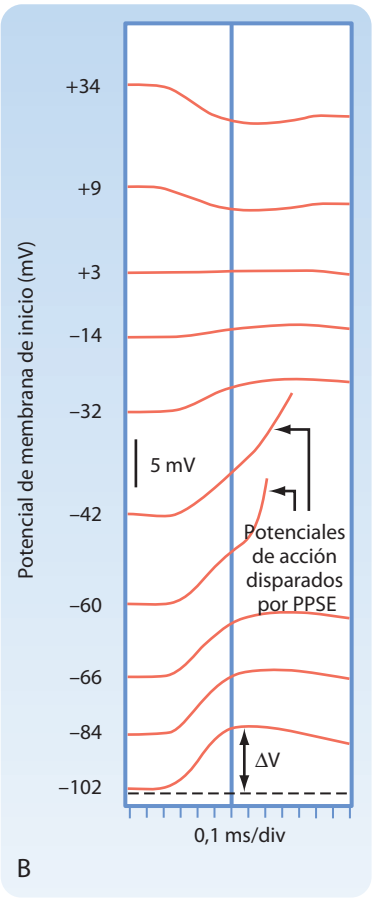
$$I_x = g_x \times (V_m - E_x)$$

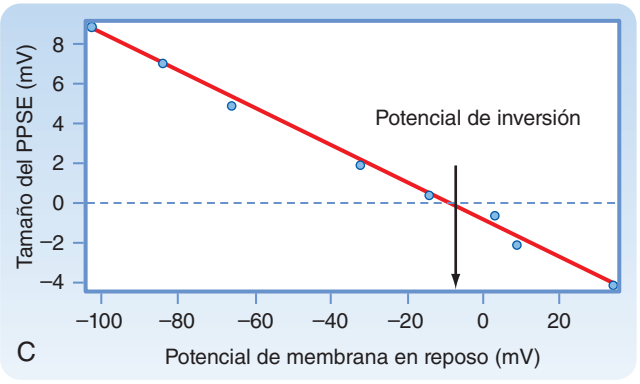
donde g_x es la conductancia del canal al ión x, V_m es el potencial de membrana, y E_x es el potencial de equilibrio de Nernst para el ión x. En este caso, g_x es similar para el Na^+ y el K^+, por lo que el determinante principal de la corriente neta es la fuerza motriz relativa ($V_m - E_x$). Si la membrana se encuentra en su potencial en reposo (clásicamente alrededor de –70 mV), hay una fuerza motriz fuerte ($V_m - E_{Na}$) para que el Na^+ entre en la célula, debido a que su potencial está lejos del potencial de Nernst para el Na^+ (alrededor de +55 mV), mientras que solamente hay una pequeña fuerza motriz para que el K^+ abandone la célula, debido a que V_m está cerca del potencial de Nernst para el K^+ (alrededor de –90 mV). Por tanto, si los canales modulados por la acetilcolina se abren cuando la membrana se encuentra en su potencial en reposo, fluirá una gran corriente de Na^+ hacia el interior y una pequeña corriente de K^+ hacia el exterior, lo que dará como resultado una corriente neta de carga hacia el interior, que actuará despolarizando la membrana.

La corriente neta hacia el interior que resulta de la apertura de este tipo de canales se denomina **corriente postsináptica excitatoria (CPSE)**. La figura 6-7, *A,* contrasta el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.







● **Figura 6-7.** Propiedades de los PPSE. **A**, Patrón temporal de un PPSE rápido comparado con el de la CPSE subyacente. En muchos casos, como en éste, la CPSE es mucho más corta que el PPSE; sin embargo, a veces la CPSE puede tener una cola bastante extensa. **B**, PPSE registrados intracelularmente a diferentes niveles de despolarización. Los PPSE fueron evocados en motoneuronas por estimulación de aferencias Ia. El número a la izquierda de cada línea indica el potencial de membrana inducido por la inyección de corriente a través del electrodo. Con potenciales de membrana iniciales de –42 y –60 mV, el PPSE disparaba un potencial de acción. Con niveles más despolarizados, los canales del Na^+ están inactivados, por lo que no se produce disparo. **C**, Para determinar el potencial de inversión del PPSE, se representa el potencial de membrana inicial frente al tamaño del PPSE (ΔV). Este PPSE se invirtió a –7 mV. (**A**, Datos de Curtis DR, Eccles JC. J Physiol 145:529, 1959; **B**, datos de Coombs JS et al.: J Physiol 130:374, 1955.)

transcurso temporal de la CPSE y del PPSE resultante en la transmisión sináptica rápida. La CPSE es mucho más corta (≈1 a 2 ms de duración) y se corresponde con el tiempo en el que los canales están realmente abiertos. La corta duración de la CPSE se debe al hecho de que el neurotransmisor liberado permanece en la hendidura sináptica durante un brevísimo tiempo antes de ser degradado enzimáticamente o recaptado por la glía o por el terminal presináptico. La unión y separación de un neurotransmisor a su receptor tiene lugar rápidamente, por lo que una vez que su concentración cae en la hendidura, también se cierran rápidamente los canales receptores postsinápticos y finaliza la CPSE. Obsérvese cómo el final de la CPSE se corresponde con el pico máximo del PPSE, que viene seguido de una larga cola. La duración de la cola y la frecuencia de descenso en la amplitud del PPSE reflejan las propiedades pasivas de la membrana de la célula (esto es, sus propiedades RC). En la transmisión sináptica lenta, la duración del PPSE refleja la activación y desactivación de procesos bioquímicos, más que las propiedades de membrana. La larga duración de los rápidos PPSE es funcionalmente importante debido a que permite la superposición y por tanto la sumación de los PPSE. Esta sumación es crucial para las propiedades de integración de las neuronas (v. la sección siguiente, Integración sináptica).

Normalmente, un PPSE despolariza la membrana, y si esta despolarización alcanza el umbral, se genera un potencial de acción. Sin embargo, considérese lo que ocurre si los canales en los que subyace el potencial de acción están bloqueados y la membrana de la célula postsináptica se despolariza experimentalmente mediante la inyección de corriente a través de un electrodo intracelular. Debido a que el potencial de membrana es ahora más positivo, la fuerza motriz para el Na^+ está disminuida y la del K^+ está aumentada. Si la sinapsis se activa en este punto, la corriente neta a través del canal receptor (la CPSE) será menor debido a cambios en la fuerza motriz relativa. Esto implica que si el potencial de membrana está suficientemente despolarizado, habrá un punto en el cual las corrientes de Na^+ y K^+ serán iguales y opuestas, y entonces no habrá corriente neta ni PPSE. Si la membrana está despolarizada más allá de este punto, no habrá corriente neta de salida a través de los canales receptores, y la membrana se hiperpolarizará (esto es, el PPSE será negativo). Por tanto, el potencial en el cual no hay PPSE (o CPSE) se conoce como **potencial de inversión**.

http://booksmedicos.org

Para las sinapsis excitatorias, el potencial de inversión se halla generalmente alrededor de 0 mV (±10 mV), dependiendo de la sinapsis (fig. 6-7, *B* y *C*).

Es importante mencionar que un potencial de inversión es un criterio clave para demostrar la naturaleza modulada químicamente frente a la modulada por voltaje de una respuesta sináptica, debido a que las corrientes a través de los canales modulados por el voltaje no se invierten, excepto al potencial de Nernst del ión para el que son selectivos (y solamente si el canal está abierto a este potencial). En consecuencia, por encima de cierto potencial de membrana, no fluirá corriente a través de los canales modulados por voltaje, puesto que estarán cerrados. Por el contrario, los canales modulados por ligando se mantienen abiertos con independencia del potencial de membrana y, por tanto, siempre permitirán fluir la corriente, excepto a un voltaje específico, el potencial de inversión.

Los PPSI, como los PPSE, se disparan por la unión del neurotransmisor a receptores de la membrana postsináptica y, clásicamente, implican un incremento en la permeabilidad de membrana como resultado de la apertura de canales modulados por ligando. Difieren entre sí en que los canales de PPSI son permeables solamente a especies iónicas individuales, Cl^- o K^+. Por tanto, los PPSI tendrán un potencial de inversión igual al potencial de Nernst del ión portador de la corriente subyacente. Clásicamente, el potencial de Nernst para estos iones es relativamente negativo respecto al potencial en reposo, por lo que cuando se abren los canales de PPSI, hay un flujo de corriente hacia el exterior a través de ellos, que da como resultado la hiperpolarización de la membrana.

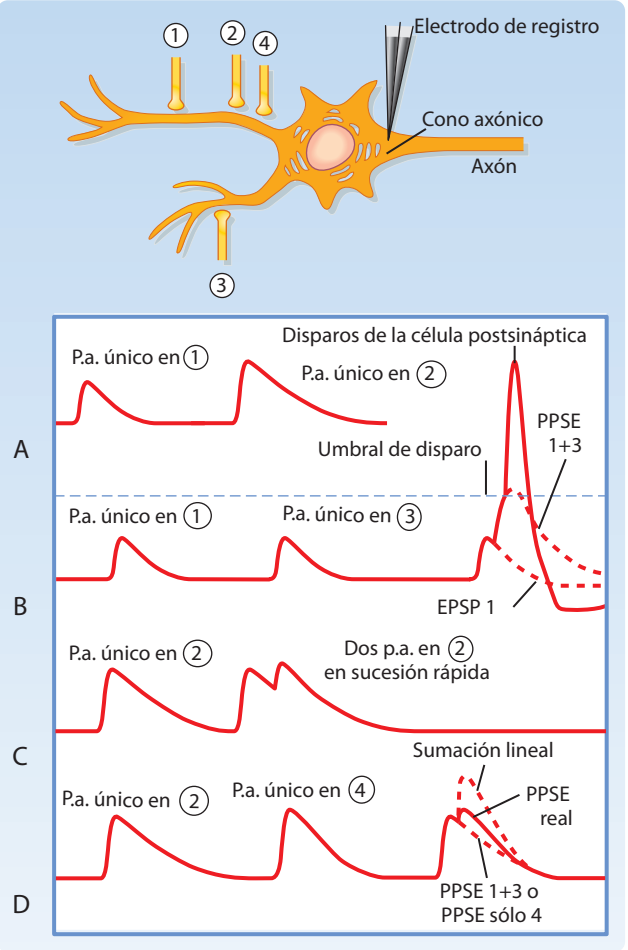
Sin embargo, en algunas células, la activación de una sinapsis inhibitoria puede no producir cambios de potencial (si el potencial de membrana equivale al potencial de Nernst para el Cl^- o el K^+) o puede dar como resultado una pequeña despolarización. Sin embargo, en ambos casos, el potencial reverso para el PPSI todavía es negativo con respecto al umbral para obtener un potencial de acción (de otro modo, incrementaría la probabilidad de disparo y por definición sería un PPSE). Puede ser contrario a la intuición que algo que despolariza la membrana pueda ser considerado inhibitorio, pero si disminuye la probabilidad de disparo, efectivamente lo es. Se dará una explicación más extensa en la sección siguiente.

En suma, partiendo desde el potencial de membrana en reposo, los PPSE son siempre despolarizantes, los PPSI pueden ser tanto despolarizantes como hiperpolarizantes, y un potencial hiperpolarizante es siempre un PPSI. Por tanto, la diferencia clave entre las sinapsis excitatorias y las inhibitorias (y entre PPSE y PPSI) es cómo afectan a la probabilidad de que la célula dispare un potencial de acción: los PPSE incrementan la probabilidad, mientras que los PPSI la disminuyen.

INTEGRACIÓN SINÁPTICA

El efecto general de una sinapsis en particular depende de su localización. Para comprender completamente este concepto, primero se debe recordar que los potenciales de acción se generan clásicamente en el cono axónico de la célula, puesto que éste tiene la densidad máxima de canales de Na^+ modulados por el voltaje y, por ello, el umbral más bajo para la iniciación de un disparo. Así, la suma de amplitudes de los potenciales sinápticos en este punto, el cono axónico, es la que resulta crítica para la decisión de disparar. Los PPSE generados por sinapsis próximas al cono axónico (esto es, sinapsis sobre el soma o las dendritas proximales) dan como resultado una mayor despolarización en el cono que los PPSE generados por las sinapsis sobre dendritas distales (fig. 6-8, *A*, potencial de acción individual en axón 1 frente a 2). Recuérdese que la membrana celular es permeable, y las corrientes sinápticas son generadas localmente en la sinapsis, por lo que incluso si dos sinapsis generan una CPSE del mismo tamaño, llegará al cono axónico menos de la corriente inicial desde la sinapsis más distal que desde la más proximal, lo que, de este modo, resultará en la generación de un PPSE más pequeño en el cono axónico por parte de la sinapsis distal (v. la discusión de la constante de longitud en el capítulo 5). Así, la localización espacial de la sinapsis en el árbol dendrítico es un determinante importante de su eficacia.

Como ya se ha mencionado, los PPSE generados por la mayoría de las sinapsis del SNC, incluso los localizados en



● **Figura 6-8.** Integración sináptica de PPSE registrados en el cono axónico. **A**, Comparación de PPSE evocados por sinapsis proximales frente a provocados por sinapsis distales (1 frente a 2). **B**, Ejemplo de respuesta de sumación espacial evocado por sinapsis que son eléctricamente independientes entre ellas (1 y 3). **C**, Sumación temporal. La respuesta postsináptica a dos disparos en el mismo axón acontece en rápida sucesión (axón 2). **D**, Sumación sublineal de dos sinapsis localizadas una cerca de la otra (2 y 4). P.a.: potencial de acción.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

posiciones favorables (esto es, próximas al cono axónico), son demasiado pequeños en sí mismos para alcanzar el umbral de disparo en la célula postsináptica. Se producirá un potencial de acción solamente cuando la suma de excitación desde múltiples entradas alcance el umbral. Por ejemplo, en la figura 6-8, supongamos que el axón 1 dispara un potencial de acción. Esto resultará en un PPSE que despolariza la célula, pero es demasiado pequeño para alcanzar el umbral. Ahora supongamos que el axón 1 dispara un potencial de acción, seguido de un potencial de acción en el axón 3 un corto tiempo después. Cada uno de los PPSE es demasiado pequeño para alcanzar el umbral, pero si tienen lugar dentro de un corto tiempo entre ellos, sus efectos pueden ser aditivos, como se muestra en la figura 6-8, *B*. La amplitud combinada puede alcanzar entonces el umbral y producir el disparo de la célula. La capacidad de estos PPSE asincrónicos para sumarse se conoce como **sumación temporal**. El hecho de que los PPSE posean una larga duración (en comparación con los potenciales de acción o las CPSE subyacentes) facilita este tipo de integración sináptica. La sumación temporal también puede producirse cuando la misma sinapsis es activada múltiples veces en rápida sucesión, debido a que los axones pueden disparar potenciales de acción a frecuencias que superan los 100 Hz; en esta situación, los PPSE sucesivos se producirán a intervalos de menos de 10 ms y, por tanto, se solaparán y sumarán (fig. 6-8, *C*).

El ejemplo de sumación temporal entre dos sinapsis que se acaba de exponer también ilustra el principio de **sumación espacial**, que hace referencia al hecho de que los potenciales sinápticos generados en el conjunto de soma y dendritas interaccionan entre sí. Es interesante destacar que la naturaleza de esta interacción depende de las localizaciones relativas de las dos sinapsis. En el ejemplo precedente, el PPSE combinado era aproximadamente la sumación lineal de los dos PPSE evocados por potenciales de acción en los axones 1 y 3. Éste es el caso cuando dos sinapsis están muy alejadas entre sí. Si las dos sinapsis están muy próximas, como en el caso de los axones 2 y 4 (fig. 6-8, *D*), la sumación se hace inferior a la lineal debido a lo que se conoce como **efecto derivador**. Esto es, cuando la sinapsis 2 está activa, los canales están abiertos en la membrana celular, lo que significa que es más permeable. Por tanto, cuando la sinapsis 4 también está activa, se perderá (derivará) más de su CPSE a través de la membrana dendrítica, y quedará menos corriente para viajar descendentemente por la dendrita hacia el cono axónico. El resultado es que la sinapsis 4 causa un PPSE más pequeño en el cono del que habría causado aisladamente. A pesar de todo, el PPSE combinado todavía es mayor que el PPSE causado por las sinapsis 2 o 4 de modo aislado.

¿Cómo encajan los PPSI en la integración sináptica? En muchos casos, se puede pensar en ellos como PPSE negativos. Así, mientras los PPSE se asocian para ayudar a elevar el potencial de membrana más allá del umbral de disparo, los PPSI restan del potencial de membrana para hacerlo más negativo y, por tanto, más alejado del umbral. En su decisión acerca de disparar, una célula añade los PPSE en curso y resta los PPSI para determinar si la suma alcanza el umbral. Como en un PPSE, la eficacia de un PPSI varía con su localización.

Adicionalmente a la sustracción algebraica del potencial de membrana, los PPSI ejercen una acción inhibitoria a través del mecanismo derivador, exactamente como se describió anteriormente para los PPSE. Esto es, mientras los canales de PPSI están abiertos, hacen que la membrana sea muy permeable (es decir, disminuyen su resistencia) y por tanto reducen el tamaño de los PPSE, haciéndolos de este modo menos efectivos. Este mecanismo derivador explica cómo los PPSI que no cambian el potencial de membrana (o incluso aquellos que la despolarizan ligeramente) pueden incluso así disminuir la excitabilidad de la célula. Un modo alternativo de analizar este efecto es considerar cada sinapsis como un dispositivo que intenta llevar el potencial de membrana a su propio potencial de equilibrio. Como en el caso de los PPSI, este potencial está por debajo del umbral del potencial de acción, lo que hace más dificultoso que la célula pueda disparar.

Hasta ahora se ha presentado la interacción entre los potenciales sinápticos bajo la suposición de que la membrana de la célula postsináptica es pasiva (esto es, actúa como si fuesen simplemente resistencias y condensadores en paralelo entre sí). Sin embargo, evidencias recientes han dejado claro que las dendritas y los somas de la mayoría, si no de todas, las neuronas contienen elementos activos (esto es, canales modulados) que pueden amplificar y alterar los PPSE y los PPSI. Por ejemplo, los PPSE distales pueden tener un efecto mayor del esperado debido a los canales del Na^+ o del Ca^{++} modulados por el voltaje que son activados por el PPSE y que, por su parte, aumentan su amplitud o incluso subyace en ellos la propagación de potenciales de acción dendríticos. Otro ejemplo son los canales de K^+ activados por Ca^{++} que están presentes en las dendritas de algunas neuronas. Estos canales son activados por la entrada de Ca^{++} a través de canales sinápticos o a través de canales dendríticos de Ca^{++} modulados por el voltaje abiertos por los PPSE, y pueden causar hiperpolarizaciones a largo plazo que, de hecho, hacen que la célula sea no excitable durante decenas a cientos de milisegundos. Como ejemplo final, hay algunos canales del Ca^{++} en los que subyace un disparo de umbral bajo para el Ca^{++}. Estos canales suelen estar inactivos con potenciales de membrana en reposo, pero la hiperpolarización resultante de un PPSI grande puede liberarlos de esta inactivación y permitir su apertura (y producir un disparo) tras la finalización del PPSI. En este caso la «inhibición» en realidad incrementa la excitabilidad de la célula. En suma, la integración sináptica es un proceso no lineal altamente complejo. No obstante, los principios básicos que se acaban de describir se mantienen como la base de su conocimiento.

MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD SINÁPTICA

La integración de las entradas sinápticas por una neurona postsináptica, que se ha descrito en la sección precedente, representa un aspecto de la naturaleza dinámica de la transmisión sináptica. Un segundo aspecto dinámico es que la fortaleza de las sinapsis individuales puede variar en función de su uso o actividad. Esto es, el estado funcional de corriente de una sinapsis refleja, en cierto grado, su historia.

Clásicamente, la activación de una sinapsis produce una respuesta en la célula postsináptica (es decir, un potencial postsináptico) que puede ser aproximadamente el mismo cada vez, asumiendo que la célula postsináptica está en un estado similar. Ciertos patrones de acti-

http://booksmedicos.org

vación sináptica, sin embargo, dan como resultado cambios en la respuesta de activación subsiguiente de la sinopsis. Dichos cambios relacionados con el uso pueden permanecer durante períodos cortos (milisegundos) o largos (minutos o días), y pueden dar lugar tanto a una potenciación como a una supresión de la fortaleza de la sinapsis. En estos cambios probablemente subyacen habilidades cognitivas, como el aprendizaje y la memoria. Por tanto, los procesos por los cuales la actividad da como resultado cambios en la eficacia de la sinapsis son una característica crucial de la transmisión sináptica.

Facilitación de pulso par

Cuando un axón presináptico es estimulado dos veces en rápida sucesión, se encuentra a menudo que la respuesta evocada por el segundo estímulo es mayor en amplitud que la evocada por el primero (fig. 6-9). Este incremento se conoce como **facilitación de pulso par (FPP)**. Si se representa gráficamente el tamaño relativo de los dos potenciales postsinápticos (PPS) (esto es, las respuestas) como función del tiempo entre los dos estímulos, se verá que la cantidad de incremento en el segundo PPS depende del tiempo de intervalo. La facilitación máxima se produce alrededor de los 20 milisegundos, seguida por una reducción gradual en la facilitación según se continúa incrementando el intervalo entre estímulos; con intervalos de varios cientos de milisegundos, los dos PPS son equivalentes en amplitud y no se observa facilitación. Por tanto, la FPP es un cambio en la eficacia sináptica relativamente rápido, pero de corta duración.

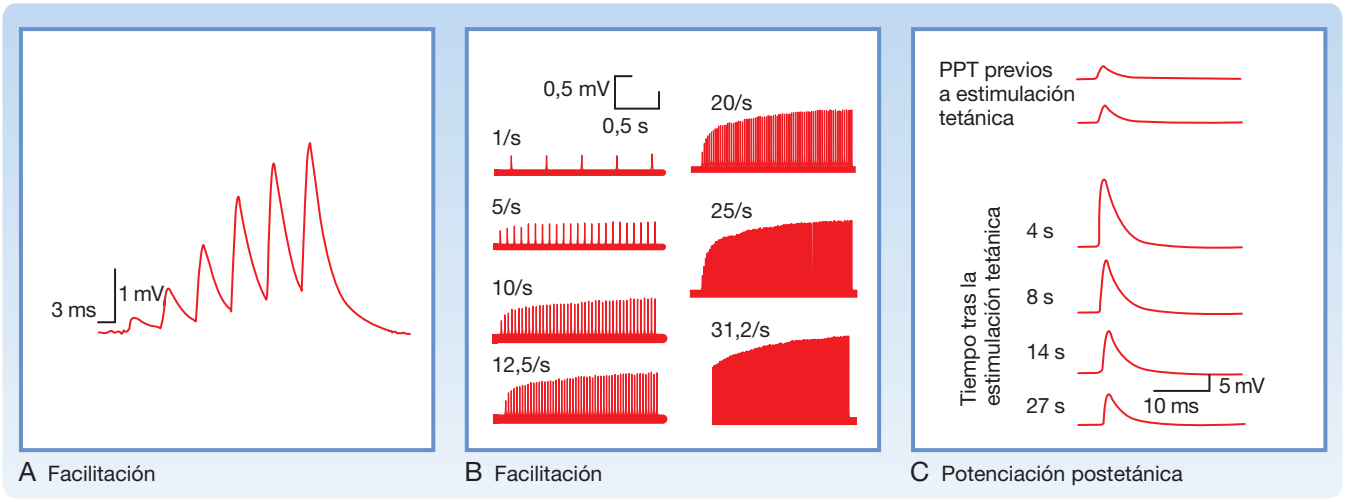
Potenciación postetánica

La potenciación postetánica es similar a la FPP; sin embargo, en este caso las respuestas se comparan antes y después de la estimulación tetánica (decenas a cientos de estímulos a alta frecuencia) de la neurona presináptica. Este tren de estímulos tetánicos causa un incremento en la eficacia sináptica, conocido como potenciación postetánica (fig. 6-9, *C*). La potenciación postetánica, como la facilitación, es una mejora de la respuesta postsináptica, pero de mayor duración (fig. 6-9, *C*): de decenas de segundos a varios minutos tras el cese de la estimulación tetánica.

Numerosos experimentos han mostrado que la FPP y la potenciación postetánica son el resultado de cambios en el terminal presináptico y, generalmente, no implican un cambio en la sensibilidad de la célula postsináptica al neurotransmisor. Más bien, la estimulación repetitiva conduce a un incremento en el número de cuantos de neurotransmisor que son liberados. Se piensa que este incremento es debido a cantidades residuales de Ca^{++} que se mantienen en el terminal presináptico después de cada estímulo, y ayudan a potenciar la liberación subsiguiente de neurotransmisor. Sin embargo, el mecanismo o mecanismos exactos por los que este Ca^{++} residual mejora la liberación aún no está claro. No obstante, el Ca^{++} residual no parece actuar simplemente a través de la unión a los mismos lugares a los que el Ca^{++} que entra en la zona activa, y directamente dispara la fusión de vesículas en respuesta al potencial de acción.

Depresión sináptica

El uso de una sinapsis también puede producir una depresión a corto plazo de su eficacia. Lo más habitual es que la célula postsináptica en una sinapsis fatigada o deprimida responda normalmente al transmisor aplicado desde una micropipeta; por tanto, como era el caso para la FPP y la potenciación postetánica, el cambio es presi-



● **Figura 6-9.** **A**, Facilitación en una unión neuromuscular. Los PT en una unión neuromuscular del músculo sartorio del sapo fueron provocados por potenciales de acción sucesivos en el axón motor. La transmisión neuromuscular se deprimió con 5 mM de Mg^{++} y 2,1 mM de curare, de manera que no se producían potenciales de acción. **B**, PPT en una unión neuromuscular de rana provocados por la estimulación repetitiva del axón motor a diferentes frecuencias. Obsérvese que la facilitación no se produjo a la frecuencia más baja de estimulación (1/s) y que el grado de facilitación se incrementó al aumentar la frecuencia de estimulación en el nivel de frecuencia empleado. La transmisión neuromuscular se inhibió bañando la preparación en 12 a 20 mM de Mg^{++}. **C**, Potenciación postetánica en una unión neuromuscular de rana. Las dos líneas superiores indican los PPT control como respuesta a acciones de potencial individuales en el axón motor. Las líneas siguientes indican PPT como respuesta a potenciales de acción individuales tras estimulación tetánica (50 impulsos/s durante 20 s) de la motoneurona. El intervalo de tiempo entre el final de la estimulación tetánica y el potencial de acción individual se muestra en cada línea. El músculo fue tratado con tetrodotoxina para prevenir la generación de potenciales de acción. (**A**, Redibujado de Belnave RJ, Gage PW: J Physiol 266:435, 1977; **B**, Redibujado de Magelby KL: J Physiol 234:327, 1973; **C**, Redibujado de Weinrich D: J Physiol 212:431, 1971.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

náptico. En general, se piensa que la depresión refleja una disminución en el número de vesículas presinápticas liberables. Por tanto, la depresión a corto plazo de la transmisión sináptica es más frecuente y fácilmente observable en las sinapsis en las que la probabilidad de liberación tras un único estímulo es alta, y bajo condiciones que favorecen la liberación (esto es, altas [Ca^{++}]). Una causa relacionada postsinápticamente con la depresión sináptica puede ser la desensibilización de los receptores en la membrana postsináptica.

Ambos procesos, potenciación y depresión, pueden producirse en la misma sinapsis. Por tanto, en general, el tipo de modulación observada dependerá del proceso que domine. Ello, por su parte, puede reflejar parámetros del estímulo, condiciones iónicas locales, y las propiedades de la sinapsis. En particular, las sinapsis tienen diferentes probabilidades de fondo para la liberación de vesículas. Las sinapsis con una alta probabilidad de liberación es menos probable que disminuyan su almacén de vesículas y, por tanto, pueden ser facilitadas más fácilmente. Algunas veces pueden producirse respuestas mixtas. Por ejemplo, durante un tren de estímulo tetánico una sinapsis puede mostrar una respuesta deprimida, pero tras el tren la sinapsis puede mostrar facilitación postetánica una vez que las vesículas se han reciclado.

Los receptores presinápticos pueden modular la liberación del transmisor

Al igual que la membrana postsináptica, la membrana presináptica contiene receptores para neurotransmisores. Cuando estos receptores presinápticos se unen al neurotransmisor, provocan acontecimientos que pueden modular la liberación subsiguiente de transmisor por el terminal. Existen varias fuentes de transmisores que se unen a receptores presinápticos: puede ser el transmisor liberado por el propio terminal (esto es, automodulación, en cuyo caso los receptores se denominan autorreceptores), puede ser liberado por otro terminal presináptico que hace sinapsis sobre el terminal (una sinapsis en serie), o puede ser un neurotransmisor que no actúa sinápticamente (v. la sección Neurotransmisores).

Los receptores presinápticos pueden ser ionotrópicos o metabotrópicos. En el último caso, hay que recordar que su acción es relativamente lenta en su puesta en marcha, y larga en duración, y el efecto depende de las cascadas específicas de segundos mensajeros que sean activadas. Dichas cascadas pueden regular a largo plazo canales presinápticos de Ca^{++} y K^+ modulados por voltaje y otras proteínas presinápticas y, de este modo, alterar la probabilidad de liberación de vesículas.

Por el contrario, la activación de receptores ionotrópicos presinápticos altera directamente las propiedades eléctricas del terminal presináptico y provoca cambios transitorios rápidos (en la escala temporal de un milisegundo) en la probabilidad de liberación de vesículas (aunque éstos también pueden tener efectos de mucha mayor duración). La unión a un receptor ionotrópico abrirá canales en el terminal presináptico y, de este modo, alterará la cantidad de neurotransmisor liberado por un potencial de acción.

La **inhibición presináptica** se refiere a situaciones en las que la unión a receptores presinápticos conduce a un descenso en la liberación del neurotransmisor, y puede ser el resultado de uno o más mecanismos (fig. 6-10). En el primero, la apertura de canales hace descender la resistencia de la membrana y crea una derivación de corriente. La derivación actúa desviando la corriente asociada con el potencial de acción procedente de la zona activa de la membrana y, de este modo, reduce la despolarización de la zona activa, lo que da como resultado una menor activación de los canales del Ca^{++}, menor entrada de Ca^{++}, y menor liberación de transmisor. Un segundo mecanismo es el cambio en el potencial de membrana causado por la apertura de canales ionotrópicos presinápticos. Si el resultado es una pequeña despolarización, habrá una inactivación de los canales del Na^+ y, de este modo, se reduce la corriente asociada al potencial de acción y la liberación de transmisor. Los receptores A para el ácido γ–aminobutírico ($GABA_A$) presinápticos se encuentran en la médula espinal y median la inhibición presináptica a través de estos mecanismos. Controlan los canales del Cl^-. Generalmente, la apertura de canales del Cl^- genera una hiperpolarización, pero, en el terminal presináptico, el gradiente de [Cl^-] es tal que el Cl^- fluye hacia fuera de la célula y genera una pequeña despolarización. Esta despolarización es lo suficientemente pequeña para que no cause una apertura significativa de los canales del Ca^{++} modulados por el voltaje; de otro modo, incrementaría la liberación de transmisor (facilitación presináptica). De hecho, hay otros receptores que controlan los canales catiónicos y crean despolarizaciones grandes, incrementando de este modo la liberación del transmisor. Adicionalmente, receptores nicotínicos de acetilcolina presinápticos controlan un canal catiónico que es permeable al Ca^{++}. Permitiendo la entrada adicional de Ca^{++}, estos receptores incrementan la liberación de transmisor desde el terminal.

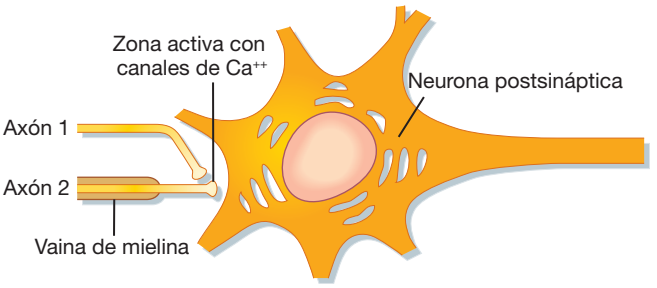


Figura 6-10. Inhibición presináptica. La regeneración activa de potenciales de acción en el axón 2 finaliza en el último nodo. El potencial de acción se conduce después pasivamente hacia el terminal. El axón 1 realiza una sinapsis axoaxónica con el axón 2. La activación de esta sinapsis reduce la conducción del potencial de acción en el axón 2 hacia la zona activa de su terminal sináptico a través de mecanismos descritos en el texto. Esto reduce la apertura de canales del Ca^{++} modulados por voltaje y, por tanto, la liberación de neurotransmisor.

Cambios a largo plazo en la fortaleza sináptica

La estimulación repetitiva de ciertas sinapsis en el encéfalo también puede producir cambios más persistentes en la eficacia de la transmisión en estas sinapsis, proceso que se denomina **potenciación a largo plazo** o **depresión a largo plazo**. Dichos cambios pueden persistir durante días o semanas, y se cree que están implicados en el almacenamiento de recuerdos.

La eficacia sináptica incrementada que acontece en la potenciación a largo plazo probablemente implica cambios

http://booksmedicos.org

tanto presinápticos (mayor liberación de transmisor) como postsinápticos (mayor sensibilidad al transmisor), en contraste con los cambios a corto plazo que implican cambios solamente en la función presináptica. La entrada de calcio en la región postsináptica es un paso previo requerido para iniciar los cambios que dan como resultado una mejora a largo plazo de la respuesta de la célula postsináptica al neurotransmisor. La entrada de calcio tiene lugar a traves de receptores NMDA y algunos receptores AMPA (α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol ácido propiónico) (clases de receptores de glutamato; v. sección Receptores). Se cree que la entrada de Ca^{++} activa la Ca^{++}–calmodulina cinasa II, una proteincinasa multifuncional que está presente en concentraciones muy altas en las densificaciones postsinápticas. En presencia de altas [Ca^{++}], esta cinasa puede autofosforilarse y, de este modo, activarse. Se cree que la Ca^{++}–calmodulina cinasa II fosforila proteínas que son esenciales para la inducción de la potenciación a largo plazo. La potenciación a largo plazo puede, además, tener un componente anatómico. Tras una estimulación apropiada de una vía presináptica, el número de espinas dendríticas y el número de sinapsis sobre las dendritas de las neuronas postsinápticas puede incrementarse rápidamente. Los cambios en el terminal nervioso presináptico también pueden contribuir a la potenciación a largo plazo. La neurona postsináptica puede liberar una señal (se ha sugerido que óxido nítrico) que aumenta la liberación de transmisor por el terminal nervioso presináptico.

NEUROTRANSMISORES

Los neurotransmisores son las sustancias que median la señalización química entre las neuronas. Para que una sustancia sea considerada como un neurotransmisor, debe cumplir algunos criterios reconocidos de manera general. Primero, debe demostrarse que la sustancia está presente en el terminal presináptico y que la célula es capaz de sintetizarla. Debe liberarse tras despolarización del terminal. Finalmente, deben existir receptores específicos para ella en la membrana postsináptica. Este último criterio es ciertamente verdadero para sustancias que actúan como transmisores sinápticos, pero si se desea ser inclusivo e incluir sustancias que actúan sobre territorios extensos en vez de solamente en una única sinapsis, el último criterio debe ampliarse para incluir situaciones en las que los receptores se localizan en lugares fuera de la sinapsis. Se ha sugerido la neurotransmisión como un término general para describir la señalización tanto sináptica como no sináptica entre células.

Se han identificado más de 100 sustancias como neurotransmisores potenciales debido a que han cumplido alguno (de ahí el calificativo «potenciales») o todos estos criterios. Estas sustancias pueden subdividirse en tres grandes categorías: pequeñas moléculas transmisoras, péptidos y transmisores gaseosos. Las pequeñas moléculas transmisoras pueden, a su vez, subdividirse en acetilcolina, aminoácidos, aminas biógenas y purinas. Los primeros tres grupos de la lista de pequeñas moléculas transmisoras contienen los que se consideran neurotransmisores clásicos. Los neurotransmisores restantes son sustancias que se han añadido más recientemente a la lista de neurotransmisores, aunque muchos de ellos ya eran conocidos durante largo tiempo en otros contextos como moléculas importantes biológicamente.

Pequeñas moléculas neurotransmisoras

Acetilcolina

En el sistema nervioso periférico, la acetilcolina es el transmisor en las uniones neuromusculares, en los ganglios simpáticos y parasimpáticos, y en las fibras postganglionares procedentes de todos los ganglios parasimpáticos y unos pocos ganglios simpáticos. Además, es un transmisor dentro del SNC, más destacadamente de neuronas en algunos núcleos del tronco encefálico, en algunas partes del prosencéfalo basal (núcleos septales y núcleo basal) y ganglios basales, y en la médula espinal (p. ej., colaterales axónicas de las motoneuronas). Las neuronas colinérgicas de las áreas del prosencéfalo basal se proyectan difusamente por todo el neocórtex y hacia el hipocampo y la amígdala, y se las ha implicado en funciones de memoria. De hecho, la degeneración de estas células tiene lugar en la enfermedad de Alzheimer, una forma de demencia en la que la función de memoria se pierde de manera gradual y progresiva.

La acetilcolina se sintetiza a partir de la acetil coenzima A, y la colina, por la enzima colina acetiltransferasa, que se localiza en el citoplasma de los terminales presinápticos colinérgicos. Después de su síntesis, la acetilcolina se

APLICACIÓN CLÍNICA

Algunas sustancias, conocidas como **anticolinesterasas**, interfieren con la acetilcolinesterasa y, por tanto, prolongan la acción de la acetilcolina en sus sinapsis. En este tipo de sustancias se incluyen insecticidas y agentes de guerra química, así como algunos fármacos, como los que se utilizan para tratar la miastenia grave. La miastenia grave es un trastorno autoinmunitario en el que los anticuerpos se unen a los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular, alterando de este modo su funcionalidad y provocando que sean degradados más rápidamente. Esta reducción en los receptores conduce a una debilidad grave y, en último término, a la parálisis. La debilidad se caracteriza por una rápida fatiga del músculo con el uso repetitivo. La fatiga rápida se produce debido a que el número de vesículas presinápticas disponibles para la liberación se reduce durante el tren de alta frecuencia de potenciales de acción de la motoneurona que genera estas contracciones. Normalmente, debido al alto factor de seguridad que presenta la unión neuromuscular, PPT más pequeños pero aún por encima del umbral podrían todavía generarse y mantener la contracción muscular durante el uso repetitivo, pero en las personas con miastenia grave, el factor de seguridad está tan reducido por la pérdida de receptores de acetilcolina que el descenso de la liberación de acetilcolina con la actividad repetitiva conduce a PPT que fracasan en el disparo y, por tanto, falla la contracción muscular. Los tratamientos estándar incluyen anticolinesterasas, que permiten una mayor concentración de acetilcolina para paliar parcialmente el déficit causado por el número reducido de receptores postsinápticos funcionales, junto con terapias inmunosupresoras e intercambio de plasma, que reduce los niveles de autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina. Estas terapias son relativamente inespecíficas y, por tanto, pueden tener muchos efectos secundarios. Las potenciales terapias futuras se están desarrollando e incluyen la inducción de tolerancia al receptor de acetilcolina y la destrucción selectiva de las células B que fabrican anticuerpos contra el receptor.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

concentra en las vesículas. Tras su liberación, la acción de la acetilcolina es finalizada por la enzima acetilcolinesterasa, que se localiza en altas concentraciones en la hendidura sináptica. La acetilcolinesterasa hidroliza la acetilcolina en acetato y colina. La colina es entonces recaptada por un transportador simporte junto con Na^+ en la membrana presináptica para volver a sintetizar acetilcolina. La degradación enzimática extracelular de la acetilcolina es inusual para un neurotransmisor, considerando que la acción sináptica de otros neurotransmisores clásicos se finaliza a través de la recaptación por una serie de proteínas transportadoras especializadas.

Aminoácidos

Varios aminoácidos actúan como neurotransmisores. Los tres más importantes son el glutamato, la glicina y el GABA.

El **glutamato** es el neurotransmisor de la inmensa mayoría de las sinapsis excitatorias por todo el SNC. A pesar de su ubicuidad, fue inicialmente difícil la identificación de neuronas específicas glutamatérgicas debido a que el glutamato está presente en todas las células; tiene un papel clave en múltiples rutas metabólicas, y es precursor del GABA, el neurotransmisor inhibidor mayoritario. A pesar de ello, los resultados experimentales han establecido claramente que el glutamato es el neurotransmisor excitatorio mayoritario en el SNC. Cuando se aplica a las células, causa despolarización, es liberado desde las neuronas, y se han identificado sus receptores y transportadores específicos.

Además de ser el principal neurotransmisor excitatorio, el glutamato es una potente neurotoxina a altas concentraciones. Por ello, es necesaria una estricta limitación de su actividad tras su liberación desde el terminal presináptico, no solamente para permitir una transmisión sináptica normal sino, además, para prevenir la muerte celular. Esta tarea la llevan a cabo proteínas transportadoras de membrana especializadas.

El **GABA** y la **glicina** actúan como neurotransmisores inhibidores. El GABA es el principal transmisor inhibidor por todo el sistema nervioso. Se produce a partir del glutamato por una enzima específica (descarboxilasa del ácido glutámico) que está presente solamente en las neuronas que emplean el GABA como transmisor. Así, experimentalmente, es posible identificar células como neuronas GABAérgicas inhibidoras empleando anticuerpos contra esta enzima para marcarlas (inmunomarcaje). Muchas interneuronas locales son GABAérgicas. Adicionalmente, algunas regiones encefálicas contienen un gran número de neuronas GABAérgicas de proyección. Las más importantes son las neuronas espinosas del estriado y las células de Purkinje del córtex cerebeloso. La naturaleza inhibidora de las células de Purkinje fue especialmente sorprendente debido a que representan el conjunto de salida de información del córtex cerebeloso, y, por tanto, la actividad cortical cerebelar básicamente funciona como un supresor de la actividad de sus dianas inferiores (los núcleos cerebelosos y vestibulares).

La glicina funciona como un neurotransmisor inhibidor en un territorio mucho más restringido. Las sinapsis glicinérgicas se localizan predominantemente en la médula espinal, donde representan aproximadamente la mitad de las sinapsis inhibidoras. Están presentes asimismo en el tronco encefálico inferior, el cerebelo y la retina en número significativo. Es interesante destacar que la glicina tiene además otra función sináptica. En los receptores excitadores para el glutamato de tipo NMDA, también debe unirse la glicina para que se abra el canal iónico. Por tanto, actúa como un cotransmisor en estas sinapsis. De modo general, se pensaba que bajo condiciones fisiológicas la concentración de glicina extracelular era lo suficientemente alta para que los lugares de unión para la glicina del canal NMDA estuviesen siempre saturados, pero resultados recientes sugieren que esto puede no ser siempre cierto, lo que implica que las fluctuaciones en los niveles de glicina también podrían ser un importante modulador de la transmisión sináptica mediada por NMDA.

Después de que el GABA y la glicina son liberados desde el terminal presináptico, son recaptados al terminal nervioso y a la glía circundante por transportadores de membrana de alta afinidad acoplados a Na^+-Cl^-. Estos transportadores Na^+-Cl^- son parte de una superfamilia de transportadores que también incluyen a los de las áminas biógenas neurotransmisoras, pero son diferentes del transportador de glutamato. El transporte del neurotransmisor al interior celular se lleva a cabo de manera simporte con dos iones Na^+ y un ión Cl^-. Existen cuatro transportadores para el GABA (GAT1 a GAT4), que se encuentran en neuronas y glía, con una distribución que varía para cada subtipo. Hay dos transportadores principales de glicina, GlyT1 y GlyT2. El GlyT1 se encuentra predominantemente en los astrositos, y está presente por todo el SNC. Por el contrario, el GlyT2 se localiza en terminales nerviosos glicinérgicos y está muy restringido a la médula espinal, el tronco encefálico y el cerebelo.

Aminas biógenas

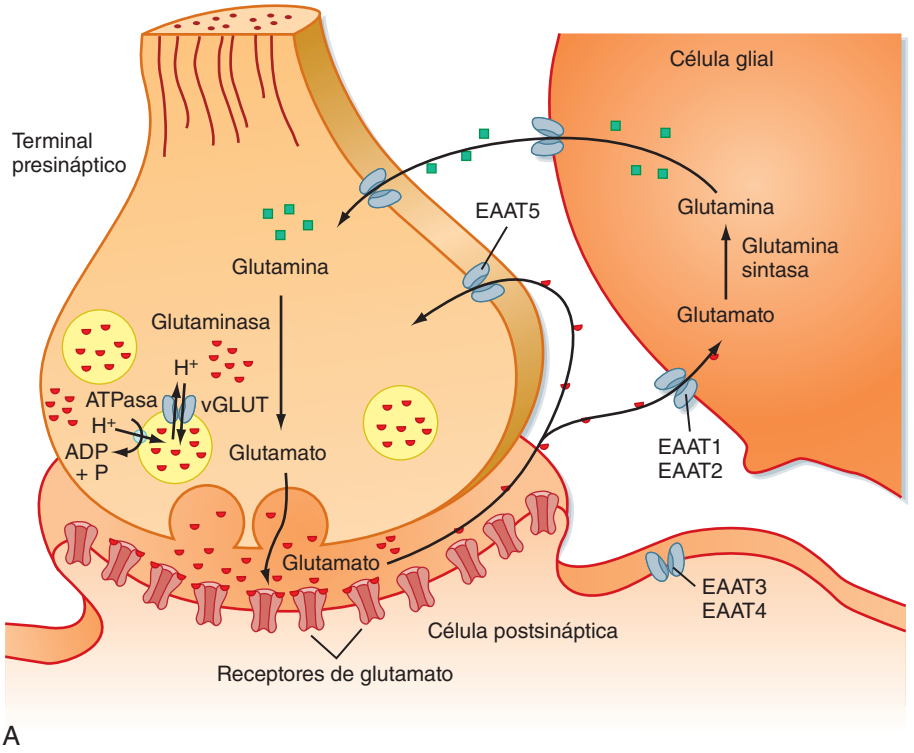
Muchos de los neurotransmisores de esta categoría pueden resultar familiares debido a que tienen funciones fuera del sistema nervioso, a menudo como hormonas. Entre las aminas que se conoce que actúan como neurotransmisores se hallan la **dopamina**, la **noradrenalina**, la **adrenalina**, la **serotonina** (5-hidroxitriptamina [5-HT]) y la **histamina**. La dopamina, la noradrenalina y la adrenalina son catecolaminas, y comparten una ruta biosintética común que comienza con el aminoácido tirosina. La tirosina es convertida en L-dopa por la enzima tirosina hidroxilasa. La L-dopa es después convertida en dopamina por la dopa descarboxilasa. En las neuronas dopaminérgicas, la ruta finaliza aquí. En las neuronas noradrenérgicas, otra enzima, la dopamina β-hidroxilasa, convierte la dopamina en noradrenalina. La adrenalina se obtiene por la adición de un grupo metilo a la noradrenalina a través de la feniletanolamina-*N*-metil transferasa. En las neuronas serotoninérgicas, la serotonina se sintentiza a partir del aminoácido esencial triptófano. El triptófano es inicialmente convertido en 5-hidroxitriptófano por la triptófano 5-hidroxilasa, y después es convertido en serotonina por la L-aminoácido aromático descarboxilasa. Finalmente, en las neuronas histaminérgicas la conversión de histidina en histamina es catalizada por la histidina descarboxilasa.

La retirada de las aminas biógenas liberadas sinópticamente se lleva a cabo generalmente por la recaptación al interior de la glía y de neuronas a través de transportadores pertenecientes a la familia de transportadores dependientes de Na^+-Cl^-. Las catecolaminas son después degradadas por dos enzimas, la monoamino oxidasa y la catecol *O*-metiltransferasa.

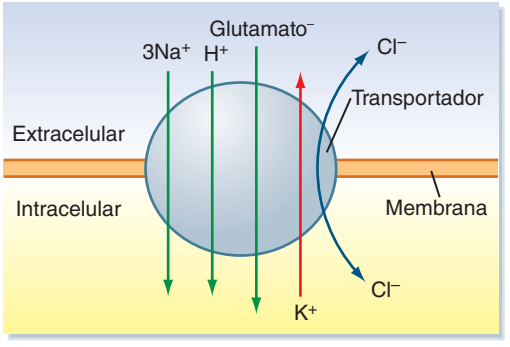
http://booksmedicos.org

A NIVEL CELULAR

Se han identificado por lo menos cinco transportadores (denominados EAAT1 a EAAT5, donde EAAT hace referencia a «transportador de aminoácido excitatorio») que transportan glutamato a través de la membrana plasmática. Todos ellos son parte de la familia de transportadores dependientes de Na^+-K^+. El movimiento hacia el interior de cada molécula de glutamato está provocado por el cotransporte de tres iones Na^+ y un ión H^+, y el transporte en sentido contrario hacia fuera de la célula de un ión K^+ (fig. 6-11, *B*). Adicionalmente, el transportador muestra conductancia para el Cl^- aunque el paso de iones Cl^- no está ligado estequiométricamente al transporte de glutamato. Se encuentran transportadores de glutamato tanto en las neuronas como en la glía. Sin embargo, los transportadores difieren en su distribución regional y celular, así como en sus propiedades biofísicas y farmacológicas. Por ejemplo, EEAT2 se encuentra en la glía y es, por lo general, responsable de más del 90% de la captación de glutamato desde el espacio extracelular. El glutamato transportado al interior de la células gliales por EAAT2 es finalmente retornado al terminal presináptico por el ciclo de glutamato-glutamina (fig. 6-11). Dentro de las células gliales el glutamato se convierte en glutamina. Después, la glutamina se transporta fuera de la célula glial y de vuelta al terminal presináptico, donde subsiguientemente se convierte de nuevo en glutamato. El glutamato del interior del terminal presináptico se empaqueta en vesículas sinápticas por la acción de un segundo juego de transportadores de glutamato conocidos como **vGLUT** (**transportadores vesiculares de glutamato**), que están presentes en la membrana de las vesículas glutamatérgicas. El transporte de glutamato al interior de las vesículas sinápticas por vGLUT es provocado por el transporte en sentido contrario de iones H^+, cuyo gradiente electroquímico ha sido establecido por una ATPasa de H^+ en la membrana de la vesícula.



A



B

● **Figura 6-11.** Ciclo de transporte del glutamato. **A**, Esquema que muestra el destino del glutamato liberado desde un terminal presináptico. Existen transportadores de glutamato diferentes en las membranas celulares presináptica y postsináptica para la recaptación. Adicionalmente, las células gliales toman el glutamato y lo convierten en glutamina. La glutamina es después liberada y tomada por el terminal presináptico, donde se convierte de nuevo en glutamato antes de ser empaquetado de nuevo en vesículas sinápticas. **B**, Esquema de un transportador que muestra el sentido de flujo iónico asociado con el movimiento de glutamato a través de la membrana.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Dentro del SNC, las células nerviosas que utilizan aminas biógenas como neurotransmisores se encuentran fundamentalmente dentro de unos cuantos núcleos del tronco encefálico, la mayoría de los cuales se proyectan algo difusamente por amplias áreas del encéfalo. Las neuronas noradrenérgicas se encuentran principalmente en el locus coeruleus y en el núcleo subcoeruleus, que se localizan próximos entre sí en el tegmentum de la protuberancia rostral. Las neuronas del locus coeruleus se proyectan hacia todo el encéfalo. Las dianas del núcleo subcoeruleus son más limitadas, e incluyen la protuberancia, el bulbo raquídeo y la médula espinal. (La noradrenalina es, además, importante en el sistema nervioso periférico debido a que la utilizan las células simpáticas posganglionares.) Las fibras serotoninérgicas surgen desde una serie de núcleos situados en la línea media del tronco encefálico, conocidos como núcleos del rafe. De manera similar a las noradrenérgicas, las fibras serotoninérgicas se distribuyen por la mayoría del encéfalo y la médula espinal. Las fibras dopaminérgicas surgen desde dos regiones principales del tronco encefálico: la parte compacta de la sustancia negra, que se proyecta hacia el estriado, y el área tegmental ventral, que se proyecta más ampliamente hacia el neocórtex y las áreas subcorticales. Las neuronas histaminérgicas se localizan en el interior del núcleo tuberomamilar del hipotálamo, pero se proyectan difusamente por todo el SNC. Finalmente, las neuronas adrenérgicas son relativamente escasas en número si se las compara con las demás que usan aminas biógenas como transmisor, pero también tienen cuerpos celulares localizados en pequeños grupos en el bulbo raquídeo rostral. El grupo más grande, denominado C1, tiene proyecciones hacia el locus coeruleus y otras descendentes hacia niveles torácicos y lumbares de la médula espinal, donde finalizan en los núcleos autónomos de las columnas intermediolateral e intermediomedial. Así, estas neuronas son importantes para las funciones autónomas, particularmente en las vasomotoras, como el control de la presión arterial.

La naturaleza difusa del patrón de proyección de la mayoría de los sistemas de aminas se refleja en sus funciones propuestas. Se cree que la actividad de los diferentes sistemas aminérgicos es importante para establecer los estados globales encefálicos. Por ejemplo, estos sistemas están implicados en el establecimiento del nivel de vigilia (sueño, despertar), atención, y humor. Su participación en las vías conectadas con el hipotálamo y otros centros autónomos también indica que tienen importantes funciones homeostáticas. El papel de la dopamina en el equilibrio del flujo de actividad a través de las vías de los ganglios basales y y el modo en que su pérdida conduce a los síntomas motores observados en la enfermedad de Parkinson se describen en el capítulo 9.

APLICACIÓN CLÍNICA

La hiperactividad de las sinapsis dopaminérgicas puede estar implicada en algunas formas de psicosis. La **clorpromazina** y los fármacos antipsicóticos relacionados inhiben los receptores de dopamina en las membranas postsinápticas y, de este modo, disminuyen los efectos de la dopamina liberada desde los terminales nerviosos presinápticos. Las sobredosis de esos fármacos antipsicóticos pueden producir un estado similar al parkinsonismo de modo temporal.

Purinas

El ATP tiene la capacidad de actuar como transmisor o como cotransmisor en las sinapsis de los sistemas nerviosos central y periférico. El ATP se encuentra en todas las vesículas sinápticas y, por tanto, se colibera durante la transmisión sináptica. El ATP tiene sus propios receptores que, como los de los neurotransmisores estándar, están acoplados a los canales iónicos, pero también puede modificar la acción de otros neurotransmisores con los que es coliberado, como la noradrenalina, la serotonina, el glutamato, la dopamina y el GABA. Las células gliales también pueden liberar ATP después de determinados tipos de estimulación. Una vez liberado, el ATP es fragmentado por ATPasas y 5-nucleotidasa a **adenosina**, que puede ser recogida otra vez por el terminal presináptico.

Péptidos

Los neurotransmisores peptídicos están constituidos por cadenas de entre tres y cerca de 40 aminoácidos. Los estudios de los neuropéptidos se centraron en el hipotálamo durante muchos años. Sin embargo, hoy día está claro que los neuropéptidos son liberados por neuronas y actúan sobre receptores por todo el SNC, y, por tanto, participan en los mecanismos fundamentales de neurotransmisión por todo el SNC. Hasta la fecha, se han identificado más de 100 neuropéptidos. Pueden clasificarse dentro de varios grupos funcionales, como se muestra en la tabla 6-2, en la que se enumeran algunos de los neuropéptidos conocidos. Actualmente, es evidente que muchas neuronas que liberan neurotransmisores clásicos también liberan neuropéptidos. Como se detallará más adelante, el conocimiento de la interacción entre transmisores clásicos y peptídicos que coexisten se ha convertido en una importante área de investigación. Además de ser coliberados con otro transmisor, los neuropéptidos también pueden funcionar como el neurotransmisor único o principal en una sinapsis.

En cierto modo, los neuropéptidos son como los neurotransmisores clásicos: están empaquetados en vesículas sinápticas, su liberación depende de Ca^{++}, y se unen a receptores específicos de las neuronas diana. Sin embargo, también hay diferencias significativas, algunas de las cuales han dado lugar a nombres alternativos para la comunicación intercelular mediada por neuropéptidos, como no sináptica, parasináptica o transmisión de volumen. En la tabla 6-1 se resumen algunas de estas diferencias entre los neurotransmisores clásicos y los peptídicos.

A diferencia de los neurotransmisores clásicos, que se sintetizan en el terminal presináptico, los neuropéptidos se sintetizan en el cuerpo celular y después son transportados hasta el terminal (v. fig. 6-2). Los neuropéptidos se empaquetan dentro de grandes vesículas electrodensas que se encuentran dispersas por todo el terminal presináptico, en vez de hacerlo en las pequeñas vesículas electrolúcidas agrupadas en la zona activa, donde se almacenan las pequeñas moléculas neurotransmisoras. (En las neuronas que fabrican múltiples neuropéptidos, los diferentes péptidos se almacenan juntos en las mismas vesículas.) Los receptores para neuropéptidos no están confinados a la región sináptica, y, en general, la acción de los péptidos no está limitada por mecanismos de recaptación.

http://booksmedicos.org

Tabla 6-2. Algunos péptidos neuroactivos

Hormonas hipotalámicas
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
Hormona relacionada con la hormona de crecimiento (GHRH)
Hormona relacionada con la hormona luteinizante (LHRH)
Oxitocina
Somatostatina
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)
Vasopresina
Péptidos relacionados con NPY
Neuropéptido Y
Péptidos opioides
Dinorfina
Metionina encefalina
Leucina encefalina
Taquicininas
Neurocinina α
Neurocinina β
Neuropéptido K
Sustancia P
Familia VIP-glucagón
Péptido tipo glucagón 1
Péptido histidina leucina
Péptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP)
Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)
Otros
Hormona adrenocorticotropa (ACTH)
Péptido encefálico natriurético
Colecistocinina (CCK)
Galanina
Hipocretinas/orexinas
Neurotensina
Motilina
Insulina
Hormona estimuladora de los α-melanocitos (α-MSH)
Neurotensina
Péptido liberador de prolactina
Secretoneurina
Urocortina

Cada una de estas diferencias tiene implicaciones funcionales. Por ejemplo, el almacenamiento separado de los neurotransmisores peptídicos y no peptídicos inmediatamente hace surgir la pregunta de si los dos transmisores son liberados conjunta o diferencialmente como respuesta a patrones particulares de estimulación.

De hecho, se ha demostrado la liberación diferencial de los transmisores clásicos y peptídicos desde la misma célula para diferentes tipos de neuronas, y probablemente es el resultado de las diferencias en el almacenamiento vesicular que se han descrito anteriormente. Debido a su proximidad a las zonas activas, las vesículas no peptídicas pueden liberarse rápidamente (< 1 ms) como respuesta a potenciales de acción únicos como resultado del flujo intracelular localizado de Ca^{++}. Así, la estimulación de baja frecuencia de la célula causa solamente la liberación del transmisor no peptídico. Por el contrario, con estimulaciones de más alta frecuencia de la neurona presináptica, hay un incremento más global en [Ca^{++}] por todo el terminal nervioso, que conduce a la liberación del neuropéptido a la vez que la del neurotransmisor.

Cuando los neuropéptidos son coliberados junto con otros transmisores, pueden actuar de forma sinérgica o antagónica. Por ejemplo, en la médula espinal, las **taquicininas** y el **péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)** actúan de forma sinérgica con el glutamato y con la **sustancia P** para favorecer la acción de la serotonina. En cambio, las taquicininas y el CGRP antagonizan la acción de la noradrenalina en otras sinapsis. Las interacciones, sin embargo, no son simples en una relación sinérgica o antagónica uno a uno en una sinapsis específica, debido a los diferentes perfiles temporal y espacial de la acción de los péptidos frente a la de los neurotransmisores clásicos. En particular, la liberación más lenta y la ausencia de una recaptación rápida significan que los neuropéptidos pueden actuar durante largo tiempo, de modo difuso sobre una región de tejido encefálico, y afectar a todas las células en esa región (que tengan los receptores apropiados), más que solamente actuar en la sinapsis específica en la que fueron liberados. De hecho, los estudios han mostrado que hay a menudo un desajuste espacial entre los terminales presinápticos que contienen un neuropéptido determinado y los lugares de los receptores para este péptido. En resumen, los péptidos liberados desde una sinapsis específica afectan probablemente a la población neuronal local en su conjunto, mientras que los transmisores clásicos coliberados actúan de una manera más puntual.

Péptidos opioides

Los **opiáceos** son drogas derivadas del jugo de la planta de opio. Los compuestos que no derivan de la planta de opio pero que ejercen efectos directos al unirse a los receptores opiáceos se denominan **opioides,** y forman una clase de neuropéptidos importantes clínica y funcionalmente. De un modo operativo, los opioides se definen como compuestos cuyos efectos son antagonizados estereoespecíficamente por un derivado de la morfina denominado naloxona.

Las tres clases principales de péptidos opioides endógenos en los mamíferos son las **encefalinas**, las **endorfinas** y las **dinorfinas**. Las encefalinas son los opioides más simples; son pentapéptidos. La dinorfina y las endorfinas son péptidos algo más largos que contienen una u otra secuencia de encefalina en sus extremos N-terminales.

Los péptidos opioides están ampliamente distribuidos en las neuronas del SNC y en las neuronas intrínsecas del tracto gastrointestinal. Las endorfinas se localizan en estructuras particulares discretas del SNC, mientras que las encefalinas y dinorfinas están más ampliamente distribuidas. Los opioides inhiben las neuronas del encéfalo implicadas en la percepción del dolor. De hecho, los péptidos opioides se hallan entre los componentes analgésicos (aliviadores del dolor) más potentes conocidos, y los opiáceos se utilizan terapéuticamente como poderosos analgésicos. Ejercen su efecto analgésico a través de su unión a receptores opiáceos específicos.

Sustancia P

La sustancia P es un péptido formado por 11 aminoácidos. Está presente en neuronas específicas en el encéfalo, en las neuronas sensoriales primarias y en neuronas del plexo de la pared del tracto gastrointestinal. La pared del tracto gastrointestinal está ricamente inervada con neuronas que forman redes o plexos (v. capítulo 32). Los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

plexos intrínsecos del tracto gastrointestinal ejercen un control fundamental sobre sus actividades motoras y secretoras. Estas neuronas entéricas contienen muchos de los neuropéptidos, incluyendo la sustancia P, que se encuentran en el encéfalo y la médula espinal. La sustancia P está implicada en la transmisión del dolor, y tiene un poderoso efecto sobre el músculo liso.

La sustancia P es probablemente el transmisor empleado en las sinapsis establecidas por las neuronas sensoriales primarias (cuyos cuerpos celulares se localizan en los ganglios de las raíces dorsales de la médula) con interneuronas medulares del asta dorsal de la médula espinal, siendo ello un ejemplo de un péptido actuando como transmisor principal en una sinapsis. Las encefalinas hacen disminuir la liberación de sustancia P en estas sinapsis y, de este modo, inhiben la vía de la sensación dolorosa en la primera sinapsis de la vía.

Neurotransmisores gaseosos

Esta categoría de neurotransmisores es la que se ha definido más recientemente, y extiende la definición usual de transmisión sináptica incluso más allá de lo que lo hacen los neuropéptidos. Los neurotransmisores gaseosos no se empaquetan en vesículas sinápticas ni se liberan por exocitosis. En vez de ello, los neurotransmisores gaseosos son altamente difusibles y, simplemente, se difunden desde los terminales sinápticos hacia las células vecinas tras su síntesis, la cual se dispara por la despolarización del terminal nervioso (la entrada de Ca^{++} activa las enzimas de síntesis). Además, no hay mecanismos específicos de recaptación, ni sufren destrucción enzimática, por lo que su acción parece finalizar por difusión o unión a aniones superóxido o proteínas depuradoras. Tanto el **óxido nítrico (NO)** como el **monóxido de carbono (CO)** son ejemplos de neurotransmisores gaseosos. El NO es un transmisor en sinapsis entre motoneuronas del sistema nervioso entérico y células musculares lisas gastrointestinales (v. capítulo 32). El NO funciona además como neurotransmisor en el SNC. La enzima NO sintasa cataliza la producción de NO como un producto de la oxidación de la arginina hasta citrulina. Esta enzima es estimulada por un incremento en la $[Ca^{++}]$.

Además de servir de neurotransmisor, el NO funciona como una molécula de transducción de señal celular, tanto en las neuronas como en las células no neuronales (como el músculo liso vascular, v. capítulo 14). Un modo en el que el NO actúa como una molécula de transducción de señal es a través de la regulación de la **guanilato ciclasa**, la enzima que produce **GMPc** a partir de **GTP**. El NO se une a un grupo hem en la guanilato ciclasa, estimulando de modo muy potente la enzima. La estimulación de esta enzima conduce a una elevación del GMPc en la célula diana. El GMPc puede después influenciar múltiples procesos celulares.

RECEPTORES DE NEUROTRANSMISORES

La multitud de neurotransmisores utilizados en el sistema nervioso proporciona a éste un sistema de comunicación interneuronal flexible y específico. Estas características están incluso más aumentadas por la variedad de receptores para cada neurotransmisor. Los receptores para un neurotransmisor en particular se distinguieron tradicionalmente principalmente por diferencias farmacológicas en su sensibilidad para agonistas y antagonistas específicos. Por ejemplo, los receptores de acetilcolina se separaron en las clases **muscarínicos** y **nicotínicos**, dependiendo de si se les unía nicotina o muscarina. De manera similar, los receptores de glutamato se separaron en tres grupos principales según su sensibilidad a los agonistas NMDA, ácido caínico o AMPA. Aunque útil, este esquema de clasificación tiene importantes limitaciones: algunos receptores no son activados por agonistas, y el sistema no permite revelar todos los subtipos de receptor para un neurotransmisor en particular. Durante los últimos 15 años, se han utilizado abordajes a través de la biología molecular para identificar y secuenciar los genes para los receptores de muchos de los neurotransmisores conocidos. En la actualidad se dispone de un catálogo relativamente completo de los genes para estos receptores. Este trabajo ha revelado que hay una tremenda diversidad de subtipos reales y potenciales de receptores que son o podrían ser utilizados por el sistema nervioso. Además, el conocimiento de las secuencias génicas ha permitido un conocimiento de la relación entre las diferentes proteínas receptoras entre ellas y con otras proteínas importantes. Este conocimiento, combinado con los resultados de estudios bioquímicos, cristalográficos y de otro tipo, ha conducido a un conocimiento mucho más profundo de las bases estructurales y funcionales de las proteínas receptoras. En particular, diferentes receptores pueden agruparse en familias basándose en su secuencia génica, y los miembros de cada familia comparten varias características estructurales y funcionales.

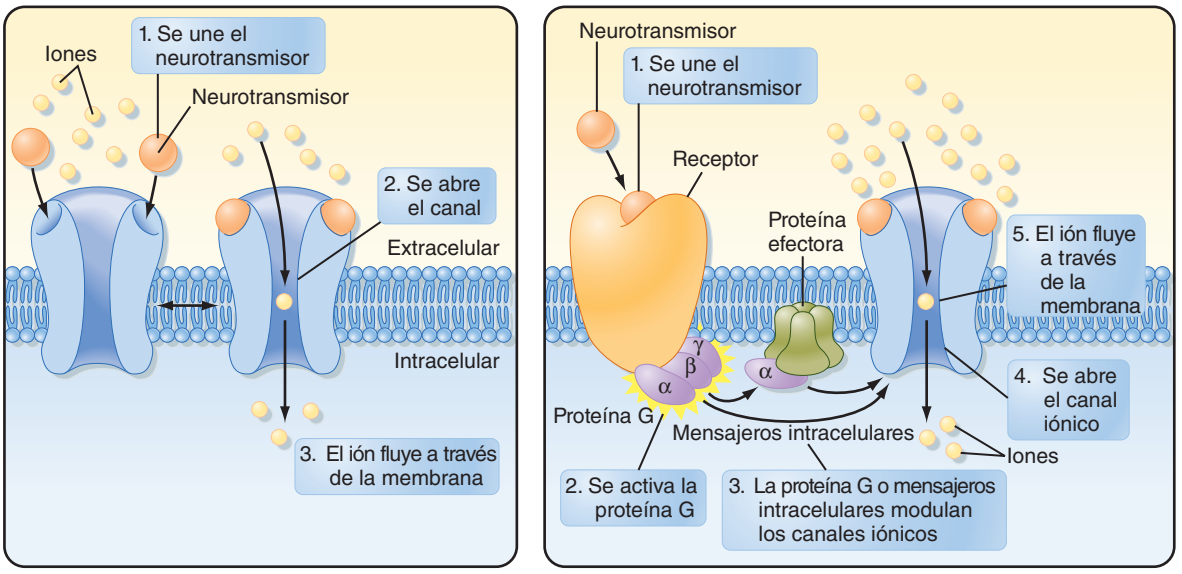
Los receptores de neurotransmisores pertenecen a uno de los grandes grupos o familias de proteínas: canales iónicos modulados por ligando, también conocidos como receptores ionotrópicos, o receptores acoplados a proteínas G, a los que también se hace referencia como receptores metabotrópicos (fig. 6-12, *A* y *B*). Casi todos los neurotransmisores clásicos y neuropéptidos tienen por lo menos un receptor de tipo metabotrópico. Muchos de los neurotransmisores clásicos tienen además por lo menos un receptor ionotrópico. Los receptores ionotrópicos son complejos proteicos que tienen un lugar extracelular de unión para el transmisor y forman un canal iónico (poro) a través de la membrana celular. El receptor está constituido por varias subunidades proteicas, generalmente de tres a cinco, cada una de las cuales típicamente tiene una serie de dominios transmem-

A NIVEL CELULAR

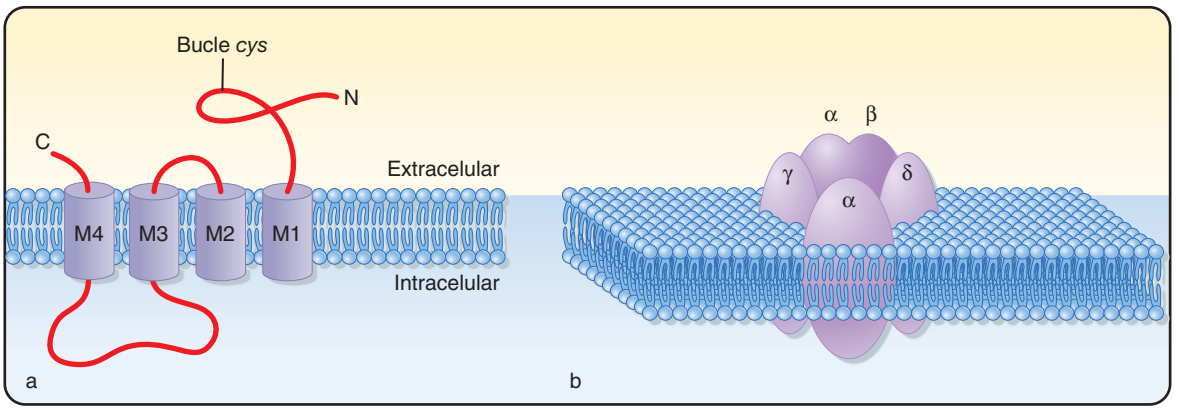
Los receptores ionotrópicos pueden clasificarse en varias superfamilias. Los miembros de la superfamilia del bucle *cys* tienen subunidades peptídicas con un dominio N-terminal extracelular que contiene un bucle delimitado por residuos de cisteína. En esta familia se incluyen los receptores ionotrópicos de acetilcolina, serotonina, GABA y glicina. Además del bucle de cisteína que defina a la familia, estos receptores comparten las siguientes características comunes: son pentámeros, en los que cada subunidad peptídica posee cuatro dominios transmembrana; el neurotransmisor se une al dominio N-terminal; y se piensa que la pared del poro iónico está formada por el segundo dominio transmembrana.

Los receptores ionotrópicos de glutamato y ATP forman parte de otras dos superfamilias; los detalles para cada uno de ellos se presentan en las siguientes secciones correspondientes. Los canales de potencial receptor transitorio, que son importantes para la transducción de las sensaciones de dolor y temperatura, forman otra familia diferente (v. capítulo 7).

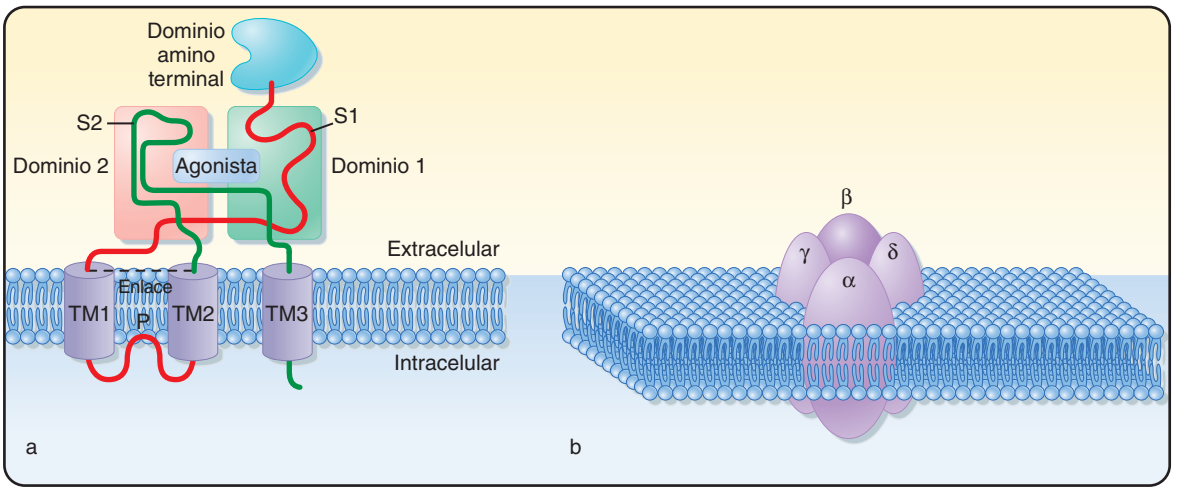
http://booksmedicos.org



A Canales iónicos modulados por ligando (ionotrópicos) B Receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos)



C Canales de la familia del bucle *cys*



D Canales de glutamato

● **Figura 6-12.** Receptores de neurotransmisores. Se muestra la estructura básica y el mecanismo de acción en los canales iónicos modulados por ligando (receptores ionotrópicos) (**A**) y en los receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos) (**B**). La estructura detallada del bucle *cys* y los receptores ionotrópicos de glutamato se muestran en **C** y **D**, respectivamente. Los receptores del bucle *cys* incluyen los receptores ionotrópicos de GABA, glicina, serotonina y acetilcolina. Obsérvense las diferentes topologías en la membrana de las subunidades individuales de estas dos clases de receptores: cuatro dominios transmembrana para los receptores del bucle *cys* y tres, además de un bucle de poro, para los receptores de glutamato. Los bucles de poro forman la pared interna del canal de glutamato, mientras que el dominio transmembrana 2 forma la pared interna de los receptores del bucle *cys*. (**A** y **B** Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D: Neuroscience, 2.ª ed. Sunderland, MA, Sinaver Associates, 2001.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

brana, algunos de los cuales contribuyen a formar la pared del canal iónico. La unión del neurotransmisor altera (generalmente, incrementa) la probabilidad de que el canal iónico se encuentre en su estado abierto, y esto da como resultado acontecimientos postsinápticos que son rápidos tanto en su inicio como en su final, con una duración de algunos milisegundos. En los receptores ionotrópicos subyacen los PPSE y PPSI, como se describió anteriormente.

Los receptores metabotrópicos no son canales iónicos. En vez de esto, son monómeros proteicos que tienen un lugar extracelular de unión para un transmisor en particular y un lugar intracelular para la unión de una proteína G. La unión del receptor conduce a la activación de una proteína G, lo que es el primer paso en una cascada de transducción de señales que altera la función de un canal iónico en la membrana postsináptica. En contraste con los receptores ionotrópicos, los receptores metabotrópicos median fenómenos postsinápticos que tienen un inicio lento y que pueden persistir desde cientos de milisegundos hasta minutos. Debido a las cascadas bioquímicas diversas que inician, tienen un gran potencial para causar cambios en la neurona más allá de simplemente generar un potencial postsináptico.

Receptores de acetilcolina

Los receptores de acetilcolina fueron clasificados originalmente según una base farmacológica (su sensibilidad a la nicotina o a la muscarina) en dos grupos principales. Este agrupamiento se corresponde con los que se basan en estudios estructurales y de biología molecular. Los receptores nicotínicos son miembros de la familia del bucle *cys* ionotrópicos, y los receptores muscarínicos son parte de la familia metabotrópica de proteínas receptoras.

Los receptores nicotínicos median la transmisión sináptica en la unión neuromuscular, como se describió anteriormente; sin embargo, también están presentes en el SNC. Los receptores nicotínicos contienen un canal catiónico relativamente no selectivo, por lo que su unión con la acetilcolina produce un PPSE. Miembros de la familia del bucle *cys*, los receptores de acetilcolina son pentámeros constituidos por una serie de subunidades de tipos diferentes denominadas α, β, γ, δ y ε, algunos de los cuales contienen múltiples miembros. En la unión neuromuscular, el canal está constituido por 2α, β, δ y ε, mientras que en el SNC la composición es típicamente 3α y 2β. Además, todos los receptores musculares utilizan la subunidad α_1, mientras que los receptores localizados centralmente usan una de las subunidades α, entre α_2 y α_{10}. Como se indicó, las subunidades diferentes dan como resultado receptores con sensibilidades farmacológicas, cinética del canal y selectividad diferentes.

Existen cinco subtipos muscarínicos conocidos de receptores de acetilcolina (M_1 a M_5). Todos son receptores metabotrópicos; sin embargo, están acoplados a proteínas G diferentes y, por tanto, pueden tener efectos diferentes en la célula. M_1, M_3 y M_5 están acoplados a proteínas G insensibles a la toxina pertussis, mientras que M_2 y M_4 están acoplados a proteínas G sensibles a esta toxina. Cada grupo de proteínas G está acoplado a enzimas y rutas de segundos mensajeros diferentes (v. capítulo 3 para más detalles sobre estas rutas).

Receptores de aminoácidos inhibidores: GABA y glicina

Como se ha indicado, las sinapsis inhibidoras más habituales en el SNC emplean glicina o GABA como neurotransmisor. Las sinapsis inhibidoras mediadas por la glicina predominan en la médula espinal, mientras que las sinapsis GABAérgicas constituyen la mayoría de las sinapsis inhibidoras en el encéfalo.

Tanto la glicina como el GABA ($GABA_A$ y $GABA_C$) tienen receptores ionotrópicos que son miembros de la familia del bucle *cys*, que, por tanto, comparten algunas características, como ya se ha descrito. Además, cada uno de estos receptores posee un canal del Cl^-, que se abre mientras la porción receptora está ocupada. Por tanto, la probabilidad de apertura de estos canales y el promedio de tiempo durante el cual un canal permanece abierto están controlados por la concentración de un neurotransmisor específico para el receptor.

Los receptores de glicina son pentámeros, y pueden ser heterómeros de subunidades α y β (en proporción 3:2) u homómeros. Es interesante destacar que la composición molecular parece estar relacionada con su localización celular, con los heterómeros localizados postsinápticamente y con los homómeros localizados extrasinápticamente. La subunidad β parece unirse a una proteína de andamiaje intracelular denominada gefirina, que parece ayudar a localizar los receptores en el lugar postsináptico. La subunidad α contiene el lugar de unión de la glicina, y existen cuatro genes que codifican para subunidades α diferentes (y variantes de maduración de cada una de ellas). Cada variante da como resultado un receptor que tiene conductancia, cinética, afinidad por agonista y antagonista, y lugares moduladores diferentes. Resulta intrigante que las variantes de las subunidades se expresen de manera diferencial durante el desarrollo y en regiones encefálicas diferentes.

El GABA tiene dos receptores ionotrópicos independientes ($GABA_A$ y $GABA_C$) codificados por distintos grupos de genes. Como los receptores de glicina, ambos controlan un canal del Cl^-. Los receptores $GABA_A$ son heterómeros generados a partir de siete clases de subunidades, tres de las cuales tienen múltiples miembros. La configuración más habitual es α_1, β_2, γ_2 en una estequiometría 2:2:1, que presentan un 80% de los receptores; sin embargo, se encuentran muchos otros heterómeros en el encéfalo. Como para la glicina, subunidades diferentes confieren propiedades distintas al receptor. Por ejemplo, los receptores $GABA_A$ son las dianas para dos clases principales de fármacos: las benzodiazepinas y los barbitúricos. Las benzodiazepinas (p. ej., el diazepam) son ampliamente utilizadas como fármacos ansiolíticos y relajantes. Los barbitúricos se emplean como sedantes y anticonvulsivos. Ambos tipos de fármacos se unen a lugares diferentes en las subunidades α de los receptores $GABA_A$ y aumentan la apertura de los canales del Cl^- de los receptores en respuesta al GABA. Las propiedades sedantes y anticonvulsivas de las benzodiazepinas parecen estar mediadas por receptores con la subunidad α_1, mientras que los efectos ansiolíticos reflejan la unión a receptores con la subunidad α_2. Los receptores $GABA_C$ son similares estructuralmente a los receptores $GABA_A$, pero tienen un perfil farmacológico diferente (p. ej., no son afectados por las benzodiazepinas) y son codificados por un grupo separado de genes (ρ_1, ρ_2 y ρ_3).

El receptor $GABA_B$ es un receptor metabotrópico. La unión del GABA a este receptor activa una proteína de unión a GTP heterotrimérica (proteína G, v. capítulo 3), que conduce a la activación de los canales del K^+ y, de este modo, a la hiperpolarización de la célula postsináptica, así como a la inhibición de los canales del Ca^{++}

http://booksmedicos.org

(cuando se localizan presinápticamente) y, por tanto, a una reducción en la liberación de transmisor.

Receptores de aminoácidos excitadores: glutamato

El glutamato tiene receptores tanto ionotrópicos como metabotrópicos. Se reconocen varios subtipos distintos de receptores ionotrópicos basándose en sus propiedades farmacológicas y composición de subunidades: AMPA, cainato y NMDA. En total hay 18 genes conocidos que codifican subunidades para receptores ionotrópicos de glutamato. Sin embargo, los genes se clasifican en varias familias (AMPA, cainato, NMDA y δ) que, esencialmente, se corresponden con los subtipos farmacológicos de receptores. Cada receptor de glutamato es un tetrámero. Así, existe cierta correspondencia entre los genes y los tipos de receptores que se forman. Por ejemplo, los receptores AMPA están formados por subunidades de GluR1 a GluR4, los receptores de cainato requieren subunidades KA1 o KA2 y GluR5 a GluR7, y todos los receptores NMDA tienen subunidades NR1, más alguna combinación de subunidades NR2 y NR3. Como se mencionó para los otros receptores, las propiedades variables de los receptores varían con la composición de las subunidades. Los receptores ionotrópicos de glutamato son excitadores y contienen un canal catiónico selectivo. Así, todos los canales son permeables al Na^+ y al K^+, pero sólo un subgrupo permite el paso de Ca^{++}.

Los receptores AMPA y cainato se comportan como canales clásicos modulados por ligando, como ya se ha indicado: con la unión del glutamato al receptor, el canal se abre y permite el flujo, generando de este modo un PPSE. Los canales NMDA son diferentes. En primer lugar, para abrirse requieren la unión tanto de glutamato como de glicina. En segundo lugar, muestran sensibilidad al voltaje como resultado del bloqueo por Mg^{++} del canal. Esto es, con potenciales de membrana en reposo (o más negativos), un ión Mg^{++} bloquea la entrada al canal, de manera que incluso cuando el glutamato y la glicina están unidos, no hay flujo a través del canal. Sin embargo, si la célula está despolarizada (bien experimentalmente por inyección de corriente a través de un electrodo de registro, o bien por otro PPSE), el Mg^{++} de bloqueo se retira y hay flujo a través del canal. Otra interesante característica adicional de los canales NMDA es que generalmente son permeables al Ca^{++}, el cual puede actuar como segundo mensajero. La combinación de sensibilidad al voltaje y permeabilidad al Ca^{++} de los canales NMDA ha conducido a hipótesis concernientes a su papel en funciones relacionadas con el aprendizaje y la memoria (v. capítulo 10).

Se han identificado ocho genes que codifican receptores metabotrópicos de glutamato, y han sido clasificados en tres grupos. Los receptores del grupo I se localizan postsinápticamente, mientras que los de los grupos II y III se localizan presinápticamente. Estos receptores generan PPSE lentos, aunque probablemente es por lo menos igualmente importante el hecho de que disparan cascadas de segundos mensajeros (v. capítulo 3).

Receptores de purina (ATP)

Las purinas tienen dos familias de receptores: una familia ionotrópica (P2X) y una familia metabotrópica (P2Y). Existen siete subtipos identificados de subunidades P2X que forman canales, y representan su propia superfamilia de canales modulados por ligando. Cada subunidad tiene solamente dos dominios transmembrana, con el bucle entre estos dos dominios localizado extracelularmente y conteniendo el lugar de unión al ATP. Los receptores son heterotrímeros, homotrímeros o hexámeros. En general, estos receptores forman un canal catiónico que es permeable a Na^+, K^+ y Ca^{++}. La distribución de subunidades en el encéfalo varía significativamente: algunas subunidades tienen una distribución amplia ($P2X_2$) mientras que otras están bastante limitadas ($P2X_3$ está presente mayoritariamente en las células implicadas en las vías relacionadas con el dolor).

Los receptores metabotrópicos de purinas están codificados por 10 genes, pero sólo seis de ellos se expresan en el SNC humano. Tienen las características típicas de receptores acoplados a proteínas G, y se sabe que activan corrientes de K^+ y modulan corrientes de Ca^{++} tanto a través de NMDA como de canales modulados por el voltaje. Existe una interesante localización distintiva entre los receptores P2X y P2Y, ya que, aunque ambos están presentes en las neuronas, los últimos dominan en los astrocitos.

Finalmente, además de los receptores P2X y P2Y, que responden al ATP, existen receptores de adenosina que responden a la adenosina liberada tras la ruptura enzimática del ATP. Estos receptores se localizan presinápticamente e inhiben la transmisión sináptica a través de la inhibición del flujo de Ca^{++} hacia el interior celular.

Receptores de aminas biógenas: serotonina, dopamina, noradrenalina, adrenalina e histamina

Con la excepción de una clase de receptores de serotonina ($5\text{-}HT_3$), que son parte de la familia ionotrópica del bucle *cys*, todos los receptores para las diferentes aminas biógenas son metabotrópicos. Así, estos neurotransmisores tienden a actuar a escalas de tiempo relativamente largas a través de la generación de potenciales sinápticos lentos e inician cascadas de segundos mensajeros. Los agonistas y bloqueantes de muchos de estos receptores son herramientas clínicas importantes en el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos. El papel de los diferentes receptores de dopamina en los trastornos de los ganglios basales se tratará con los sistemas motores (capítulo 9).

Receptores de neuropéptidos

Como en el caso de las aminas biógenas, los receptores para los distintos neuropéptidos son todos esencialmente del tipo metabotrópico, y están acoplados a proteínas G que median sus efectos a través de cascadas de segundos mensajeros. Es importante mencionar de nuevo que los estudios muestran una consistente divergencia entre las localizaciones de terminales que contienen un péptido en particular y las de sus receptores. Así, estos receptores a menudo son activados por neurotransmisores que difunden a través del espacio extracelular, más que en las sinapsis. Esto implica que estos receptores sufrirán muchas menores concentraciones de agonista, y, por tanto, son más sensibles a sus agonistas.

Receptores de neurotransmisores gaseosos

A diferencia de los otros neurotransmisores antes considerados, el NO y el CO no se unen a los receptores. Un modo por el cual pueden afectar a la actividad celular es mediante la activación de enzimas implicadas en casca-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

das de segundos mensajeros, como la guanilato ciclasa. Adicionalmente, se ha demostrado que el NO modifica la actividad de otras proteínas, como los receptores NMDA y la bomba ATPasa de Na^+ y K^+, mediante su nitrosilación.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Las sinapsis tanto eléctricas como químicas son medios importantes de comunicación celular en el sistema nervioso de los mamíferos.
2. Las sinapsis eléctricas conectan directamente el citoplasma de dos neuronas y permiten un flujo bidireccional rápido de corriente entre neuronas. Actúan como filtros de paso bajo.
3. Las uniones *gap* son el reflejo morfológico de las sinapsis eléctricas. Las uniones *gap* contienen canales constituidos por hemicanales denominados conexones. Los conexones están formados por proteínas denominadas conexinas.
4. La transmisión sináptica química estándar implica la liberación de transmisor desde un terminal presináptico, difusión del transmisor a través de la hendidura sináptica, y unión del transmisor a receptores localizados en la membrana postsináptica yuxtapuesta.
5. La entrada de calcio en el terminal presináptico dispara la liberación de neurotransmisor. La liberación del neurotransmisor es cuántica, como se demostró inicialmente mediante el registro de PPTm en la unión neuromuscular de la rana.
6. El transmisor está empaquetado en el interior de vesículas sinápticas del terminal presináptico. Las vesículas son elementos cuánticos. Es decir, la liberación de transmisor desde una vesícula causa un PPTm en la unión neuromuscular o, lo que es equivalente, un PPSm en una sinapsis central.
7. Numerosas proteínas están implicadas en programación, ensamblaje y fusión de las vesículas sinápticas. La sinaptotagmina es el sensor de Ca^{++} para disparar la fusión vesicular.
8. Las sinapsis excitadoras e inhibidoras incrementan o disminuyen, respectivamente, la probabilidad de que una neurona postsináptica dispare.
9. El potencial de inversión es el potencial de membrana al que se invierte el flujo neto de corriente a través de un canal modulado por ligando. Las sinapsis excitadoras generan potenciales despolarizantes (PPSE) que poseen potenciales de inversión positivos respecto al umbral de disparo, muy a menudo como resultado de la apertura de canales catiónicos no selectivos.
10. Las sinapsis inhibidoras generan PPSI que tienen potenciales de inversión más negativos que el umbral de disparo, pero no necesariamente negativos respecto al potencial en reposo. Las sinapsis inhibidoras pueden hacer disminuir la probabilidad de disparo mediante dos mecanismos: la hiperpolarización de la membrana y un descenso en la resistencia de entrada de la neurona que conduce a una derivación de las corrientes sinápticas.
11. La eficacia de la transmisión sináptica depende del ritmo y la frecuencia de los potenciales de acción en la neurona presináptica. La facilitación, la potenciación postetánica y la potenciación a largo plazo son ejemplos de incrementos en la eficacia de la transmisión sináptica como respuesta a estimulaciones múltiples previas de una sinapsis. La depresión a largo plazo es un ejemplo de eficacia reducida resultado de la activación previa de la sinapsis.
12. El sistema nervioso emplea cientos de neurotransmisores. Éstos pueden subdividirse en unas cuantas clases funcionales amplias: pequeñas moléculas transmisoras (acetilcolina, aminoácidos, aminas biógenas y purinas), péptidos, y gases (CO, NO). La acción de un neurotransmisor depende de sus receptores postsinápticos. La mayoría de los transmisores no gaseosos poseen receptores ionotrópicos y metabotrópicos.
13. Las pequeñas moléculas transmisoras actúan localmente, principalmente a través de una única sinapsis, y la duración de su acción está limitada por la recaptación y la degradación enzimática. Los péptidos pueden difundir desde su lugar de liberación presináptica y, por tanto, tienen el potencial de afectar a todas las células en una región localizada. Los transmisores gaseosos son de difusión libre desde su lugar de liberación.
14. Los receptores ionotrópicos contienen un canal iónico cuyo estado (abierto frente a cerrado) está controlado por la unión del neurotransmisor al receptor. Los receptores metabotrópicos activan segundos mensajeros tras la unión del neurotransmisor.
15. Muchas sinapsis pueden liberar múltiples neurotransmisores, y la liberación de uno u otro tipo depende del patrón de actividad del terminal. Los transmisores coliberados pueden funcionar independientemente o bien actuar de forma sinérgica o antagonista.

http://booksmedicos.org

El sistema somatosensorial

El sistema somatosensorial proporciona información al sistema nervioso central (SNC) sobre el estado del cuerpo y su contacto con el mundo. Lo hace empleando variedad de receptores sensoriales que transducen las energías mecánica (presión, estiramiento y vibración) y térmica en señales eléctricas. Estas señales eléctricas, denominadas potenciales generadores, tienen lugar en los extremos distales de los axones de las neuronas somatosensoriales de primer orden y disparan trenes de potenciales de acción que reflejan información sobre las características del estímulo. Los cuerpos celulares de estas neuronas se sitúan en los ganglios de la raíz dorsal (fig. 7-1, *A*; y v. fig. 4-8).

Cada célula ganglionar da lugar a un axón que, tras un corto recorrido, se divide en dos prolongaciones: una periférica y una central. Las prolongaciones periféricas de las células ganglionares se fusionan para formar los nervios periféricos. Un nervio sensorial puro sólo tiene axones procedentes de estas células ganglionares; sin embargo, los nervios mixtos, que inervan los músculos, contienen fibras tanto aferentes (sensoriales) como eferentes (motoras). En el órgano diana, la prolongación periférica de un axón aferente se divide repetidamente, y cada ramificación terminal finaliza como un receptor sensorial. En la mayoría de casos, las terminaciones nerviosas libres forman en sí mismas un receptor funcional, pero, en algunos, la terminación nerviosa está encapsulada por células anexas, y el receptor lo forma la estructura completa (terminal axónico más células anexas).

El proceso axónico central de la célula ganglionar entra en la médula espinal a través de la raíz dorsal o penetra en el tronco encefálico a través de un nervio craneal. Una prolongación central, clásicamente, da lugar a numerosas ramificaciones que pueden hacer sinapsis con diferentes tipos neuronales, entre los que se incluyen las neuronas de segundo orden de las vías somatosensoriales. La localización terminal de estas ramificaciones centrales varía según el tipo de información que transmiten. Algunos finalizan en el nivel segmentario de entrada o en sus proximidades, mientras que otros se proyectan a núcleos del tronco encefálico.

Las neuronas de segundo orden que forman parte de la vía para la percepción de la información somatosensorial se proyectan a núcleos talámicos específicos, en los que residen las neuronas de tercer orden. Estas neuronas, por su parte, se proyectan a la corteza somatosensorial primaria (S-I). Dentro de la corteza, la información somatosensorial se procesa en S-I y en numerosas áreas corticales de orden superior. La información somatosensorial, además, es transmitida por otras neuronas de segundo orden al cerebelo para ser utilizada en su función de coordinación motora.

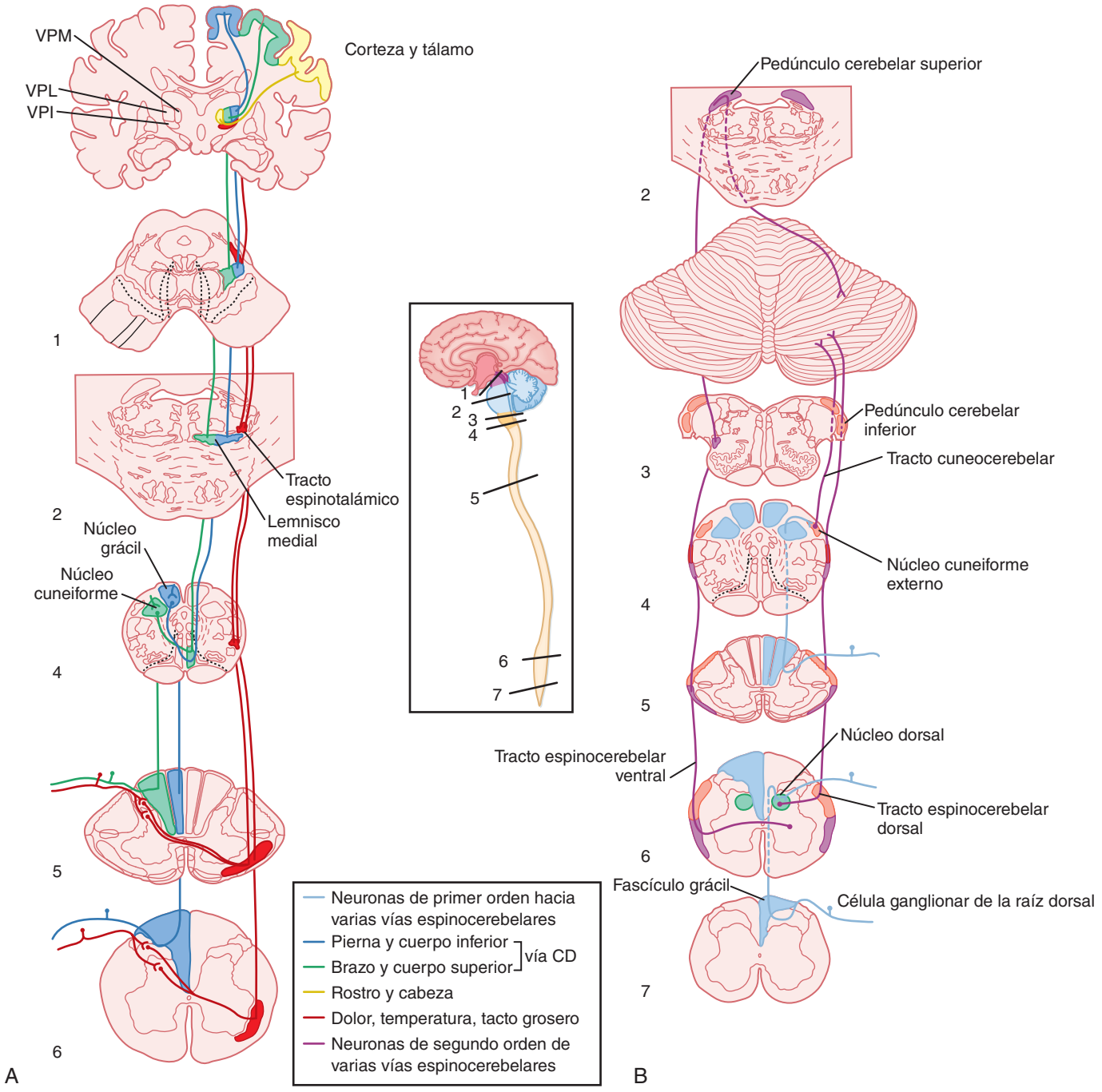
La organización del sistema somatosensorial es bastante diferente de la de otros sentidos, lo que tiene implicaciones experimentales y clínicas. En particular, los receptores de otros sistemas sensoriales se localizan en un órgano independiente, donde aparecen en altas densidades (p. ej., el ojo para el sistema visual). Por el contrario, los receptores somatosensoriales se distribuyen por todo el cuerpo (y la cabeza). Además, los otros sentidos hacen converger su información hacia el encéfalo a través de un único haz nervioso (o, en un caso, a través de dos o tres nervios), mientras que la información somatosensorial llega a través de las raíces espinales dorsales y los nervios craneales (principalmente, el trigémino).

SUBDIVISIONES DEL SISTEMA SOMATOSENSORIAL

El sistema somatosensorial recibe tres categorías amplias de información basadas en la distribución de sus receptores. Su división **exteroceptiva** es responsable de proporcionar información sobre el contacto de la piel con objetos del mundo exterior, y para este propósito se emplean diferentes receptores térmicos, nociceptivos (dolor) y mecánicos cutáneos. Este capítulo se centrará en su comprensión. El componente **propioceptivo** proporciona información sobre la posición y el movimiento del cuerpo y las extremidades, y reside fundamentalmente en receptores que se encuentran en las articulaciones, músculos y tendones. Debido a que estos receptores son el inicio de vías que, en parte, están íntimamente implicadas en el control del movimiento, se tratarán en el capítulo 9; sin embargo, las vías centrales ascendentes que se originan con ellos y en las que residen las funciones propioceptivas conscientes e inconscientes se expondrán más adelante en este mismo capítulo. Por último, la división **enteroceptiva** posee receptores para la monitorización del estado interno del cuerpo e incluye mecanorreceptores que detectan la distensión del intestino o lo llena que está la vejiga.

Las vías somatosensoriales también pueden clasificarse por el tipo de información que transportan. Se reconocen dos categorías funcionales amplias, y cada una de ellas engloba diferentes submodalidades somatosensoriales. Las sensaciones de **tacto discriminatorio fino** incluyen el tacto suave, la vibración, el aleteo (vibración de baja frecuencia), y el estiramiento o tensión. El segundo grupo funcional principal de sensaciones es el de **dolor y temperatura**. Las submodalidades de este grupo incluyen las sensaciones de frío nocivo e inocuo y de calor, así como el dolor mecánico y químico. El picor también está íntimamente relacionado con el dolor, y parece ser que lo transportan fibras específicas asociadas con el sistema del dolor.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 7-1. Vías somatosensoriales ascendentes desde el cuerpo. **A**, Neuronas de primer, segundo y tercer orden se muestran para las dos vías principales que transportan información cutánea desde el cuerpo hasta la corteza cerebral: las vías de la columna dorsal/lemnisco medial y de la espinotalámica. Obsérvese que el axón de la neurona de segundo orden cruza la línea media en ambos casos, por lo que la información sensorial de un lado del cuerpo se transmite al lado opuesto del encéfalo, pero los niveles en el neuroaxis en los que esto tiene lugar son diferentes para cada vía. Las vías centrales homólogas para la cabeza se originan en el núcleo del trigémino, y se describen en el texto, pero no se ilustran para mayor claridad. **B**, Vías espinocerebelares principales que transportan información táctil y propioceptiva hacia el cerebelo desde las partes superior e inferior del cuerpo. De nuevo, las vías procedentes de la cabeza se originan en el núcleo trigémino, pero no se muestran para mayor claridad. Una vista sagital medial del sistema nervioso muestra los niveles de las secciones transversales de la médula y el tronco encefálico de los paneles **A** y **B**.

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

Las funciones sensoriales de varios receptores sensoriales cutáneos se han estudiado en sujetos humanos con una técnica conocida como **microneurografía**, en la que un fino microelectrodo metálico se inserta en un tronco nervioso en el brazo o en la pierna para registrar los potenciales de acción de axones sensoriales individuales. Cuando puede hacerse el registro desde un axón sensorial individual, se cartografía el campo receptor de la fibra. La mayoría de los diferentes tipos de receptores sensoriales que se han estudiado en animales de experimentación han sido hallados también en los humanos mediante esta técnica.

Tras haber caracterizado el campo receptor de un axón sensorial, el electrodo puede emplearse para estimular el mismo axón sensorial. En estos experimentos se solicita al sujeto que localice el campo receptor percibido del axón sensorial, que se muestra idéntico al campo receptor cartografiado.

Las fibras aferentes que transportan estas submodalidades somatosensoriales hacia el SNC son de tamaños diferentes, lo que es de gran importancia experimental. Hay que recordar que el potencial de acción compuesto registrado desde un nervio periférico (capítulo 5, fig. 5-13 y tabla 5-1) consiste en una serie de disparos, lo que implica que los diámetros de los axones en un nervio están agrupados, más que uniformemente distribuidos. La información sobre las sensaciones táctiles la transportan principalmente fibras mielinizadas de gran diámetro de las clases Aα y Aβ, mientras que la información de dolor y temperatura viaja a través de fibras de pequeño diámetro débilmente mielinizadas (Aδ) y amielínicas (C). Es posible bloquear o estimular selectivamente una clase de axones de un tipo específico, lo que permite el estudio aislado de diferentes submodalidades somatosensoriales.

Inervación de la piel

Sensibilidad mecánica de umbral bajo

La piel es un órgano sensorial importante y, por tanto, no es sorprendente que esté ricamente inervada con variedad de aferencias. Primero, se considerarán los tipos de aferencias relacionadas con las sensaciones de tacto fino o discriminatorio. Estas aferencias están relacionadas con los denominados mecanorreceptores de umbral bajo. La inervación de nociceptores y termorreceptores se considerará por separado en una sección posterior de este capítulo.

Para estudiar la respuesta de los receptores táctiles, se emplea una varilla de pequeño diámetro o un alambre para presionar en una región localizada de la piel. Con esta técnica pueden observarse dos tipos de respuestas básicas cuando se registran las fibras sensoriales aferentes: respuestas de adaptación rápida (AR) y de adaptación lenta (AL) (fig. 7-2). Aparecen en cantidades similares. Las fibras de AR muestran una ráfaga corta de potenciales de acción cuando la varilla presiona inicialmente sobre la piel, pero después cesan de disparar a pesar de que la varilla siga presionando. Además, pueden producir una ráfaga cuando cesa el estímulo (es decir, cuando se levanta la varilla). Por el contrario, las unidades de AL empiezan a disparar potenciales de acción (o incrementan su tasa de disparo) al inicio del estímulo y continúan disparando hasta que éste finaliza (v. fig. 7-2).

Las aferencias de clases AR y AL pueden subdividirse basándose en otros aspectos de su **campo receptor**, que se define como la región de piel desde la que el estímulo puede evocar una respuesta (es decir, cambiar las propiedades de disparo del axón aferente). Las unidades de tipo 1 tienen campos receptores pequeños de límites bien definidos. Particularmente, en la piel glabra (esto es, piel sin pelo, como la de las palmas de las manos y las plantas de los pies), el campo receptor tiene forma circular o elíptica, en cuyo interior hay una sensibilidad alta y relativamente uniforme al estímulo, que decrece bruscamente en el borde (fig. 7-3). Las unidades de tipo 1, particularmente las unidades AL1, responden mejor a los filos. Esto es, se provoca una respuesta mayor cuando el filo de un estímulo corta a través de su campo receptor que cuando es hendido el campo receptor completo por parte del estímulo.

Las unidades de tipo 2 tienen campos receptores más amplios, con límites pobremente definidos y solamente un punto único de máxima sensibilidad, desde el que hay una reducción gradual de la sensibilidad con la distancia (v. fig. 7-3). Comparativamente, un campo receptor de una unidad de tipo 1 clásicamente cubre unas cuatro crestas papilares en la yema del dedo, mientras que una unidad de tipo 2 tiene un campo receptor que cubre la mayor parte de un dedo.

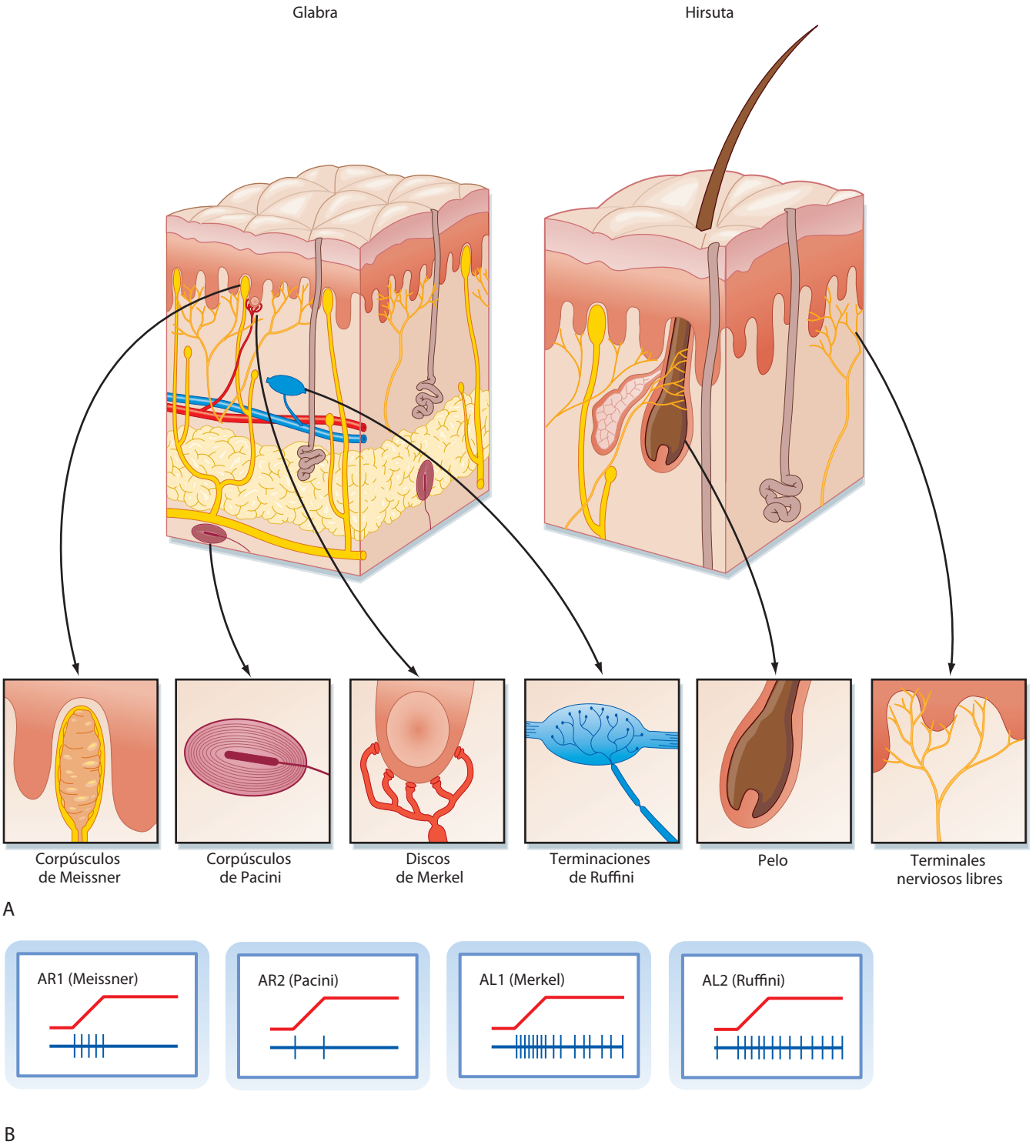
Propiedades de los campos receptores

Se han identificado fisiológicamente cuatro clases principales de aferencias mecanosensoriales de umbral bajo (AR1, AR2, AL1 y AL2). En la periferia, estos axones pueden finalizar como terminaciones nerviosas libres o en el interior de una cápsula constituida por células acompañantes.

En la piel glabra, las cuatro clases de aferencias se han asociado con cuatro tipos específicos de cápsulas receptoras identificadas histológicamente, cuyas localizaciones y estructura física ayudan a explicar las propiedades de disparo de estas aferencias sensoriales. Las aferencias AR1 finalizan en los **corpúsculos de Meissner**, mientras que las aferencias AL1 lo hacen en los **discos de Merkel**. En ambos casos, la cápsula está localizada relativamente superficial, bien en la epidermis basal (Merkel) o justo bajo la epidermis (Meissner) (v. fig. 7-2). Estas cápsulas son pequeñas, y están orientadas para detectar estímulos que presionan sobre la superficie cutánea justo sobre ellas, permitiendo así que las aferencias AL1 y AR1 tengan campos receptores pequeños. En la piel glabra, las aferencias AL2 finalizan en las **terminaciones de Ruffini**, y las aferencias AR2, en los **corpúsculos de Pacini**. Ambos receptores descansan en las profundidades del tejido conjuntivo de la dermis y, por tanto, son sensibles a estímulos aplicados sobre un territorio mucho más amplio. Las cápsulas de Pacini y las de Meissner actúan filtrando estímulos que cambian lentamente o de manera constante, haciendo así que estas aferencias sean sensibles selectivamente a los estímulos variables.

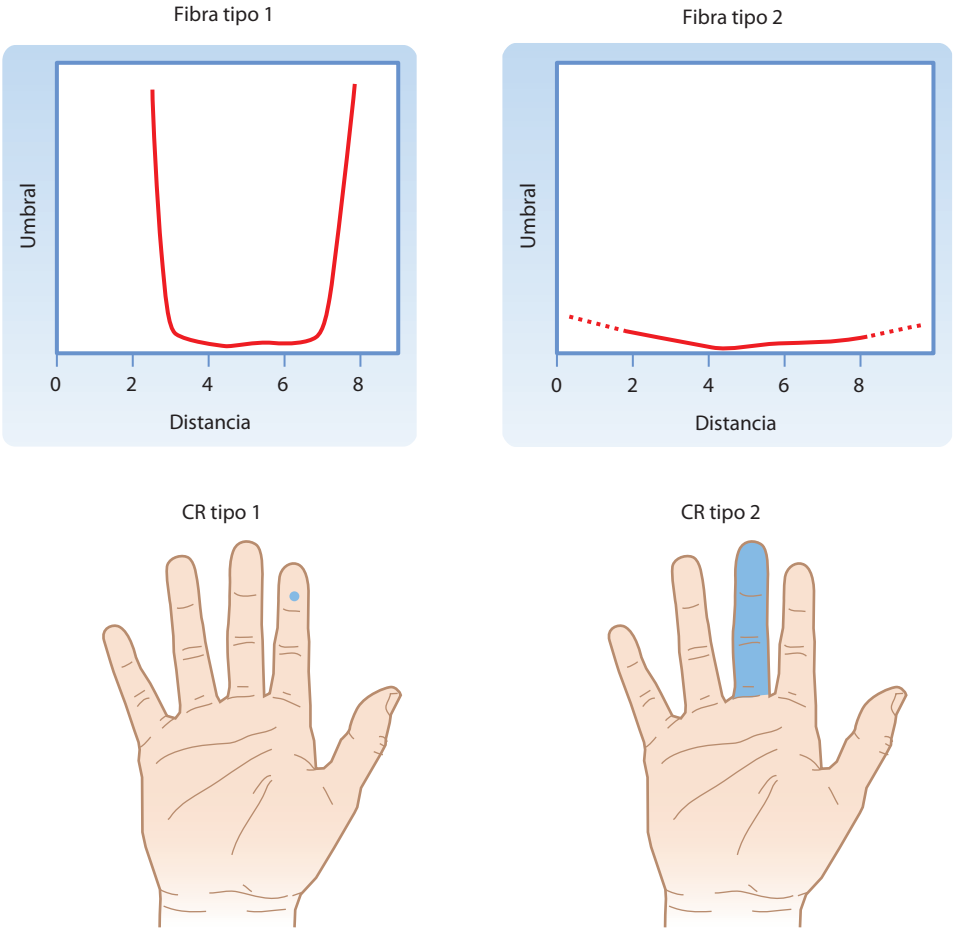
En la piel hirsuta (con pelo o vello), la relación entre los receptores y las clases de aferencias es similar a la de la piel glabra. Las fibras AL1 y AL2 conectan con terminaciones de Merkel y de Ruffini, igual que en la piel glabra. Los corpúsculos de Pacini también sustentan las propiedades de las aferencias AR2; sin embargo, no se los encuentra en la piel hirsuta, sino que, en vez de esto,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 7-2.** Mecanorreceptores cutáneos y patrones de respuesta de fibras aferentes asociadas. **A**, Vistas esquemáticas de la piel glabra (sin pelo) e hirsuta mostrando la organización de varios mecanorreceptores principales. **B**, Patrones de disparo de las diferentes fibras aferentes mecanosensoriales de umbral bajo que inervan los diferentes receptores encapsulados de la piel. (Las figuras en **B** se basan en datos de Johansson RS, Vallbo ÅB: Trends Neurosci 6:27,1983.)

http://booksmedicos.org



● **Figura 7-3.** Características de los campos receptores para las aferencias sensoriales de tipo 1 y tipo 2. Los gráficos en la fila superior muestran el nivel umbral de fuerza necesario para evocar una respuesta como función de la distancia a través del campo receptor. El tamaño del campo receptor se muestra en la mano bajo cada gráfico. (Datos de Johansson RS, Vallbo ÅB: Trends Neurosci 6:27, 1983.)

se localizan en los tejidos internos que rodean a los músculos y los vasos sanguíneos. No hay un análogo exacto a las aferencias AR1. En vez de ello, existen **receptores pilosos**, que son aferencias cuyas terminaciones libres se enrollan alrededor de los folículos pilosos (v. fig. 7-2). Cada uno de estos receptores pilosos conecta con alrededor de 20 pelos para producir un campo receptor amplio, elíptico o de morfología irregular. Estos receptores son extremadamente sensibles al movimiento de incluso un único pelo. Existen además **unidades de campo** que responden al toque sobre la piel, pero a diferencia de las unidades AR1, poseen campos receptores amplios.

Algunas cuestiones psicofísicas y de codificación neural tienen relación con las propiedades de los campos receptores y las sensibilidades de las diferentes categorías de aferencias. Por ejemplo, ¿se debe el umbral de percepción de los estímulos táctiles a la sensibilidad del receptor periférico o a las prolongaciones centrales? De hecho, mediante microneurografía es posible mostrar que un único disparo en una aferencia AR1 del dedo puede percibirse, lo que indica que los receptores limitan la sensibilidad; sin embargo, para otras regiones de la piel, la percepción es más dependiente de factores centrales, como la atención.

Una importante medida comportamental y clínica de la función somatosensorial es la agudeza espacial o discriminación entre dos puntos. Clínicamente, un médico puede aplicar agujas simultáneamente en dos puntos en la piel del paciente. Éste, generalmente, percibe los puntos como dos estímulos diferentes mientras se mantengan más separados de una determinada distancia umbral, que varía a lo largo del cuerpo. La mejor discriminación (distancia umbral más corta) se encuentra en las yemas de los dedos. La agudeza espacial reside en las unidades de tipo 1, lo que no es sorprendente dado el menor tamaño de sus campos receptores frente a las de tipo 2; es más, la distancia umbral en una región determinada de la piel está principalmente relacionada con su densidad de unidades de tipo 1, debido a que estas unidades tienen campos receptores de tamaños uniformes a través de la piel glabra, pero su densidad desciende desde la yema del dedo hacia la palma y el antebrazo, y este descenso se relaciona con el incremento de distancia umbral. Hay que destacar que esta variación en la densidad de inervación, además, coincide con la sensibilidad general de diferentes regiones de la piel a los estímulos cutáneos.

La relación de las tasas de disparo de las diferentes clases de aferencias a las cualidades de los estímulos percibidos es otra cuestión importante cuyo estudio se ha abordado con técnicas microneurográficas. Cuando una única fibra AL es estimulada por breves pulsos de corriente de modo que cada pulso provoca un disparo, se percibe una sensación de presión continua en el área del campo receptor de esa fibra. Según se intensifica la frecuencia en los pulsos, se percibe un incremento en la presión. Por tanto, la tasa de disparo en las fibras AL codifica la fuerza del estímulo táctil. En otro ejemplo, cuando una fibra AR se estimula repetitivamente, el resultado inicial es una sensación de repiqueteo, y, según se incrementa la frecuencia del estímulo, la sensación se transforma en una de vibración. Es interesante que, en ningún caso, el estí-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mulo varía su carácter cualitativo, por ejemplo, a una sensación de dolor, mientras que el estímulo active solamente una clase particular de fibra. Esto evidencia que el dolor es una submodalidad diferente que emplea un grupo de fibras diferentes de las que emplean los mecanorreceptores de umbral bajo.

Estos descubrimientos ilustran un principio importante de los sistemas sensoriales denominado **línea etiquetada**. La idea es que el carácter cualitativo (es decir, la modalidad) de una sensación en particular es el resultado del hecho de que es transportada hasta el SNC por un grupo específico de aferencias que tienen un grupo diferente de dianas en el sistema nervioso. Las alteraciones en la actividad de estas aferencias, por tanto, sólo cambiará aspectos cuantitativos de la sensación. Como se expone con mayor detalle más adelante, las diferentes submodalidades sensoriales (esto es, la información que surge desde los mecanorreceptores AR y AL, propioceptores y nociceptores) parecen emplear poblaciones celulares dedicadas a ellas que están relativamente separadas, incluso a niveles relativamente superiores del SNC, como el tálamo y la corteza somatosensorial primaria.

Inervación del cuerpo

Los axones del sistema nervioso periférico (SNP) entran o salen del SNC a través de las **raíces espinales** (o a través de los nervios craneales). La raíz dorsal a un lado de un segmento espinal determinado está compuesta en su totalidad por las prolongaciones centrales de las células ganglionares de la raíz dorsal. La raíz ventral está constituida principalmente por axones motores, entre los que se incluyen axones motores α, axones motores γ (v. capítulo 9) y, en ciertos niveles segmentarios, axones preganglionares autónomos (v. capítulo 11).

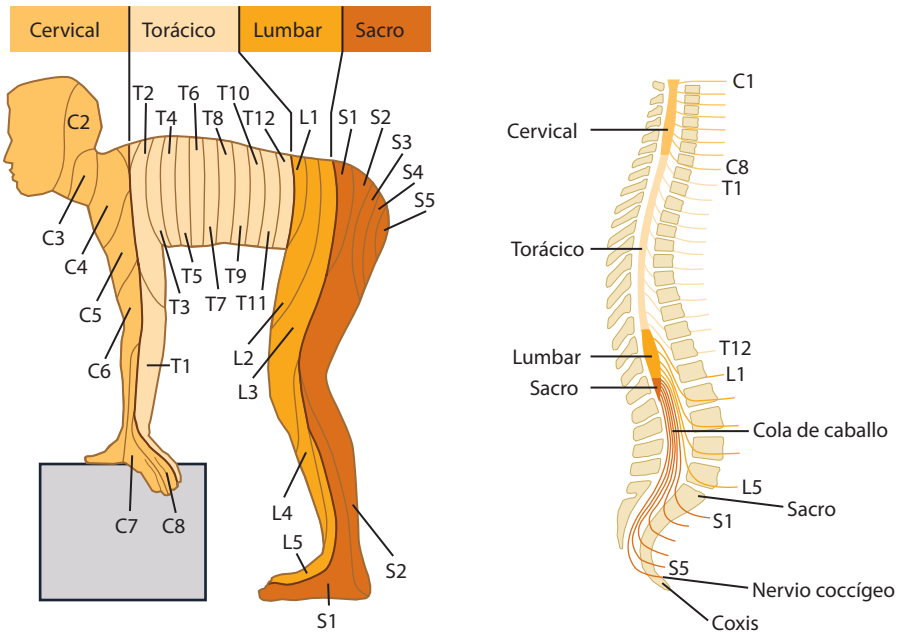
El patrón de inervación se determina durante el desarrollo embrionario. En los adultos, un ganglio de la raíz dorsal determinado inerva una región cutánea específica que se denomina **dermatomo**. Muchos dermatomos se distorsionan durante el desarrollo, principalmente debido a la rotación de las extremidades superiores e inferiores según se van formando, pero también debido a que los humanos mantienen una postura erguida. Sin embargo, la secuencia de dermatomos puede ser fácilmente comprendida si se representa en el cuerpo de una persona en posición cuadrúpeda (fig. 7-4).

Aunque el dermatomo recibe su inervación más densa desde el segmento de la médula espinal correspondiente, también lo inervan colaterales de fibras aferentes procedentes de segmentos espinales adyacentes. Por tanto, la sección de una única raíz dorsal causa poca pérdida sensorial en el dermatomo correspondiente. La anestesia de un dermatomo determinado requiere la interrupción de varias raíces dorsales adyacentes.

En el interior de las raíces dorsales, las fibras no se distribuyen aleatoriamente. En vez de ello, las fibras aferentes primarias ampliamente mielinizadas toman una posición medial en la raíz dorsal, mientras que las fibras amielínicas y las débilmente mielinizadas se sitúan en po-

APLICACIÓN CLÍNICA

Una enfermedad habitual que ilustra la organización dermatómica de las raíces dorsales es el **herpes o culebrilla**. Esta enfermedad es el resultado de la reactivación del virus del herpes zóster, que, clásicamente, causa varicela durante la infección inicial. Durante ésta, el virus infecta las células ganglionares de la raíz dorsal, donde puede permanecer latente de años a décadas. Cuando el virus se reactiva, las células de ese ganglio de la raíz dorsal en particular se infectan, y el virus viaja a lo largo de las ramas axónicas periféricas y da lugar a una irritación dolorosa o de picor que está confinada a un lado del cuerpo (finaliza en la línea media) en una distribución dermatómica similar a un cinturón.



● **Figura 7-4.** **A**, Dermatomos representados en un dibujo de una persona que adopta una posición cuadrúpeda. **B**, Vista sagital de la médula espinal que muestra los orígenes de los nervios que se corresponden con cada uno de los dermatomos mostrados en **A**.

http://booksmedicos.org

A NIVEL CELULAR

El complejo nuclear trigeminal está formado por cuatro divisiones principales, tres de las cuales son sensoriales. Las tres divisiones sensoriales (de rostral a caudal) son los **núcleos trigeminales mesencefálico, sensorial principal y espinal (o descendente)**. Los dos últimos son núcleos clásicamente sensoriales en los que los cuerpos celulares que contienen son neuronas de segundo orden. El núcleo mesencefálico en realidad contiene neuronas de primer orden y, por tanto, es análogo a un ganglio de la raíz dorsal. La última división del complejo trigeminal es el núcleo motor del nervio trigémino, cuyas motoneuronas proyectan músculos esqueléticos de la cabeza a través del nervio trigémino (v. fig. 4-7, *C-G*).

sición más lateral. Las fibras grandes, localizadas medialmente, entran en la columna dorsal, donde se bifurcan para formar ramificaciones dirigidas rostral y caudalmente. Estas ramas dan lugar a colaterales que finalizan en los diferentes segmentos vecinos. La ramificación rostral, además, asciende hacia el bulbo raquídeo como parte de la **vía de la columna dorsal-lemnisco medial**. Las ramificaciones axonales que finalizan localmente en la sustancia gris de la médula espinal transmiten información sensorial a neuronas en el asta dorsal y, además, constituyen la rama aferente de las vías reflejas (v. capítulo 9).

Inervación del rostro

La organización de las fibras aferentes primarias que inervan el rostro es comparable al de las fibras que inervan el cuerpo, y se produce fundamentalmente por fibras del **nervio trigémino**. Las prolongaciones periféricas de las neuronas en el ganglio trigémino pasan a través de las divisiones oftálmica, maxilar y mandibular del nervio trigémino para inervar regiones de tipo dermatomo del rostro. Estas fibras transportan información táctil e información de dolor y temperatura. El nervio trigémino, además, inerva los dientes, las cavidades oral y nasal, y la duramadre craneal.

Las prolongaciones centrales de las células ganglionares trigeminales entran en el tronco del encéfalo a nivel de la protuberancia media, que además se corresponde con el nivel del núcleo sensorial principal del trigémino (núcleo del nervio craneal V). Algunos axones finalizan en este núcleo (principalmente, axones de gran calibre que transportan la información necesaria para el tacto discriminatorio fino), mientras que otros (axones de calibre intermedio y pequeño que transportan información sobre el tacto, así como de dolor y temperatura) forman el tracto trigeminal espinal, que desciende a través del bulbo raquídeo justo lateralmente al núcleo trigeminal espinal. A medida que desciende el tracto, los axones se desprenden de él y hacen sinapsis en el núcleo.

La información propioceptiva también se transporta a través del nervio trigémino; sin embargo, en este único caso, los cuerpos celulares de las fibras de primer orden se sitúan dentro del SNC en la porción mesencefálica del núcleo del trigémino. Las prolongaciones centrales de estas neuronas finalizan en el núcleo motor del trigémino (para sustentar reflejos segmentarios equivalentes a los reflejos segmentarios de la médula espinal, v. capítulo 9), la formación reticular y el núcleo sensorial principal del trigémino.

Vías somatosensoriales centrales para el tacto discriminatorio y la propiocepción

Como ya debería estar claro, la información relacionada con las diferentes submodalidades somatosensoriales viaja, en gran parte, a través de vías separadas ascendentes de la médula espinal y el tronco encefálico. Por ejemplo, para el cuerpo, la información para el tacto discriminatorio fino es transportada por la vía de la columna dorsal-lemnisco medial, mientras que la información para el dolor, la temperatura y el tacto grosero es transportada por el **sistema anterolateral**.

La información propioceptiva todavía se transmite por una ruta más que se solapa parcialmente con la vía de la columna dorsal-lemnisco medial. Debe observarse, sin embargo, que esta segregación funcional no es absoluta, por lo que, por ejemplo, puede haber cierta recuperación del tacto discriminatorio tras una lesión de la columna dorsal. El sistema anterolateral se expone en la sección dedicada al dolor debido a que es la vía crucial para esa información. A continuación, se consideran en detalle las vías centrales para el tacto discriminatorio y la propiocepción.

Vía de la columna dorsal-lemnisco medial

Esta vía se muestra completa en la figura 7-1, *A*. La columna dorsal está formada por ramificaciones ascendentes de los grandes axones mielinizados de las células ganglionares de la raíz dorsal (las neuronas de primer orden). Estos axones entran en cada nivel segmental espinal y viajan rostralmente hacia el bulbo raquídeo caudal para hacer sinapsis en uno de los núcleos de la columna dorsal: el núcleo gracilis, que recibe información desde la parte inferior del cuerpo y la pierna, y el núcleo cuneiforme, que recibe información desde la parte superior del cuerpo y el brazo. Nótese que en las columnas dorsales y a través de los núcleos de la columna dorsal existe una representación somatotópica del cuerpo, con las piernas representadas más medialmente, seguidas del tronco y, finalmente, la extremidad superior. Esta somatotopía es una consecuencia de que las aferencias nuevas que entran son añadidas al borde lateral del funículo lateral según se asciende por la médula espinal. Estos mapas somatotópicos están presentes en todos los niveles del sistema somatosensorial, por lo menos hasta las cortezas sensoriales primarias.

Los núcleos de la columna dorsal se localizan en el bulbo raquídeo y contienen las neuronas de segundo orden de la vía de la sensación del tacto discriminatorio. Estas células responden de manera similar a las fibras aferentes primarias que realizan sinapsis sobre ellas (v. la descripción previa de los tipos de aferencias). Las principales diferencias entre las respuestas de las neuronas de la columna dorsal y las neuronas aferentes primarias son las siguientes: *a*) las neuronas de la columna dorsal tienen campos receptores más grandes debido a que múltiples fibras aferentes primarias realizan sinapsis sobre una neurona determinada de la columna dorsal, *b*) las neuronas de la columna dorsal a veces responden a más de una clase de receptor sensorial, debido a la convergencia de varios tipos diferentes de fibras aferentes primarias sobre las neuronas de segundo orden, y *c*) las neuronas de la columna dorsal a menudo tienen campos receptores inhibidores que se encuentran modulados a través de interneuronas locales.

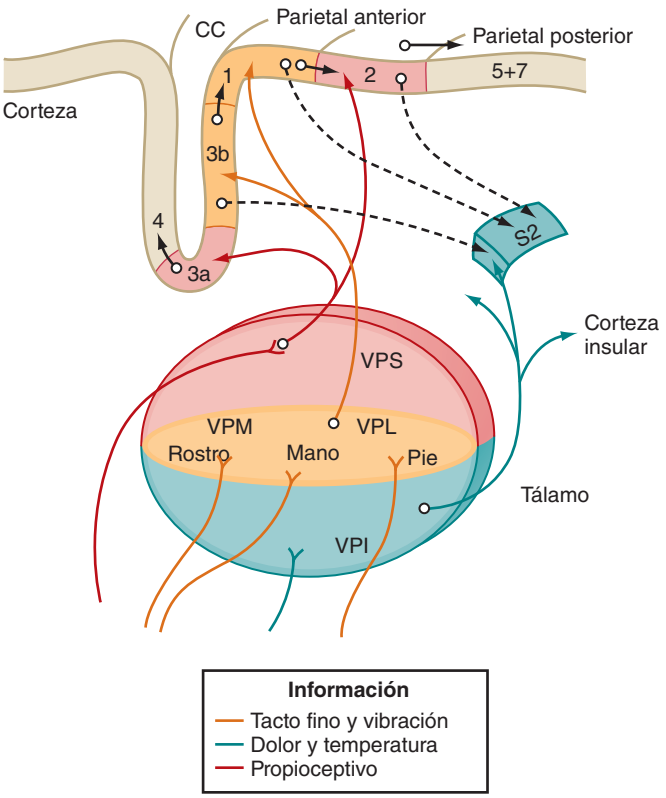
Los axones de las neuronas de la proyección nuclear de la columna dorsal abandonan los núcleos, y se hace referencia a ellos como fibras arciformes internas según

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se curvan ventralmente y después medialmente para cruzar la línea media al mismo nivel del bulbo raquídeo en que se encuentran los núcleos. Inmediatamente después de cruzar la línea media, estas fibras forman el lemnisco medial, que se proyecta rostralmente hacia el tálamo. El conocimiento de este nivel de decusación es clínicamente importante debido a que la lesión de la vía de la columna dorsal-lemnisco medial por debajo de este nivel, que implica a toda la médula espinal, producirá la pérdida de las habilidades de discriminación somatosensorial fina en el mismo lado, o ipsolateral, de la lesión, mientras que las lesiones por encima de este nivel producen déficit contralaterales. Además, debido a que existe una organización somatotópica precisa de las fibras en el lemnisco medial, las lesiones localizadas causan una pérdida selectiva de las sensaciones de tacto fino limitadas a regiones específicas del cuerpo.

Las neuronas de tercer orden de la vía se localizan en el **núcleo ventral posterior lateral (VPL) del tálamo**, y se proyectan a áreas somatosensoriales de la corteza cerebral (fig. 7-5).

La vía de la columna dorsal-lemnisco medial transporta información sobre sensaciones de tacto fino y vibración. Esta información es crucial para muchas de las habilidades de discriminación táctil que se poseen. Por ejemplo, la agudeza espacial resulta disminuida por lesiones en esta vía, y la habilidad para identificar objetos por su forma y textura, asimismo, puede perderse por lesiones en esta vía. Clínicamente, puede comprobarse por dificultades en la grafestesia, o habilidad para reconocer letras o números trazados sobre la piel, o por la pérdida de la habilidad para indicar la dirección de una línea trazada a lo largo de la piel. Es importante indicar que algunas funciones táctiles se mantienen incluso tras una pérdida completa de las columnas dorsales, pudiendo mantenerse la conciencia y localización de estímulos táctiles no dolorosos. Por tanto, por lo menos parte de la información que viaja por la vía de la columna dorsal también es transportada por vías adicionales ascendentes. A diferencia de los déficit importantes en la sensación del tacto discriminatorio, las sensaciones cutáneas de temperatura y dolor no resultan afectadas por las lesiones en las columnas dorsales. Sin embargo, el dolor visceral disminuye sustancialmente por la lesión de esta vía.



● **Figura 7-5.** Esquema de conexiones desde los núcleos receptores somatosensoriales del tálamo hacia la corteza somatosensorial del lóbulo parietal. Obsérvese el flujo paralelo de diferentes tipos de información somatosensorial a través del tálamo y hasta la corteza. CC: cisura central. Nota: las áreas 3a, 3b, 1 y 2 se denominan colectivamente S1.

Vía trigeminal para la sensación de tacto fino del rostro

Las fibras aferentes primarias que inervan el rostro, los dientes, las cavidades oral y nasal, y las meninges craneales, realizan sinapsis en varios núcleos del tronco encefálico, entre los que se incluyen el núcleo sensorial principal y el núcleo espinal del nervio trigémino.

La vía a través del núcleo sensorial principal se asemeja a la vía de la columna dorsal-lemnisco medial. Este núcleo sensorial hace relevo de la información táctil hacia el **núcleo ventral posterior medial (VPM) talámico** por medio del **tracto trigeminotalámico**. Las neuronas de tercer orden en el núcleo VPM se proyectan al área facial de la corteza somatosensorial.

Tractos espinocerebelar y propioceptivo

Los propioceptores proporcionan información sobre las posiciones y el movimiento de partes del cuerpo. Además de utilizarse para los reflejos locales (v. capítulo 9), esta información tiene dos dianas principales, el cerebelo y la corteza cerebral. El cerebelo emplea esta información para sus funciones de coordinación motora. La información enviada a la corteza es la base para la apreciación consciente de nuestras partes del cuerpo (p. ej., la posición de nuestra mano), lo que se conoce como cinestesia.

Las vías principales a través de las cuales se lleva la información somatosensorial hasta el cerebelo se muestran en la figura 7-1, *B*. Estas vías transportan información tanto cutánea como propioceptiva hasta el cerebelo. Para el tronco y la parte inferior de la pierna, la vía comienza con células ganglionares de la raíz dorsal cuyos axones realizan sinapsis en la **columna de Clarke** (núcleo dorsal). Las células de la columna de Clarke envían sus axones al interior del funículo lateral ipsolateral para formar el **tracto espinocerebelar dorsal**, que entra en el cerebelo a través del pedúnculo cerebelar inferior. El **tracto espinocerebelar ventral** también proporciona entradas somatosensoriales desde la extremidad inferior hasta el cerebelo. Obsérvese la doble decusación de la vía espinocerebelar ventral (una primera decusación en los niveles de la médula espinal y una segunda en la sustancia blanca cerebelar). Este doble cruce pone de relieve la regla general de que cada mitad del cerebelo está relacionada funcionalmente con el lado ipsolateral del cuerpo.

Para proporcionar información propioceptiva desde la extremidad inferior hacia la corteza cerebral, los axones principales del tracto espinocerebelar dorsal dan

http://booksmedicos.org

lugar a una ramificación en el bulbo raquídeo que finaliza en el núcleo z, que se sitúa justo rostral al núcleo gracilis. Los axones de células del **núcleo z** forman parte después de las fibras arciformes internas y del lemnisco medial, y ascienden al núcleo VPL del tálamo.

Las vías somatosensoriales ascendentes hacia el cerebelo correspondientes a la extremidad superior son más simples que las de la extremidad inferior (fig. 7-1, *B*). La ruta hacia el cerebelo comienza con las fibras ganglionares de la raíz dorsal procedentes de niveles espinales cervicales, que ascienden por el fascículo cuneiforme hacia el núcleo cuneiforme externo. Los axones del cuneiforme externo después constituyen el tracto cuneocerebelar, que entra en el cerebelo a través de su pedúnculo inferior.

La ruta hacia la corteza cerebral para la información propioceptiva desde la extremidad superior es idéntica a la del tacto discriminatorio: la vía de la columna dorsal-lemnisco medial, con una sinapsis en el núcleo cuneiforme y después en el núcleo VPL del tálamo.

En el caso de la cabeza, las entradas propioceptivas son transportadas por células del núcleo mesencefálico del nervio trigémino. Hay que recordar que las neuronas de este núcleo son, en realidad, los cuerpos celulares de los aferentes primarios que inervan receptores de estiramiento en los músculos de la masticación y en otros músculos de la cabeza. Las prolongaciones centrales de estas neuronas se proyectan al núcleo motor del trigémino para los reflejos locales o a la formación reticular circundante. Los axones desde estas neuronas de la formación reticular se incorporan al tracto trigeminotalámico, que finaliza en el núcleo VPM del tálamo. Además, hay vías trigeminocerebelares para transportar información somatosensorial (táctil y propioceptiva) desde la cabeza hasta el cerebelo.

ÁREAS SOMATOSENSORIALES TÁLAMICAS Y CORTICALES

Tálamo

El complejo nuclear ventroposterior del tálamo representa el lugar principal de terminación para la información somatosensorial ascendente en el diencéfalo. Consiste en dos núcleos principales, el VPL y el VPM, y un núcleo más pequeño denominado ventral posterior inferior (VPI) (v. fig. 7-5). El lemnisco medial constituye la vía de entrada principal al núcleo VPL, y el tracto trigeminotalámico equivalente procedente del núcleo sensorial principal del nervio trigémino que forma la entrada principal al núcleo VPM. Estos núcleos reciben además entradas más débiles desde el tracto espinotalámico o tractos trigeminotalámicos equivalentes, respectivamente. El núcleo VPI recibe entradas desde el tracto espinotalámico.

Registros de unidad simple desde el complejo ventroposterior de núcleos han mostrado que las respuestas a los estímulos de muchas de estas neuronas en estos núcleos recuerdan los de las neuronas de primer y segundo orden en los tractos ascendentes. Los campos receptores de las células talámicas son pequeños, pero algo mayores que los de las fibras aferentes primarias. Además, las respuestas pueden estar dominadas por un tipo particular de receptor sensorial. Por ejemplo, los núcleos VPL y VPM tienen células cuyos campos receptores reflejan clásicamente entradas desde un tipo de receptor cutáneo (AR o AL) o desde receptores propioceptivos, como se podría esperar por su entrada lemniscal medial dominante. Por el contrario, las células del VPI y los núcleos posteriores muestran respuestas a la activación de nociceptores, con la entrada principal hacia la vía espinotalámica.

Las neuronas talámicas a menudo tienen campos receptores, además de excitadores, inhibidores. La inhibición realmente puede tener lugar en los núcleos de la columna dorsal o en el asta dorsal de la médula espinal. Sin embargo, los circuitos inhibidores también están situados en el tálamo. Los núcleos VPL y VPM contienen interneuronas inhibidoras (en los primates, pero no en los roedores), y algunas de las interneuronas inhibidoras en el núcleo reticular del tálamo se proyectan a los núcleos VPL y VPM. Las neuronas inhibidoras intrínsecas de los núcleos VPL y VPM y del núcleo reticular emplean ácido γ-aminobutírico (GABA) como neurotransmisor inhibidor.

Una diferencia entre las neuronas de los núcleos VPL y VPM y las neuronas sensoriales a niveles inferiores del sistema somatosensorial es que la excitabilidad de la neurona talámica depende de la etapa del ciclo sueño-vigilia y de la presencia o ausencia de anestesia. En un estado de somnolencia durante la anestesia con barbitúricos, las neuronas talámicas tienden a sufrir una secuencia alternante de potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores. Las ráfagas alternantes de descargas, por su parte, excitan de manera intermitente las neuronas en la corteza cerebral. Estos patrones de excitación e inhibición dan como resultado un ritmo α o ahusamiento en el electroencefalograma. Esta alternancia de potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores durante estos dos estados puede reflejar el nivel de excitación de las neuronas talámicas a través de aminoácidos excitadores que actúan en receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y no-NMDA. También puede reflejar la inhibición de las neuronas talámicas por vías recurrentes a través del núcleo reticular.

Los campos receptores de las neuronas talámicas están en el lado del cuerpo contralateral a la neurona, y las localizaciones de los campos receptores varían sistemáticamente a través del complejo nuclear ventroposterior. Es decir, los núcleos VPL y VPM están organizados somatotópicamente de manera que la extremidad inferior está representada más lateralmente, y la extremidad superior, más medialmente en el núcleo VPL, y la cabeza está representada incluso más medialmente en el núcleo VPM. Además, el hecho de que las neuronas talámicas a menudo reciben entradas de solamente una clase de receptor sugiere que hay múltiples mapas somatotópicos colocados a través del complejo nuclear ventroposterior. Es decir, parece haber mapas somatotópicos separados para AL, AR, y las sensaciones propioceptivas y de dolor, colocados a través del complejo nuclear ventroposterior.

Estos mapas no están intercalados aleatoriamente. Como ya se ha mencionado, la sensación de dolor está ampliamente cartografiada a través del núcleo VPI. Adicionalmente, los receptores cutáneos parecen controlar células localizadas en una región «núcleo» central del complejo VPL-VPM, mientras que la información propioceptiva se dirige a células que forman una «cubierta» (VPS) alrededor de este núcleo. Este flujo paralelo de información dentro del tálamo y después hacia la corteza se presenta esquematizado en la figura 7-5.

El tracto espinotalámico, además, se proyecta a otras regiones talámicas, como el núcleo posterior y el núcleo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

central lateral del complejo intralaminar del tálamo. Los núcleos intralaminares del tálamo no están organizados somatotópicamente, y se proyectan difusamente hacia la corteza cerebral, así como a los ganglios basales (v. capítulo 9). La proyección del núcleo lateral central hacia la corteza S-I puede estar implicada en el despertar de esta parte de la corteza y en la atención selectiva.

Corteza somatosensorial

Las neuronas sensoriales de tercer orden del tálamo se proyectan a la corteza somatosensorial. Los detalles de este patrón de proyección se muestran en la figura 7-5. Las áreas receptoras somatosensoriales principales de la corteza se denominan áreas S-I y S-II. La corteza S-I (o corteza somatosensorial primaria) se localiza en la circunvolución poscentral, y la corteza S-II (corteza somatosensorial secundaria) está en el margen superior de la fisura lateral (v. fig. 7-5).

Como se indicó anteriormente, la corteza S-I, como el tálamo somatosensorial, tiene una organización somatotópica. La corteza S-II también contiene un mapa somatotópico, como lo tienen otras áreas menos conocidas de la corteza. En la corteza S-I, el rostro está representado en la parte lateral de la circunvolución poscentral, por encima de la fisura lateral. La mano y el resto de la extremidad superior están representados en la parte dorsolateral de la circunvolución poscentral y la extremidad inferior en la superficie medial del hemisferio. El mapa de la superficie del cuerpo y el rostro de un ser humano en la circunvolución poscentral se denomina **homunculus sensorial**. El mapa está distorsionado debido a que el volumen de tejido neural dedicado a una región del cuerpo es proporcional a la densidad de su inervación. Así, en los humanos, el área perioral, el pulgar y otros dedos toman una desproporcionadamente grande expansión de corteza en relación con su tamaño.

El homunculus sensorial es una expresión de codificación espacial de la información somatosensorial. Un lugar en la corteza S-I codifica la localización de un estímulo somatosensorial en la superficie del cuerpo o del rostro. Por ejemplo, el encéfalo conoce que cierta parte del cuerpo ha sido estimulada porque se han activado ciertas neuronas en la circunvolución poscentral.

La corteza S-I tiene varias subdivisiones morfológicas y funcionales, y cada subdivisión tiene un mapa somatotópico. Estas subdivisiones fueron originalmente descritas por Brodmann, y se basaban en el ordenamiento de las neuronas en las diferentes capas de la corteza, según se observaba en preparaciones con la tinción de Nissl. Por ello, las subdivisiones se conocen como áreas de Brodmann 3a, 3b, 1 y 2 (v. capítulo 10). La entrada cutánea domina en las áreas 3b y 1, mientras que las entradas del músculo y las articulaciones (propioceptivas) dominan en las áreas 3a y 2. Por tanto, hay zonas corticales separadas que están especializadas en el procesamiento de la información táctil y propioceptiva.

Dentro de un área de corteza S-I en particular, todas las neuronas a lo largo de una línea perpendicular a la superficie cortical tienen propiedades de respuesta y campos receptores similares. Por tanto, se dice que la corteza S-I tiene una organización columnar. Se ha demostrado una organización columnar comparable en otras áreas receptoras sensoriales primarias, como las cortezas visual y auditiva primarias (v. capítulo 8). Las columnas corticales próximas en la corteza S-I pueden procesar información para modalidades sensoriales diferentes. Por ejemplo, la información cutánea que alcanza una columna cortical en el área 3b puede proceder de mecanorreceptores de AR, mientras que la información que alcanza una columna vecina podría originarse desde mecanorreceptores de AL.

Además de ser responsable del procesamiento inicial de la información somatosensorial, la corteza S-I también comienza el procesamiento de orden superior, como la extracción de características. Por ejemplo, ciertas neuronas en el área 1 responden preferentemente a un estímulo que se mueve en un determinado sentido a través del campo receptor, pero no en el sentido opuesto (fig. 7-6). Dichas neuronas, presumiblemente, contribuyen a la habilidad perceptual para reconocer la dirección del estímulo aplicado, y podrían ayudar a detectar el deslizamiento de un objeto que está siendo agarrado por la mano.

Efectos de las lesiones en la corteza somatosensorial

Una lesión en la corteza S-I humana produce cambios sensoriales similares a los provocados por una lesión en el tálamo somatosensorial. Sin embargo, generalmente, sólo está implicada una parte de la corteza, y por tanto, la pérdida sensorial puede estar restringida, por ejemplo, a la cara o a la pierna, dependiendo de la localización de la lesión respecto al homunculus sensorial. Las modalidades sensoriales más afectadas son los sentidos de tacto discriminatorio y de posición. En particular, están alteradas la grafestesia y la estereognosis (esto es, la habilidad para reconocer objetos, como monedas y llaves, según se sostienen en la mano). Las sensaciones de dolor y temperatura pueden estar relativamente no afectadas, aunque la pérdida de sensación de dolor puede seguir a las lesiones corticales. En cambio, estas lesiones pueden dar como resultado un estado de dolor central que recuerda al dolor talámico (v. a continuación).

SENSACIONES DE DOLOR Y TEMPERATURA

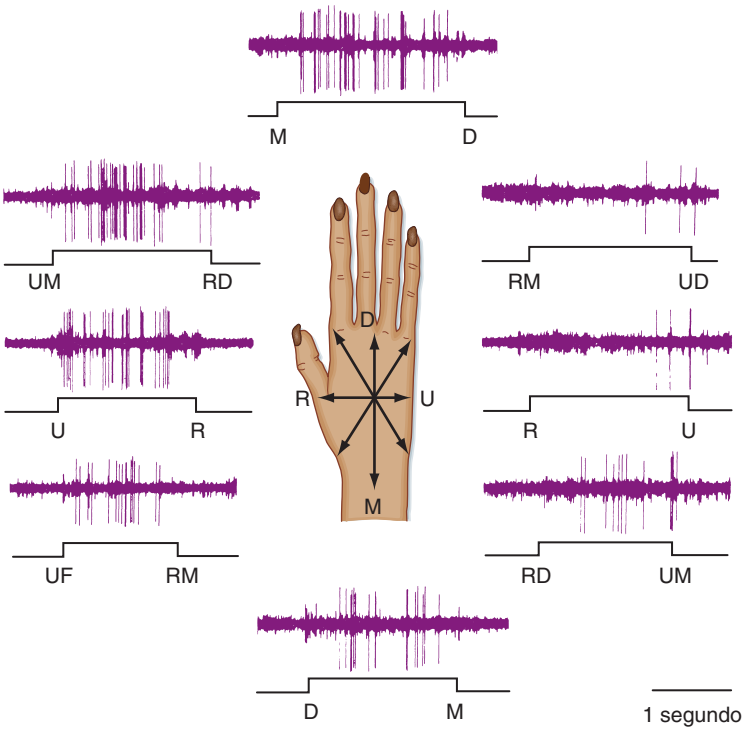
Las sensaciones de dolor y temperatura están relacionadas, y a menudo agrupadas, debido a que están mediadas por conjuntos solapados de receptores y son transportadas por el mismo tipo de fibras en el SNP y las mismas vías en el SNC. Una consecuencia de estas líneas etiquetadas es que las sensaciones dolorosas, en particular, no se deben a una activación más fuerte de las vías táctiles, como ingenuamente podría pensarse. Esta diferencia se fundamenta experimentalmente debido a que, por ejemplo, las aferencias AL se estimulan más y con mayor frecuencia, y la sensación de presión táctil se hace más fuerte, pero no dolorosa.

Nociceptores y aferencias primarias

Los axones que transportan sensaciones térmicas y dolorosas son miembros de las clases de relativamente lentos conductores Aδ y C. Sin embargo, no todos los axones Aδ y C transportan información de temperatura y dolor; algunos responden al tacto suave de un modo similar al que se describió para los mecanorreceptores de umbral bajo.

A diferencia de los mecanorreceptores de umbral bajo en los que receptores morfológicamente diferentes se corresponden con propiedades de respuesta, los axones Aδ

http://booksmedicos.org



● **Figura 7-6.** Extracción de características por las neuronas corticales. Las respuestas se registraron de una neurona en la corteza somatosensorial de un mono. La dirección del estímulo se varió, como se muestra por las flechas en el dibujo. Obsérvese que las respuestas fueron mayores cuando el estímulo se movió en sentido UM hacia RD, y menores desde RM hacia UD. D: dedos; R: lado radial; U: lado lunar; M: muñeca. (De Costanzo RM, Gardner EP: J Neurophysiol 43:1319,1980.)

y C que transportan información de temperatura y dolor parecen finalizar mayoritariamente como «terminales nerviosos libres». (Esta descripción no es completamente precisa debido a que los terminales están cubiertos mayoritariamente, aunque no completamente, por células de Schwann). A pesar de la ausencia de una especialización morfológica asociada con sus terminaciones, los axones Aδ y C constituyen una población heterogénea que es diferencialmente sensible a una variedad de estímulos térmicos o dañinos para el tejido (o ambos). Esta capacidad de sensibilidad para los estímulos dañinos para el tejido (mecánicos, térmicos o químicos) está mediada por los llamados **nociceptores**. Estos receptores comparten algunas características con los mecanorreceptores de umbral bajo, pero son diferentes en muchos sentidos, como en la posibilidad de sensibilizarse (v. más adelante). De hecho, parece existir un número significativo de fibras C que están silenciadas o sin respuesta para ningún estímulo hasta que se sensibilizan por primera vez.

La primera distinción funcional que puede hacerse en el sistema del dolor es entre axones Aδ y C. Los axones Aδ conducen las señales más rápido que las fibras C, y se piensa que en ellos subyace el denominado **dolor primario**, mientras que las fibras C son responsables del **dolor secundario**. Así, tras un estímulo dañino, primero se siente una sensación inicial altamente localizada aguda, de pinchazo (dolor primario), seguida de una sensación más difusa de quemazón, más apagada (dolor secundario). Experimentos en los que se han activado selectivamente fibras Aδ o C demostraron que la actividad en las fibras Aδ produce sensaciones similares al dolor primario, y que la actividad en las fibras C produce sensaciones similares al dolor secundario.

Cada clase de fibra, por su parte, forma un grupo heterogéneo respecto a la sensibilidad frente al estímulo. Así, las aferencias se clasifican de acorde tanto con su tamaño como con su sensibilidad a los estímulos mecánicos, térmicos y químicos. Las fibras pueden tener un umbral bajo o alto a la estimulación mecánica, o pueden ser completamente insensibles a ella. La sensibilidad térmica se ha clasificado como la sensibilidad a calor, calor nocivo, frío, y frío nocivo. Obsérvese que 43 °C y 15 °C son los límites aproximados por encima y por debajo de los cuales, respectivamente, los estímulos térmicos se perciben como dolorosos. Se ha comprobado la sensibilidad química a una gran variedad de compuestos irritantes, incluyendo la capsaicina (que se encuentra en la guindilla), el aceite de mostaza y los ácidos.

Las fibras aferentes pueden ser sensibles a uno o a más tipos de estímulos, y han sido denominadas de manera acorde. Por ejemplo, las fibras C, sensibles solamente a estímulos mecánicos de alta intensidad (dañinos) se denominan fibras C mecanosensibles, mientras que las sensibles al calor y a los estímulos mecánicos son denominadas fibras C mecanocalor-sensibles (también denominadas fibras polimodales). Otros tipos identificados de fibras incluyen las fibras sensibles al frío de tipos Aδ y C, las Aδ mecanosensibles y las mecanocalor-sensibles. Así, existe una amplia variedad de tipos de aferencias; sin embargo, el tipo de aferencia más habitual es la fibra C polimodal, que constituye cerca de la mitad de las fibras C cutáneas. Es sorprendente que el segundo tipo más habitual sea la aferencia mecanocalor-insensible (esto es, una aferencia que no es sensible a los estímulos nocivos hasta que se sensibiliza; v. más adelante).

Como todas estas fibras comienzan como terminaciones nerviosas libres, sus diferentes sensibilidades deben ser resultado de diferentes receptores de membrana. Estas proteínas, sin embargo, han sido difíciles de identificar, en gran medida porque la baja densidad de receptores hace difícil la purificación de estas proteínas (compárense los terminales nerviosos simples dispersos dentro de una porción de piel con el número de segmentos externos de bastones en la retina, cada uno de los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cuales está lleno de discos rellenos con moléculas de rodopsina). A pesar de ello, durante la pasada década se han identificado candidatos potenciales a través de diferentes aproximaciones. Se ha identificado el receptor para la capsaicina (la molécula en las guindillas responsable de su sabor picante), y se ha encontrado que, o bien ésta o una familia de proteínas relacionadas, se expresa en poblaciones de células ganglionares de la raíz dorsal. Estas proteínas pertenecen a la familia de proteínas **TRP** (**potencial receptor transitorio**, en inglés) y son en la actualidad los candidatos más probables como transductores de las sensaciones térmicas.

Es importante destacar que muchos canales iónicos (y otras proteínas, p. ej., enzimas) son sensibles a la temperatura; sin embargo, en el caso de los canales TRP la temperatura actúa directamente en el mecanismo de apertura. Las temperaturas a las que los canales TRP específicos son activos se indican mediante flechas en la figura 7-7, en la que la dirección de cada flecha indica qué temperaturas causan mayor activación. Para facilitar la comparación, la figura 7-7 también muestra las frecuencias de disparo de algunas fibras termosensibles en función de la temperatura. Obsérvese cómo los rangos de respuesta de las aferencias pueden solaparse con los de los canales sensibles al calor. Las fibras del frío, sin embargo, muestran disparos en un rango más amplio que el de cualquier canal TRP. Una posible explicación para esta discrepancia es que las células ganglionares de la raíz dorsal pueden expresar múltiples clases de TRP, lo que les permitiría responder en un rango más amplio de temperaturas fisiológicas.

Al igual que los transductores térmicos, las proteínas transductoras para la estimulación mecánica nociva no han sido definitivamente identificados en los humanos; sin embargo, por lo menos algunos son probablemente homólogos de proteínas identificadas en *Caenorhabditis elegans* que pertenecen a la familia **DEG/ENaC** (**degenerina/canales de Na^+ epiteliales**, en inglés). Se trata de canales del Na^+ que no están modulados por voltaje y que se bloquean con amilorida. El mecanismo exacto de transducción es desconocido; sin embargo, dos hipótesis son que el canal es sensible y está modulado por la tensión en la membrana celular y que el canal está unido intracelularmente al citoesqueleto y las fibras de la matriz extracelular y es sensible a la tensión a través de estas conexiones.

Como en el caso de los mecanorreceptores de umbral bajo para sensaciones táctiles inocuas, la activación de

A NIVEL CELULAR

Los miembros de la familia de proteínas TRP se identificaron por primera vez en *Drosophila*, y se encontró que eran parte del proceso de fototransducción en los fotorreceptores de *Drosophila*. Así, el nombre (TRP) hace referencia al hecho de que una mutación en el gen conduce a una respuesta despolarizante transitoria al estímulo luminoso en vez de a la respuesta sostenida normal. Basándose en la homología de secuencia, se han encontrado varios genes que codifican proteínas TRP en mamíferos (27 solamente en los humanos), que se dividen actualmente en siete subfamilias. Los canales TRP son permeables a cationes y tienen una estructura similar a los canales del potasio modulados por voltaje. Son homotetrámeros o heterotetrámeros. Cada subunidad tiene seis dominios transmembrana. Las proteínas TRP parecen tener gran variedad de funciones (p. ej., fototransducción, quimiotransducción y mecanotransducción) y se expresan en diversos tipos celulares. Los enumerados en la tabla 7-1 parecen actuar como sensores de temperatura, con sensibilidades térmicas diferentes que abarcan el rango de temperaturas fisiológicamente relevantes.

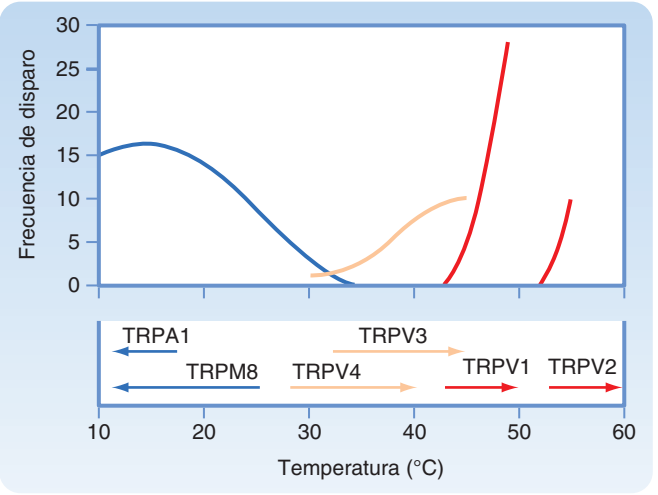


Figura 7-7. Dependencia de la temperatura de las frecuencias de disparo en diferentes aferencias termosensibles. Bajo las curvas de disparo se muestran los rangos sobre los que se activan los diferentes canales TRP. El sentido de incremento de la activación se indica en cada caso con una flecha. Obsérvese cómo en algunos casos el rango sobre el que una aferencia es activa se corresponde bien con el rango de activación de un único canal TRP, lo cual sugiere que la aferencia necesitaría expresar sólo un único tipo de canal. En otros casos, el rango de disparo de la aferencia sugiere que se necesitarían múltiples canales TRP en los que subyaciera la sensibilidad completa de la aferencia.

Tabla 7-1. Familia TRP de proteínas implicadas en transducción térmica

Proteína receptora	Umbral o rango de temperatura para la activación (°C)	Otras características
TRPV1	> 42	Activada por capsaicina
TRPV2	> 52	
TRPV3	34-38	Activada por alcanfor
TRPV4	27-34	
TRPM8	< 25	Activada por mentol
TRPA1	< 18	Activada por aceite de mostaza

Las cuatro letras en el nombre identifican la subfamilia y han sido según el primer miembro identificado de la subfamilia: V, vaniloide; M, melastatina; A, similar a la ankirina. Cada una de las proteínas enumeradas se expresa en por lo menos algunas células ganglionares de la raíz dorsal, aunque también se expresan en otros tipos celulares.

http://booksmedicos.org

las diferentes proteínas transductoras nociceptoras conduce a un potencial generador que produce el disparo de la aferencia, la cual transmite información al SNC. Adicionalmente, la activación de los nociceptores conduce además a la liberación local de varios compuestos químicos, incluyendo **taquicininas** (**sustancia P** [**SP**]) y la **proteína relacionada con el gen de la calcitonina** (CGRP, en inglés). Estas y otras sustancias liberadas desde las células dañadas causan inflamación neurogénica (edema y enrojecimiento de la piel circundante).

Además de causar una reacción local, estas sustancias pueden servir para activar los nociceptores insensibles o silenciados mencionados anteriormente, de modo que, por consiguiente, puedan responder a cualquier estímulo dañino subsiguiente. Se ha sugerido que bajo la sensibilización de los receptores silenciados subyace la *alodinia* (aparición de sensaciones dolorosas por estímulos que eran inocuos antes de una lesión) y la *hiperalgesia* (incremento en el nivel de sensación de dolor a estímulos ya dolorosos en sí mismos).

Sustancia gris de la médula espinal y núcleo trigémino

La porción central de los axones Aδ y C que transportan información de dolor y temperatura desde el cuerpo finaliza en el asta dorsal de la médula espinal. Las fibras Aδ alcanzan las láminas I, V y X de la sustancia gris, mientras que las fibras C finalizan en las láminas I y II. Los patrones diferentes de terminación de las fibras Aδ y C en la médula espinal sugieren que los mensajes que transportan al SNC se mantienen separados, y esto es consistente con nuestra capacidad de sentir dos tipos diferentes de dolor.

Los patrones de terminación de las aferencias primarias en la médula importante son además valiosos porque pueden ayudar a determinar las posibles interacciones que pueden tener fibras del dolor con otras aferencias y con sistemas de control descendente (v. más adelante). En este sentido, **la teoría del control de la puerta del dolor** se refiere al fenómeno de que estímulos inocuos, como frotar un área herida, pueden bloquear o reducir sensaciones dolorosas. Dicha estimulación activa las fibras de gran diámetro Aα y Aβ), y su actividad conduce a la liberación de GABA y otros neurotransmisores por interneuronas del asta dorsal. El GABA actúa entonces mediante mecanismos presinápticos y postsinápticos para eliminar la actividad de las células del tracto espinotalámico. Presinápticamente, el GABA activa receptores $GABA_A$ y $GABA_B$, que conducen a una despolarización parcial del terminal presináptico y al bloqueo de canales del Ca^{++}, respectivamente. Ambas acciones reducen la liberación de transmisor por los terminales aferentes y, por tanto, disminuye la excitación de las células del tracto (v. la sección sobre inhibición presináptica en el capítulo 6).

La información nociceptiva y termorreceptiva que se origina desde regiones de la cabeza se procesa de un modo similar a la del tronco y las extremidades. Las fibras aferentes primarias de los nociceptores y termorreceptores en la cabeza entran en el tronco encefálico a través del nervio trigémino (además, algunas entran a través de los nervios facial, glosofaríngeo y vago). Hay que destacar que la distribución trigeminal incluye el dolor dental y el de cabeza. Estas fibras descienden después a través del tronco encefálico hacia la médula espinal cervical superior a través del tracto espinal del nervio trigémino. Algunas fibras aferentes mecanorreceptoras también se unen al tracto espinal del nervio trigémino. Los axones del tracto espinal realizan sinapsis sobre neuronas de segundo orden en el núcleo espinal del nervio trigémino.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las personas ancianas son, a veces, susceptibles de sufrir una situación de dolor crónico conocido como **neuralgia trigeminal**. Las personas en esta situación experimentan episodios espontáneos de dolor intenso, a menudo lacerante, en la distribución de una o más ramas del nervio trigémino. Con frecuencia, el dolor se dispara por estimulación mecánica débil en la misma región. Un factor primordial que contribuye a esta situación dolorosa parece ser el daño mecánico sobre el ganglio trigémino por una arteria que afecta al ganglio. El desplazamiento quirúrgico de la arteria a menudo puede resolver la situación.

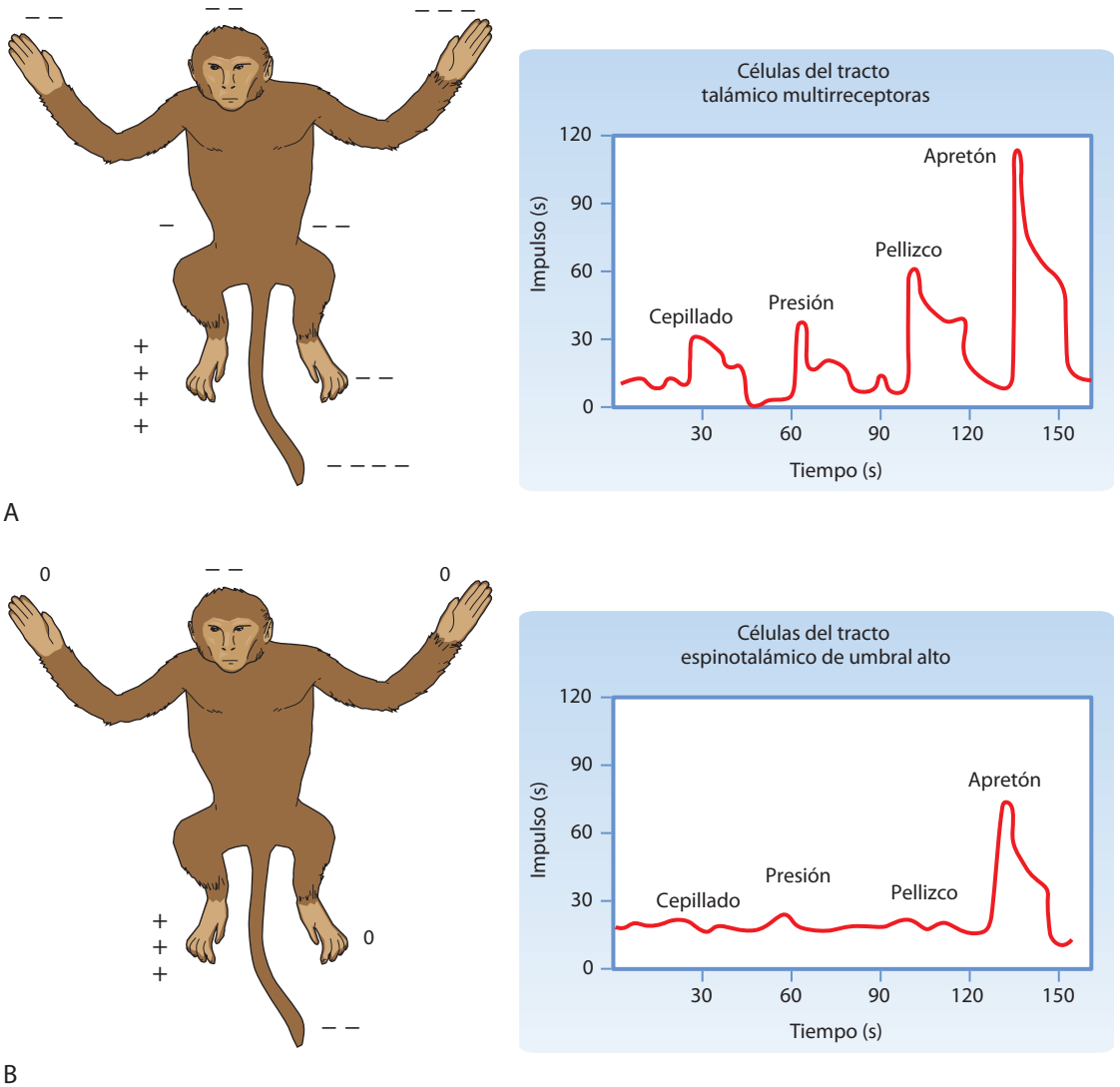
Vías centrales del dolor

Las vías centrales del dolor incluyen los tractos espinotalámico, espinorreticular y espinomesencefálico. El **tracto espinotalámico** es la vía sensorial más importante para las sensaciones térmicas y de dolor somático procedentes del cuerpo (fig. 7-1, *A*). Además, contribuye a la sensación táctil. El tracto espinotalámico se origina de neuronas de segundo orden localizadas en la médula espinal (principalmente, láminas I y de la IV a la VI). Los axones de estas células cruzan al lado opuesto de la médula en o cerca de su nivel de origen. Después, ascienden hacia el encéfalo por la parte ventral del funículo lateral y, a continuación, a través del tronco encefálico hacia el tálamo, donde finalizan sobre neuronas de tercer orden, como se describió anteriormente. Las células espinotalámicas que transportan dolor y temperatura alcanzan la porción correspondiente al VPI en el complejo ventroposterior (aunque algunas terminan también en el VPL), el núcleo posterior y los núcleos intralaminares del tálamo. Las señales nociceptivas se reenvían después hacia varias áreas corticales, incluyendo no sólo la corteza somatosensorial sino también áreas corticales que están implicadas en respuestas afectivas, como la circunvolución cingular y la ínsula, que tienen funciones del sistema límbico (v. fig. 7-5).

La mayoría de células del tracto espinotalámico recibe entradas excitadoras de nociceptores de la piel, pero muchas pueden además ser excitadas por estimulación nociva del músculo, articulaciones o vísceras. Unas pocas sólo reciben entradas desde las vísceras. Los estímulos cutáneos efectivos incluyen estímulos nocivos mecánicos, térmicos (calor o frío) y químicos. Así, diferentes células del tracto espinotalámico responden de modo apropiado para la señalización de eventos nocivos mecánicos o térmicos.

Algunas células nociceptivas del tracto espinotalámico reciben entradas excitadoras convergentes desde diferentes clases de receptores sensoriales cutáneos. Por ejemplo, una neurona espinotalámica determinada puede ser activada débilmente por estímulos táctiles, pero más intensamente por estímulos nocivos (fig. 7-8). Estas neuronas se denominan células de rango dinámico am-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 7-8.** **A**, Respuestas de una célula del tracto espinotalámico multirreceptiva o de rango dinámico amplio. **B**, Respuestas de una célula del tracto espinotalámico de umbral alto. Las figuras indican los campos receptores excitadores (signos más) e inhibidores (signos menos). Los gráficos muestran las respuestas a intensidades graduadas de estimulación mecánica. El estímulo de cepillado consiste en un cepillo de pelo de camello que se pasa repetidamente a través del campo receptor. La presión se aplica mediante la aplicación de un clip arterial sobre la piel. Éste es un estímulo ligeramente doloroso para un humano. El pellizco se consigue aplicando un clip arterial fuerte a la piel, y es claramente doloroso. Se aplicó un apretón comprimiendo un pliegue de piel con un fórceps, y ello es perjudicial para la piel.

plio, debido a que se activan con estímulos con un amplio rango de intensidades. Las neuronas de rango dinámico amplio señalizan principalmente acontecimientos nocivos; las respuestas débiles a estímulos táctiles parecen ser ignoradas por los centros superiores. Sin embargo, en ciertas condiciones patológicas, estas neuronas pueden ser suficientemente activadas por estímulos táctiles como para evocar una sensación de dolor, posiblemente como resultado de la actividad en aferencias sensibilizadas que estaban silenciadas previamente. Esto explicaría algunos estados de dolor en los que la activación de mecanorreceptores causa dolor (alodinia mecánica). Otras células del tracto espinotalámico son activadas solamente por estímulos nocivos. Dichas neuronas a menudo se denominan células de umbral alto o nociceptivas específicas (fig. 7-8, *B*).

Como las células que señalizan las entradas viscerales también transportan clásicamente información desde receptores cutáneos, el encéfalo puede confundir el origen del dolor. Este fenómeno se conoce como **dolor referido**. Un ejemplo característico es cuando el músculo cardíaco se encuentra isquémico y se siente el dolor en la pared del pecho y el brazo izquierdo.

Los neurotransmisores liberados por las **aferencias nociceptivas** que activan las células del tracto espinotalámico incluyen el aminoácido excitador glutamato y algún péptido, como SP, CGRP, y polipéptido intestinal vasoactivo (VIP). El glutamato parece actuar como un transmisor rápido a través de su acción sobre receptores de aminoácidos excitadores no-NMDA. Sin embargo, con estimulación repetitiva, el glutamato también puede actuar a través de receptores NMDA. Los péptidos

http://booksmedicos.org

parecen actuar como neuromoduladores. Por ejemplo, a través de la acción combinada con un aminoácido excitador como el glutamato, la SP puede producir un incremento a largo plazo en las respuestas de las células del tracto espinotalámico; esta sensibilidad facilitada se denomina desensibilización central. CGRP parece incrementar la liberación de SP y prolongar su acción mediante la inhibición de su degradación enzimática.

Las **células del tracto espinotalámico** a menudo poseen campos receptores inhibidores. La inhibición puede producirse por estímulos mecánicos débiles, pero generalmente los estímulos inhibidores más efectivos son los nocivos. Los campos receptores inhibidores nociceptivos pueden ser muy grandes, y pueden incluir la mayoría del cuerpo y el rostro (fig. 7-8, *A*). Dichos campos receptores pueden ser los responsables de la posibilidad de diferentes manipulaciones físicas, incluyendo la estimulación transcutánea eléctrica de nervios y la acupuntura, para suprimir el dolor. Los neurotransmisores que pueden inhibir las células del tracto espinotalámico incluyen los aminoácidos inhibidores GABA y glicina, así como monoaminas y los péptidos opioides endógenos.

Las neuronas del **tracto espinorreticular** con frecuencia tienen campos receptores grandes, a veces bilaterales, y los estímulos efectivos son los nocivos. Estas neuronas del asta dorsal alcanzan múltiples regiones en la formación reticular raquídea y pontina. La formación reticular, que se proyecta hacia el complejo intralaminar del tálamo y después a amplias áreas de la corteza cerebral, está implicada en mecanismos de atención y despertar (v. capítulo 10). La formación reticular, además, da lugar a proyecciones reticuloespinales descendentes que contribuyen a los sistemas descendentes que controlan la transmisión del dolor.

Muchas células del **tracto espinomesencefálico** responden a estímulos nocivos, y sus campos receptores pueden ser pequeños o grandes. Las terminaciones de este tracto se encuentran en varios núcleos del mesencéfalo, incluyendo la sustancia gris periacueductal. Por ejemplo, la estimulación en la sustancia gris periacueductal puede provocar vocalización y comportamiento de evitación del estímulo nocivo. La información procedente del mesencéfalo hace relevo no solamente en el tálamo sino también en la amígdala, una parte del sistema límbico. Esto proporciona una de las diferentes vías por las que los estímulos nocivos pueden disparar respuestas emocionales.

La información de dolor y temperatura que se origina desde el rostro y la cabeza es transportada a lo largo de vías centrales ascendentes análogas, como lo hace la del mismo tipo procedente del cuerpo. Las neuronas en el núcleo trigeminal espinal transmiten información de dolor y temperatura hacia núcleos específicos (VPM, VPI) del tálamo contralateral a través del tracto trigeminotalámico ventral, que discurre en íntima asociación con el lemnisco medial. El núcleo espinal, además, proyecta hacia el complejo intralaminar y otros núcleos talámicos de un modo similar al tracto espinotalámico. Los núcleos talámicos, por su parte, proyectan hacia la corteza cerebral somatosensorial para la discriminación sensorial del dolor y la temperatura, y hacia otras regiones corticales responsables de las respuestas motivacionales-afectivas.

Efectos de la interrupción del tracto espinotalámico y de las lesiones del tálamo en la sensación somatosensorial

Cuando el tracto espinotalámico y las vías acompañantes de la médula espinal ventral se interrumpen, se pierden los componentes tanto discriminadores-sensitivos como motivacionales-afectivos del dolor en el lado contralateral del cuerpo. Esto resulta en el desarrollo motivado del procedimiento quirúrgico conocido como cordotomía anterolateral, que se ha empleado para tratar el dolor en muchos pacientes, especialmente en los que sufren cáncer. Esta intervención se utiliza actualmente con poca frecuencia debido a los avances en la terapia farmacológica y debido a que el dolor, a menudo, regresa meses o años tras una cordotomía inicialmente satisfactoria. El regreso del dolor puede reflejar una extensión de la enfermedad o el desarrollo de un estado de dolor central. Adicionalmente a la pérdida de la sensación de dolor, la cordotomía anterolateral produce pérdida de la sensación de frío y calor en el lado contralateral del cuerpo. El examen cuidadoso puede revelar también un mínimo déficit táctil, pero las vías sensoriales intactas de la parte dorsal de la médula espinal proporcionan información táctil suficiente para que cualquier pérdida causada por la interrupción del tracto espinotalámico sea insignificante.

La destrucción de los núcleos VPL o VPM disminuye la sensibilidad en el lado contralateral del cuerpo o del rostro. Las cualidades sensoriales que se pierden reflejan las que son transmitidas principalmente por la vía de la columna dorsal-lemnisco medial y su equivalente trigeminal. El componente sensorial-discriminatorio de la sensación dolorosa también se pierde. Sin embargo, el componente motivacional-afectivo del dolor aún está presente si el tálamo medial está intacto. Presumiblemente, el dolor persiste debido a las proyecciones espinotalámicas y espinorreticulotalámicas hacia esta parte del tálamo. En algunos individuos, una lesión del tálamo somatosensorial da como resultado un estado de dolor central conocido como dolor talámico. Sin embargo, un dolor indistinguible del dolor talámico también puede producirse por lesiones en el tronco encefálico o en la corteza.

Dolor neuropático

El dolor a veces aparece en ausencia de estimulación de los nociceptores. Este tipo de dolor es más probable que aparezca tras la lesión de los nervios periféricos o de partes del SNC que están implicadas en la transmisión de la información nociceptiva. El dolor causado por lesión de las estructuras neurales se denomina dolor neuropático. Los estados de dolor neuropático incluyen el dolor neuropático periférico, que puede seguir a la lesión de un nervio periférico, y el dolor neuropático central, que a veces aparece tras la lesión de estructuras del SNC.

Son ejemplos de dolor secundario a la lesión de un nervio periférico la causalgia y el dolor de la extremidad fantasma. La causalgia puede desarrollarse tras una lesión traumática de un nervio periférico. A pesar de que el dolor evocado se reduce, puede desarrollarse un dolor importante en el área inervada por el nervio lesionado. Este dolor puede ser muy difícil de tratar, incluso con fármacos analgésicos fuertes. El dolor está

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

causado en parte por la actividad espontánea que se desarrolla en las células ganglionares de la raíz dorsal; esta actividad puede atribuirse a la regulación al alza de los canales del sodio. En algunos casos, el dolor parece mantenerse por la actividad neural simpática, ya que el bloqueo de un nervio simpático puede aliviar el dolor. La implicación simpática puede relacionarse con el brote de axones posganglionares dañados dentro de los ganglios de la raíz dorsal, y puede ir acompañado de la regulación al alza de adrenorreceptores en las neuronas aferentes primarias. El dolor de la extremidad fantasma sigue a la amputación traumática en algunos individuos. Este dolor, claramente, no está causado por la activación de nociceptores en el área en la que se siente el dolor, puesto que estos receptores nunca más estarán presentes.

Las lesiones en el tálamo o a otros niveles de la vía espinotalamicocortical pueden causar dolor central, que es un dolor espontáneo intenso. Sin embargo, la interrupción de la vía nociceptiva por la misma lesión puede simultáneamente prevenir o reducir el dolor provocado por la estimulación periférica. El mecanismo de dicho dolor inducido por traumatismo causado por daño neuronal es pobremente conocido. El dolor parece depender de cambios en la actividad y propiedades de respuesta de neuronas más alejadas del sistema nociceptivo.

CONTROL CENTRÍFUGO DE LA SENSACIÓN SOMÁTICA

La experiencia sensorial no es solamente la detección pasiva de acontecimientos del medio. Por el contrario, muy a menudo depende de la exploración del medio. Las indicaciones táctiles se buscan moviendo la mano sobre una superficie. Las indicaciones visuales aparecen tras examinar dianas con los ojos. Por tanto, la información sensorial es a menudo recibida como resultado de la actividad del sistema motor. Además, la transmisión en las vías hacia los centros sensoriales del encéfalo está regulada por los sistemas descendentes de control. Estos sistemas permiten al encéfalo controlar sus entradas mediante el filtrado de los mensajes sensoriales novedosos. La información importante puede ser atendida y la información no importante puede ser ignorada.

Las vías somatosensoriales táctil y propioceptiva están reguladas por vías descendentes que se originan en la región S-I y en regiones motoras de la corteza cerebral. Por ejemplo, las proyecciones corticobulbares hacia los núcleos de la columna dorsal ayudan a controlar la entrada sensorial que se transmite por la vía de la columna dorsal-lemnisco medial.

De especial interés es el sistema de control descendente que regula la transmisión de la información nociceptiva. Este sistema presumiblemente suprime el dolor excesivo bajo ciertas circunstancias. Por ejemplo, es bien sabido que los soldados en el campo de batalla, las víctimas de accidente, y los atletas en competición a menudo sienten poco o ningún dolor en el momento de producirse una herida o romperse un hueso. En un momento posterior, puede desarrollarse el dolor y hacerse intenso. Aunque el sistema regulador descendente que controla el dolor es parte de un sistema de control centrífugo más general que modula todos los tipos de sensaciones, el sistema de control del dolor es tan importante médicamente que se distingue como un sistema especial denominado **sistema analgésico endógeno**.

Algunos centros en el tronco encefálico y vías descendentes desde ellos contribuyen al sistema analgésico endógeno. Por ejemplo, la estimulación en la sustancia gris periacueductal mesencefálica, el locus coeruleus o los núcleos raquídeos del rafe inhiben las neuronas nociceptivas a nivel de la médula espinal y del tronco encefálico, incluyendo las células de los tractos espinotalámico y trigeminotalámico (fig. 7-9, *A*). Otras vías inhibidoras se originan en la corteza sensoriomotora, el hipotálamo y la formación reticular.

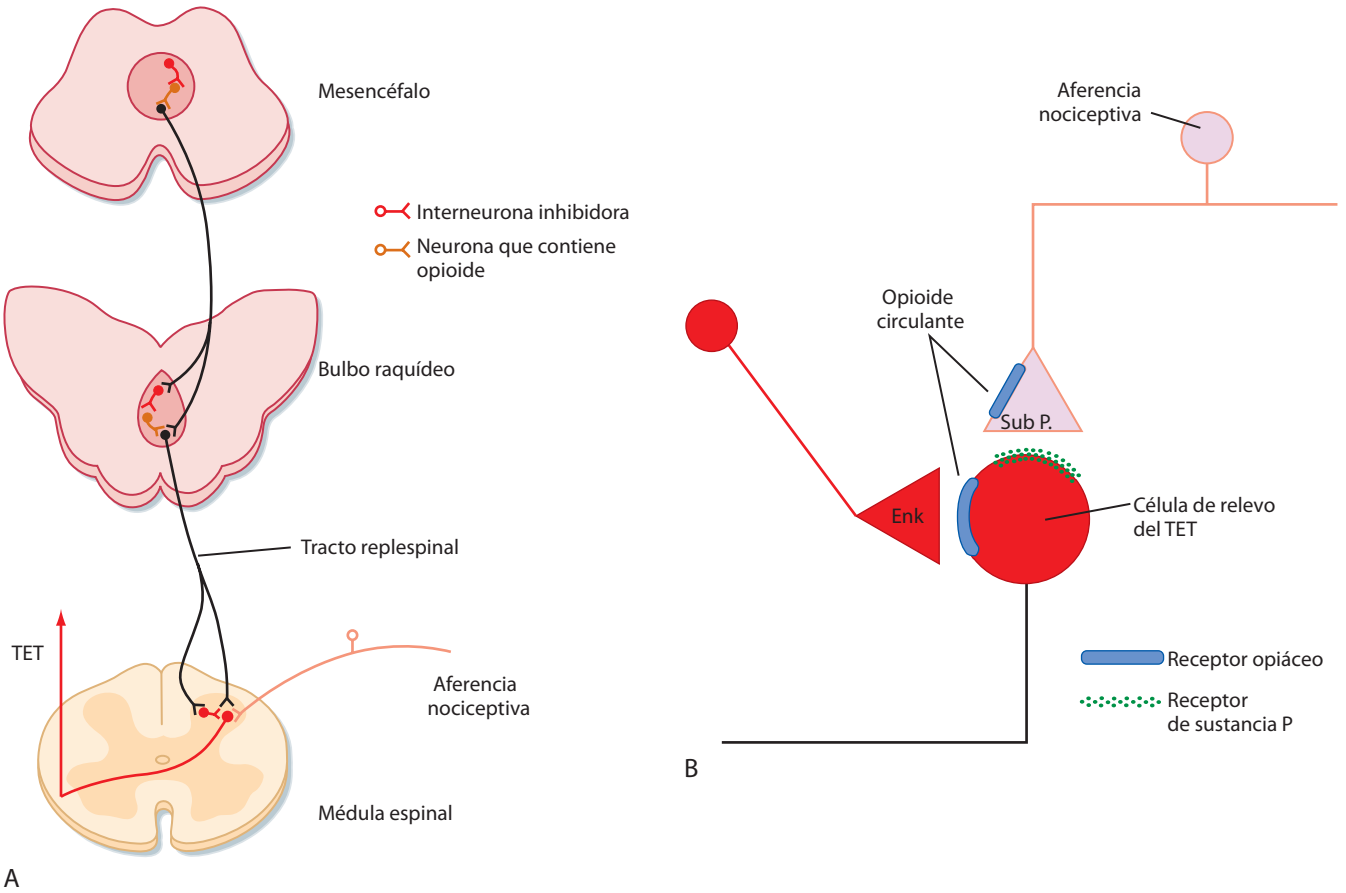
El sistema analgésico endógeno puede subdividirse en dos componentes: un componente emplea péptidos **opioides** endógenos como neurotransmisores, y el otro no. Los opioides endógenos son neuropéptidos que activan uno de entre diferentes tipos de receptores opioides. Entre los opioides endógenos se incluyen la encefalina, la dinorfina y la β-endorfina. La analgesia opioide generalmente puede prevenirse o revertirse por el antagonista narcótico naloxona. Por tanto, la naloxona se utiliza con frecuencia para determinar si la analgesia está mediada por un mecanismo opioide.

El sistema de analgesia endógeno mediado por opioides puede activarse por la administración exógena de morfina u otros fármacos opioides. Por tanto, uno de los tratamientos médicos más antiguos para el dolor depende de la activación de un sistema de control sensorial. Clásicamente, los opioides inhiben la actividad neural en las vías nociceptivas. Se han propuesto dos lugares de acción para la inhibición opioide: persináptico y postsináptico (fig. 7-9, *B*). Se piensa que la acción presináptica de los opioides en los terminales aferentes nociceptivos previene la liberación de neurotransmisores excitadores como la SP. La acción postsináptica de los opioides produce un potencial postsináptico inhibidor. ¿Cómo puede un neurotransmisor inhibidor activar las vías descendentes? Una hipótesis apunta que el sistema analgésico descendente se encuentra bajo un control inhibidor tónico por interneuronas inhibidoras tanto en el mesencéfalo como en el bulbo raquídeo. La acción de los opioides podría inhibir las interneuronas inhibidoras y, por tanto, desinhibir las vías analgésicas descendentes.

Algunas vías analgésicas endógenas actúan mediante neurotransmisores distintos a los opioides y, por tanto, no resultan afectadas por la naloxona. Un modo de reclutar una vía analgésica no opioide es a través de ciertas formas de estrés. La analgesia así producida es una forma de analgesia inducida por estrés.

Muchas neuronas en los núcleos del rafe emplean serotonina como neurotransmisor. La serotonina puede inhibir las neuronas nociceptivas y, presumiblemente, desempeña un papel importante en el sistema analgésico endógeno. Otras neuronas del tronco encefálico liberan catecolaminas, como la norepinefrina y la epinefrina, en la médula espinal. Estas catecolaminas también inhiben las neuronas nociceptivas; por tanto, las neuronas catecolaminérgicas pueden contribuir al sistema analgésico endógeno. Además, estos neurotransmisores monoamínicos interactúan con los opioides endógenos. Sin duda, muchas otras sustancias están implicadas en el sistema analgésico. Adicionalmente, existe evidencia de

http://booksmedicos.org



● Figura 7-9. **A**, Algunas de las neuronas que se supone que intervienen en el sistema analgésico endógeno. Las neuronas en la sustancia gris periacueductal del mensencéfalo activan el tracto rafe-espinal que, por su parte, inhibe las neuronas nociceptivas espinales, como las del tracto espinotalámico (TET). Las interneuronas que contienen sustancias opioides están implicadas en el sistema en cada nivel. **B**, Lugares posibles presinápticos y postsinápticos de acción de la encefalina (Enk). La acción presináptica podría prevenir la liberación de sustancia P (Sub P.) desde los nociceptores. (Redibujado de Henry JL. En Porter R, O'Connor M [eds]: Simposio de la Fundación Ciba 91. Londres, Pitman, 1982.)

la existencia de antagonistas opioides endógenos que pueden prevenir la analgesia opioide.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Las neuronas sensoriales tienen cuerpos celulares en los ganglios de los nervios sensoriales: ganglios de la raíz dorsal para las neuronas que inervan el cuerpo y ganglios de los nervios craneales para las neuronas que inervan el rostro, cavidades oral y nasal, y duramadre, exceptuando las neuronas propioceptivas, que se encuentran en el núcleo mesencefálico del trigémino. Conectan periféricamente con un receptor sensorial, y centralmente con neuronas de segundo orden en la médula espinal o el tronco encefálico.
2. La piel contiene mecanorreceptores de umbral bajo, termorreceptores y nociceptores. Músculos, articulaciones y vísceras poseen mecanorreceptores y nociceptores. Los mecanorreceptores de umbral bajo pueden ser de adaptación rápida o lenta. Los termorreceptores incluyen receptores para frío y calor. Los nociceptores Aδ y C detectan estímulos nocivos mecánicos, térmicos y químicos, y pueden sensibilizarse por la liberación de sustancias químicas desde las células dañadas. La liberación periférica de sustancias, como péptidos, desde los propios nociceptores puede contribuir a la inflamación.
3. Las fibras aferentes primarias grandes entran en el funículo dorsal a través de la parte medial de la raíz dorsal; sus colaterales realizan sinapsis en la parte interna del asta dorsal, zona intermedia y asta ventral. Las fibras aferentes primarias pequeñas entran en el fascículo dorsolateral a través de la parte lateral de la raíz dorsal: sus colaterales realizan sinapsis en el asta dorsal.
4. Las ramas ascendentes de las fibras aferentes primarias grandes realizan sinapsis sobre neuronas de segundo orden en los núcleos de la columna dorsal. Estas neuronas de segundo orden proyectan por el lemnisco medial hacia el tálamo contralateral y realizan sinapsis sobre neuronas de tercer orden del núcleo VPL. La vía trigeminal equivalente tiene estaciones de relevo en el núcleo sensorial principal y el núcleo VPM contralateral.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

5. Las vías de la médula espinal dorsal señalizan las sensaciones de aleteo-vibración, tacto-presión, y propiocepción. Además, contribuyen a la sensación visceral, incluyendo el dolor visceral.
6. El tracto espinotalámico incluye neuronas nociceptivas, termorreceptivas y táctiles; sus células de origen se encuentran mayoritariamente en el asta dorsal, y sus axones se decusan, ascienden por el funículo ventrolateral y realizan sinapsis en los núcleos VPL, VPI, posterior e intralaminares del tálamo. La vía trigeminal equivalente toma el relevo en el núcleo trigeminal espinal y proyecta hacia los núcleos VPM e intralaminares.
7. El relevo espinotalámico en los núcleos VPL y VPI colabora en los aspectos sensoriales-discriminatorios del dolor. Las vías nociceptivas paralelas en el funículo ventrolateral son los tractos espinorreticular y espinomesencefálico; estos tractos y la proyección espinotalámica hacia el tálamo medial contribuyen a los aspectos motivacionales-afectivos del dolor.
8. El dolor referido se explica por la entrada convergente hacia las células del tracto espinotalámico desde la pared del cuerpo y desde las vísceras.
9. Los núcleos VPL y VPM están organizados somatotópicamente, y contienen circuitos inhibidores. Estos núcleos contienen múltiples mapas somatotópicos, uno para cada submodalidad somatosensorial. La corteza somatosensorial incluye las regiones S-I y S-II; estas regiones también están organizadas somatotópicamente.
10. La corteza S-I contiene columnas de neuronas con campos receptores y propiedades de respuesta similares. Algunas neuronas de S-I están implicadas en la extracción de características.
11. La transmisión en las vías somatosensoriales está regulada por sistemas de control descendente. El sistema analgésico endógeno regula la transmisión nociceptiva, y emplea transmisores como los péptidos opioides endógenos, norepinefrina, y serotonina.

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 8

Los sentidos especiales

La evolución de los vertebrados muestra una tendencia denominada **cefalización** en la que órganos sensoriales especiales se desarrollan en la cabeza de los animales, en paralelo con el desarrollo correspondiente del encéfalo. Estos sistemas sensoriales especiales, que incluyen los sistemas visual, auditivo, vestibular, olfatorio y gustativo, detectan y analizan la luz, el sonido y las señales químicas en el ambiente, además de indicar la posición y el movimiento de la cabeza. Los estímulos detectados y transducidos por estos sistemas son más familiares para nosotros cuando nos proporcionan un conocimiento consciente de nuestro ambiente, pero son igualmente importantes como entradas sensoriales para el comportamiento reflexivo y subconsciente.

EL SISTEMA VISUAL

La visión es uno de los sentidos especiales más importantes en los seres humanos y, junto con la audición, es la base para la mayor parte de la comunicación humana. El sistema visual detecta e interpreta ondas electromagnéticas de una longitud de onda entre 400 y 750 nm, lo que constituye la **luz visible**.

El ojo puede distinguir dos aspectos de la luz: su **brillo** (o luminosidad) y su **longitud de onda** (o color). La luz penetra en el ojo y afecta a los **fotorreceptores** en un epitelio sensorial especializado, la **retina**. Los fotorreceptores incluyen conos y bastones. Los **bastones** tienen sensibilidad alta para la detección de intensidades bajas de luz, pero no proporcionan imágenes visuales bien definidas ni contribuyen a la visión cromática. Los bastones actúan mejor bajo condiciones de luminosidad baja (**visión escotópica**). Los **conos**, por el contrario, no son tan sensibles a la luz como los bastones y, por tanto, actúan mejor bajo condiciones de luz diurna (**visión fotópica**). Los conos son responsables de la agudeza visual alta y de la visión cromática.

El procesamiento de la información dentro de la retina lo llevan a cabo **interneuronas retinianas**, y las señales de salida son transportadas hacia el encéfalo por los axones de las **células ganglionares retinianas**. Los axones viajan por los **nervios ópticos**; existe una decusación parcial en el quiasma óptico que produce que la entrada total procedente de un lado del campo visual sea dirigida al lado contrario del encéfalo. Posteriormente, al **quiasma óptico**, los axones de las células ganglionares retinianas atraviesan los **tractos ópticos** y realizan sinapsis en núcleos encefálicos. La vía visual principal en los seres humanos continúa en el **núcleo geniculado lateral (NGL)** del tálamo. Este núcleo proyecta a través de la radiación visual hacia la corteza visual. Otras vías visuales proyectan hacia el **colículo superior**, **pretectum** e **hipotálamo**, y estas estructuras participan en la orientación de los ojos, el control del tamaño de la pupila y los ritmos circadianos, respectivamente.

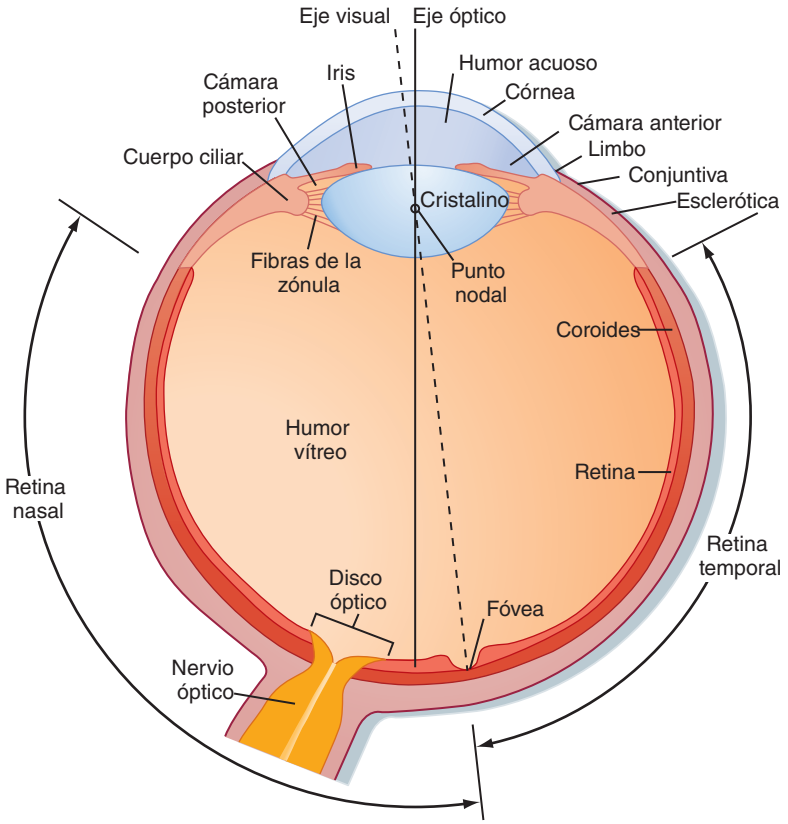
Estructura del ojo

La pared del ojo está constituida por tres capas concéntricas (fig. 8-1). La capa externa, o cubierta fibrosa, incluye la **córnea** transparente, con su epitelio (la **conjuntiva**), y la **esclerótica,** opaca. La capa media, o cubierta vascular, incluye el iris y la coroides. El **iris** contiene fibras musculares lisas orientadas tanto radial como circularmente, que constituyen los músculos dilatador y esfínter. La **coroides** es rica en vasos sanguíneos que nutren las capas externas de la retina y, además, contiene pigmento. La capa más interna del ojo es la retina, que deriva embriológicamente del diencéfalo y es, por tanto, parte del sistema nervioso central (SNC). La parte funcional de la retina recubre por completo la porción posterior del ojo, excepto en la cabeza del nervio óptico o **disco óptico**, lugar por el que los axones del nervio óptico salen de la retina. Debido a que no existen receptores en esta localización, a menudo se hace referencia a él como el «punto ciego» anatómico (v. fig. 8-1).

Algunas de las funciones de los ojos se encuentran bajo control muscular. Los músculos extraoculares adheridos externamente dirigen los ojos hacia una diana visual apropiada (v. capítulo 9). Estos músculos están inervados por los nervios **oculomotor (nervio craneal [NC] III), troclear (NC IV)** y **abducens (NC VI)**. También se encuentran diversos músculos en el interior del ojo (músculos intraoculares). Los **músculos del cuerpo ciliar** controlan la forma del cristalino y, por tanto, el enfoque de las imágenes sobre la retina. Los músculos **dilatador** y **esfínter pupilares** permiten al iris controlar la cantidad de luz que entra en el ojo, de modo similar al diafragma de una cámara fotográfica. El dilatador es activado por el sistema nervioso simpático, mientras que los músculos esfínter y ciliar están controlados por el sistema nervioso parasimpático (a través del nervio oculomotor) (v. capítulo 11).

La luz entra en el ojo a través de la córnea y pasa a través de una serie de fluidos y estructuras transparentes que, en conjunto, se denominan **medios dióptricos**. Estos fluidos y estructuras son la córnea, el humor acuoso, el cristalino y el humor vítreo. El humor acuoso, situado en las **cámaras anterior** y **posterior**, y el humor vítreo, en el espacio detrás de la lente, respectivamente, ayudan a mantener la forma del ojo. El **humor acuoso** es secretado por el epitelio del **cuerpo ciliar** al interior de la cámara posterior del ojo. Después, circula a través de la pupila al interior de la cámara anterior, donde se drena hacia el sistema venoso por el **canal de Schlemm**. La presión del humor acuoso, que

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 8-1.** Vista de una sección horizontal del ojo derecho. (Redibujado de Wall GL: The Vertebrate Eye and Its Adaptive Radiation. Bloomfield Hills, MI, Cranbrook Institute of Science, 1942.)

APLICACIÓN CLÍNICA

Si el humor acuoso no se absorbe adecuadamente, se incrementa la presión intraocular, condición denominada **glaucoma**. Un incremento de la presión intraocular puede causar ceguera al impedir el flujo sanguíneo a la retina. Adicionalmente, el nublado u objetos flotantes (flotadores o «moscas volantes») en el humor vítreo pueden interrumpir el paso de la luz hacia la retina y distorsionar la visión clara.

habitualmente es inferior a 22 mmHg, determina la presión intraocular. El **humor vítreo** es un gel compuesto por fluido extracelular que contiene colágeno y ácido hialurónico; sin embarg o, a diferencia del humor acuoso, se renueva muy lentamente.

Normalmente, la luz procedente de una diana visual es enfocada de modo preciso en la retina por la córnea y el cristalino, que desvían o refractan la luz. La córnea es el elemento refractivo principal del ojo, con un poder de refracción de 43 dioptrías* (D). Sin embargo, a diferencia de la córnea, el cristalino puede cambiar de forma y variar su poder de refracción entre 13 y 26 D. Por tanto, el cristalino es responsable del ajuste del enfoque óptico del ojo. Los **ligamentos suspensorios** (o **fibras de la zónula**), que se unen a la pared del ojo en el cuerpo ciliar (v. fig. 8-1), sujetan el cristalino en su lugar. Cuando los músculos del cuerpo ciliar están relajados, la tensión ejercida por los ligamentos suspensorios aplana el cristalino. Cuando se contraen los músculos ciliares, la tensión en los ligamentos suspensorios se reduce; este proceso permite que la parte elástica del cristalino tome una forma más esférica. Los músculos ciliares se activan por el sistema nervioso parasimpático (a través del nervio oculomotor).

De este modo, el cristalino permite enfocar el ojo (acomodarse) a objetos lejanos o cercanos. Por ejemplo, cuando la luz procedente de una diana visual lejana entra en un ojo normal (con el músculo ciliar relajado), la diana está enfocada sobre la retina. Sin embargo, si el ojo se dirige a una diana visual cercana, la luz es enfocada inicialmente detrás de la retina (es decir, la imagen en la retina está borrosa) hasta que se produce la acomodación. El músculo ciliar se contrae y las fibras de la zónula se relajan, la imagen se hace nítida cuando se incrementa la convexidad del cristalino como resultado de estos cambios musculares.

Aunque el eje óptico del ojo humano pasa a través del punto nodal del cristalino y alcanza la retina en un punto entre la fóvea y el disco óptico (v. fig. 8-1), el ojo es dirigido por el sistema oculomotor hacia un punto, denominado **punto de fijación**, sobre la diana visual. La luz procedente del punto de fijación pasa a lo largo del eje óptico, a través del punto nodal, y es enfocada sobre la **fóvea**. La luz restante procedente de la diana visual cae sobre la retina que rodea la fóvea. El enfoque apropiado de la luz sobre la retina depende no sólo del cristalino sino también del iris, que también ajusta la cantidad de luz que puede entrar en el ojo. A este respecto, el iris actúa como el diafragma en una cámara, que, además,

*Una dioptría describe el poder de refracción de una lente y equivale al recíproco de la distancia focal de la lente en metros.

http://booksmedicos.org

controla la profundidad de campo de la imagen y la cantidad de aberración esférica producida por el cristalino. Cuando la pupila está contraída, se incrementa la profundidad de campo, y la luz es dirigida hacia la parte central del cristalino, donde la aberración esférica es mínima. La contracción pupilar sucede de modo reflejo cuando el ojo se acomoda para la visión de cerca o se adapta a la luz brillante, o en ambas situaciones. Por tanto, cuando una persona lee o hace otro trabajo visual preciso, la calidad de la imagen se mejora con una iluminación adecuada.

APLICACIÓN CLÍNICA

A medida que un individuo envejece, la elasticidad del cristalino disminuye gradualmente. Como resultado, la acomodación del cristalino para la visión de cerca se hace progresivamente menos efectiva, condición denominada **presbicia**. Una persona joven puede cambiar el poder del cristalino hasta las 14 D. Sin embargo, cuando una persona alcanza los 40 años de edad, la capacidad de acomodación se reduce a la mitad, y después de los 50 años decrece hasta 2 D o menos. La presbicia puede corregirse con lentes convexas.

Los defectos de enfoque están causados por una discrepancia entre el tamaño del ojo y el poder refractivo de los medios dióptricos. Por ejemplo, en la **miopía**, las imágenes de los objetos lejanos se enfocan delante de la retina. Las lentes cóncavas corrigen este problema. Por el contrario, en la **hipermetropía**, las imágenes de los objetos lejanos se enfocan detrás de la retina; este problema puede corregirse con lentes convexas. En el **astigmatismo**, existe asimetría en los radios de curvatura de diferentes meridianos de la córnea o del cristalino (o a veces de la retina). El astigmatismo con frecuencia se puede corregir con lentes que posean radios de curvatura ajustados apropiadamente.

Retina

Capas de la retina

Las 10 capas de la retina se muestran en la figura 8-2. La retina comienza con el **epitelio pigmentario** (capa 1), que está justo por dentro de la coroides. Las células pigmentarias tienen prolongaciones en forma de tentáculos que se extienden hacia la **capa de fotorreceptores** (capa 2) y rodean los segmentos externos de los bastones y conos. Estas prolongaciones previenen la difusión transversal de la luz entre los fotorreceptores. Adicionalmente, tienen una función mecánica en el mantenimiento del contacto entre las capas 1 y 2, de manera que el epitelio pigmentario puede: *a)* proporcionar nutrientes y retirar desechos desde los fotorreceptores; *b)* fagocitar los extremos de los segmentos externos de los bastones, que se están renovando continuamente, y *c)* reconvertir el fotopigmento metabolizado en una forma que pueda ser reutilizada tras ser transportada de vuelta a los fotorreceptores.

Los rayos luminosos que se originan desde diferentes partes de la diana visual establecen un mapa sobre la colección de fotorreceptores de la capa 2 en una organización punto por punto. Las células gliales retinianas, conocidas como **células de Müller**, desempeñan un pa-

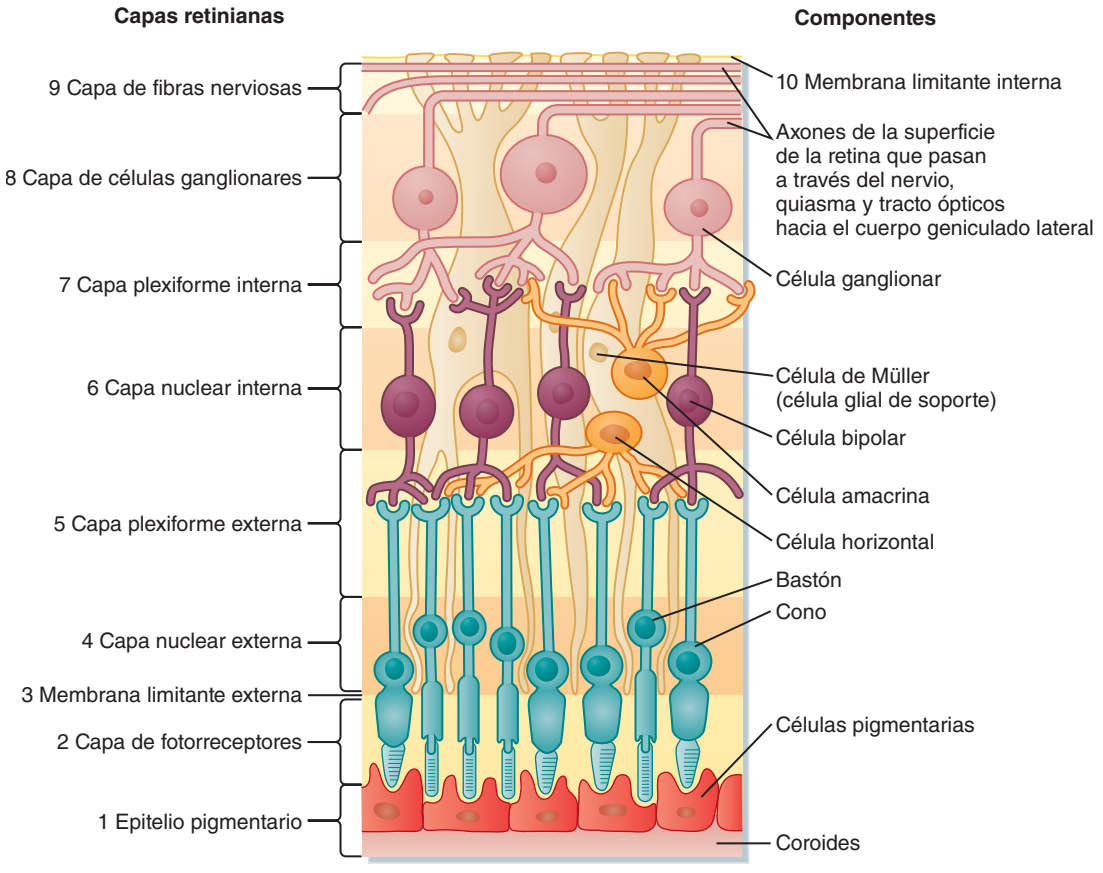


Figura 8-2. Capas de la retina. La luz incidente sobre la retina llega por la parte superior de la figura y pasa a través de todas las capas superficiales para alcanzar los fotorreceptores, bastones y conos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

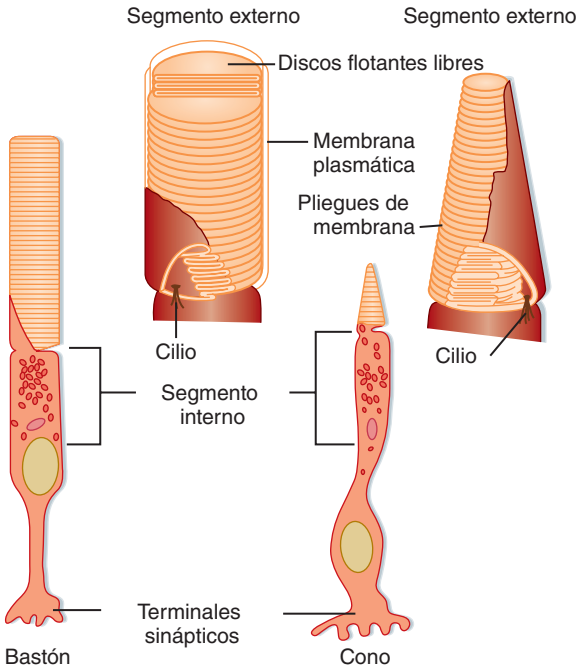
La unión entre las capas 1 y 2 de la retina en los adultos representa la superficie de contacto entre las paredes anterior y posterior de la copa óptica embrionaria durante el desarrollo, y es estructuralmente débil. El desprendimiento de retina es la separación en esta superficie, y puede causar pérdida de visión debido al desplazamiento de la retina del plano focal del ojo. Además puede provocar la muerte de células fotorreceptoras, que se mantienen por el aporte sanguíneo de la coroides (la capa de fotorreceptores en sí misma es vascular). El deterioro del epitelio pigmentario puede, además, provocar degeneración macular, una pérdida crítica de la visión cromática y central de alta agudeza sin afectar la visión periférica.

pel importante en el mantenimiento de la geometría interna de la retina. Las células de Müller están orientadas radialmente, paralelas al paso de la luz a través de la retina. Los extremos externos de las células de Müller forman uniones estrechas con los segmentos internos de los fotorreceptores. Las numerosas conexiones establecidas entre las células de Müller y los segmentos internos tienen la apariencia de una capa continua, la **membrana limitante externa** (capa 3 de la retina).

Por dentro de la membrana limitante externa se encuentra una capa de núcleos denominada **capa nuclear externa** (capa 4 de la retina), que contiene los cuerpos celulares y núcleos de los bastones y conos. La siguiente capa de la retina (capa 5) se denomina **capa plexiforme externa**. Contiene sinapsis entre los fotorreceptores y las interneuronas retinianas, en las que se incluyen células bipolares y células horizontales, cuyos cuerpos celulares se encuentran en la **capa nuclear interna** (capa 6 de la retina). Esta capa contiene además los cuerpos celulares de otras interneuronas retinianas (las células amacrinas e interplexiformes) y de las células de Müller.

La siguiente es la **capa plexiforme interna** (capa 7 de la retina). Contiene sinapsis entre las neuronas retinianas de la capa nuclear interna, en las que se incluyen las células bipolares y amacrinas, y las células ganglionares. La capa 8 de la retina es la **capa de las células ganglionares**. Como se mencionó previamente, las células ganglionares son las células de proyección de la retina; sus axones son los que transmiten la información visual hacia el encéfalo. Estos axones forman la **capa de fibras ópticas** (capa 9 de la retina), viajan por la superficie vitreal de la retina evitando la fóvea, y entran en el disco óptico, por donde abandonan el ojo formando el nervio óptico. Las porciones de los axones de las células ganglionares que están en la capa de fibras ópticas se mantienen amielínicos, pero los axones se mielinizan tras alcanzar el disco óptico. La ausencia de mielina mientras el axón cruza la retina es una especialización que ayuda a que la luz atraviese la retina interna con una distorsión mínima.

La capa más interna de la retina es la **membrana limitante interna** (capa 10 de la retina). Esta capa está formada por los pies terminales de las células de Müller.



● **Figura 8-3.** Bastones y conos. Los dibujos de la base muestran las características generales de un bastón y un cono. Los insertos muestran los segmentos externos.

Estructura de los fotorreceptores: bastones y conos

Cada célula fotorreceptora, bastón o cono, está compuesta por un cuerpo celular (en la capa 4), un segmento interno y un segmento externo que se extiende dentro de la capa 2, y un terminal sináptico que se proyecta dentro de la capa 5 (fig. 8-3). Los segmentos externos de los conos no son tan largos como los de los bastones, y contienen pilas de discos de membrana formados por repliegues de la membrana plasmática. Los segmentos externos de los bastones son más largos, y las pilas de discos de membrana flotan libremente en el segmento externo tras haberse desconectado de la membrana plasmática cuando se forman en la base. Ambos grupos de discos son ricos en moléculas de fotopigmento, pero la mayor densidad de fotopigmento de los bastones es la causa de su mayor sensibilidad a la luz. Un fotón individual puede provocar la respuesta de un bastón, mientras que pueden necesitarse varios cientos de fotones para que responda un cono.

Los segmentos internos de los fotorreceptores están conectados a los segmentos externos por un cilio modificado que contiene nueve pares de microtúbulos, pero que carece del par central de microtúbulos que se encuentra en la mayoría de los cilios. Los segmentos internos contienen algunos orgánulos, incluyendo numerosas mitocondrias.

El fotopigmento se sintetiza en el segmento interno y se incorpora al interior de las membranas del segmento externo. En los bastones, el pigmento se inserta dentro de los nuevos discos membranosos, que son después transportados distalmente hasta que son finalmente renovados en el ápice del segmento externo. Allí, son fagocitados por células del epitelio pigmentario. Este proceso determina la forma de varilla de los segmentos externos de los bastones. En los conos, el fotopigmento se inserta aleatoriamente en el interior de los pliegues membrano-

http://booksmedicos.org

sos del segmento externo, y la renovación, comparable a la observada en los bastones, no tiene lugar.

Variaciones regionales en la retina

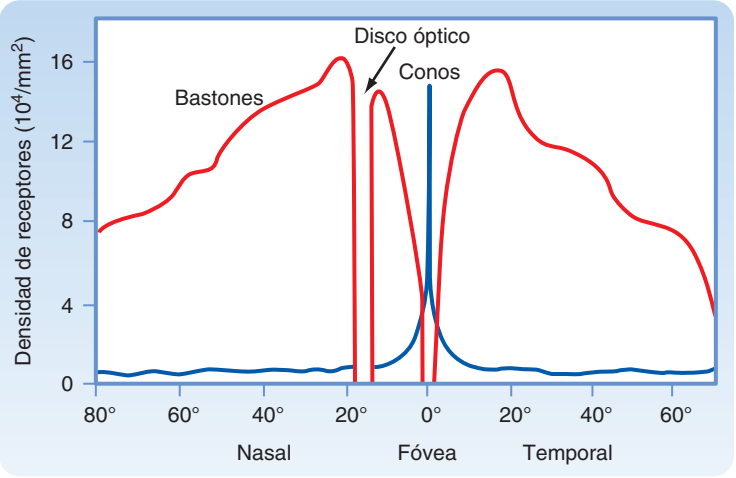
La **mácula lútea** es el área de visión central, y se caracteriza por un ligero engrosamiento y un color claro. El engrosamiento se debe a la alta concentración de fotorreceptores e interneuronas, que son necesarios para la visión de alta resolución. El color claro es consecuencia del hecho de que tanto las fibras del nervio óptico como los vasos sanguíneos la rodean a su paso.

La fóvea, que es una depresión en la mácula lútea, es la región de la retina que posee la máxima resolución visual. De modo correspondiente, la imagen procedente del punto de fijación se enfoca en la fóvea. Las capas retinianas en la región foveal son atípicas debido a que algunas de ellas parecen estar desplazadas hacia el interior de la mácula circundante. Debido a que la luz puede alcanzar a los fotorreceptores foveales sin tener que pasar a través de las capas internas de la retina, tanto la distorsión de la imagen como la pérdida de luz se minimizan. La fóvea posee conos con segmentos externos inusualmente largos y estrechos. Esta forma de los conos permite una alta densidad de empaquetamiento. De hecho, la densidad de conos es máxima en la fóvea, y esta alta densidad permite una alta resolución visual, así como una alta calidad de la imagen (fig. 8-4).

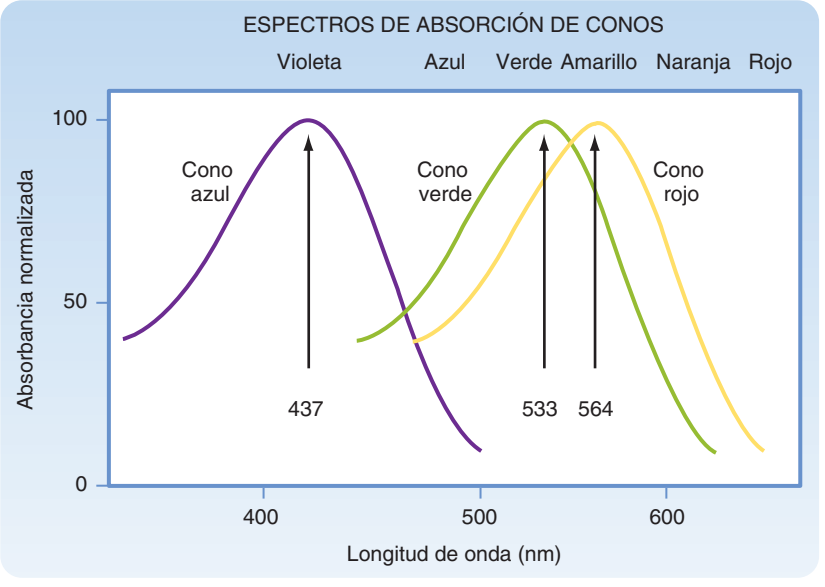
El disco óptico carece de fotorreceptores y, por ello, de fotosensibilidad. Así, el disco óptico es un «punto ciego» en la superficie visual de la retina. Las personas desconocen normalmente el punto ciego debido tanto a que la parte correspondiente del campo visual puede verse mediante el ojo contralateral como al proceso psicológico por el cual las imágenes visuales incompletas tienden a ser completadas perceptualmente.

Transducción visual

La energía luminosa debe ser absorbida para poder ser detectada por la retina. La absorción de la luz la llevan a cabo los pigmentos visuales, que se localizan en los segmentos externos de los bastones y conos. El pigmento que se encuentra en los segmentos externos de los bastones es la **rodopsina**, o púrpura visual (denominada así debido a que tiene una apariencia violeta después de haber absorbido la luz verde o azul), y tiene la máxima absorción a una longitud de onda de 500 nm. Se encuentran tres variantes de



● Figura 8-4. Gráfico que representa la densidad de conos y bastones como función de la excentricidad retiniana desde la fóvea. Obsérvese que la densidad de conos es máxima en la fóvea, la densidad de bastones es máxima a alrededor de 20 grados de excentricidad, y no se encuentran fotorreceptores en el disco óptico. (Datos de Cornsweet TN: Visual Perception. New York, Academic Press, 1970.)



● Figura 8-5. Se muestra la sensibilidad espectral de los tres tipos de pigmentos de cono en la retina humana. Obsérvese que las curvas se solapan. (Datos de Squire LR et al. [eds]: Fundamental Neuroscience. San Diego, CA, Academic Press, 2002.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pigmento visual en los conos, con máximos de absorción a 437 nm (azul), 533 nm (verde) y 564 nm (rojo). Sin embargo, el espectro de absorción de los pigmentos visuales es amplio, de modo que se solapan considerablemente (fig. 8-5).

La rodopsina se forma cuando un isómero del retinal, el 11-*cis* retinal, se combina con una glucoproteína denominada opsina. Cuando la rodopsina absorbe la luz, es «empujada» a un estado superior de energía. Este empuje causa una serie de cambios químicos que conducen a la isomerización del 11-*cis* retinal a todo-*trans* retinal, liberación del enlace con la opsina, y conversión del retinal a retinol. La separación del todo-*trans* retinal de la opsina provoca el blanqueamiento del pigmento visual; esto es, el pigmento pierde su color violeta.

En la oscuridad, los fotorreceptores se encuentran ligeramente despolarizados (alrededor de –40 mV) debido a que los canales del Na^+ modulados por GMPc (fig. 8-6, *A*) en sus segmentos externos están abiertos, incrementando de este modo g_{Na} y dirigiendo el potencial de membrana hacia el potencial de equilibrio para el Na^+. Esta entrada neta de Na^+ produce como resultado una corriente continua, denominada corriente de oscuridad. Como consecuencia de esta despolarización constante, el neurotransmisor glutamato se libera tónicamente en las sinapsis del bastón. La [Na^+] intracelular se mantiene en un nivel estable mediante la acción de bombeo de la Na^+, K^+-ATPasa.

Cuando se absorbe la luz, la fotoisomerización de la rodopsina activa una proteína G denominada **transducina** (fig. 8-6, *B*). Esta proteína G, por su parte, activa la **fosfodiesterasa del monofosfato de guanosina cíclico**, que se asocia con los discos que contienen rodopsina, hidroliza el GMPc a 5'-GMP, y reduce la concentración de GMPc en el citoplasma del bastón. La reducción en GMPc conduce al cierre de los canales del Na^+ modulados por GMPc, la hiperpolarización de la membrana del fotorreceptor y la reducción de la liberación del transmisor. Por tanto, el GMPc actúa como «segundo mensajero» para traducir la recepción de un fotón mediante el fotopigmento en un cambio de potencial de membrana.

APLICACIÓN CLÍNICA

Como ya se ha mencionado, los axones de las células ganglionares retinianas cruzan la retina en la capa de fibras ópticas (capa 9) y penetran en el nervio óptico por el disco óptico. Los axones en la capa de fibras ópticas pasan rodeando la mácula y la fóvea, igual que hacen los vasos sanguíneos que irrigan las capas internas de la retina. El disco óptico puede visualizarse en la exploración física con un **oftalmoscopio**. El disco óptico sano tiene una ligera depresión en el centro. Los cambios en la apariencia del disco óptico son importantes clínicamente. Por ejemplo, la depresión puede estar exagerada por la pérdida de axones de células ganglionares (**atrofia óptica**), o el disco óptico puede sobresalir dentro del espacio vítreo debido a un edema (**papiledema**) provocado por presión intracraneal aumentada.

A NIVEL CELULAR

La rodopsina contiene un cromóforo, denominado retinal, que es el aldehído del **retinol**, o vitamina A. El retinol deriva de los carotenoides, como el β-caroteno, el pigmento naranja que se encuentra en la zanahorias. Como otras vitaminas, el retinol no puede ser sintetizado por los humanos; en vez de ello, deriva de fuentes alimenticias. Los individuos con una deficiencia grave de vitamina A sufren «ceguera nocturna», una condición en la que la visión es defectuosa con iluminación escasa.

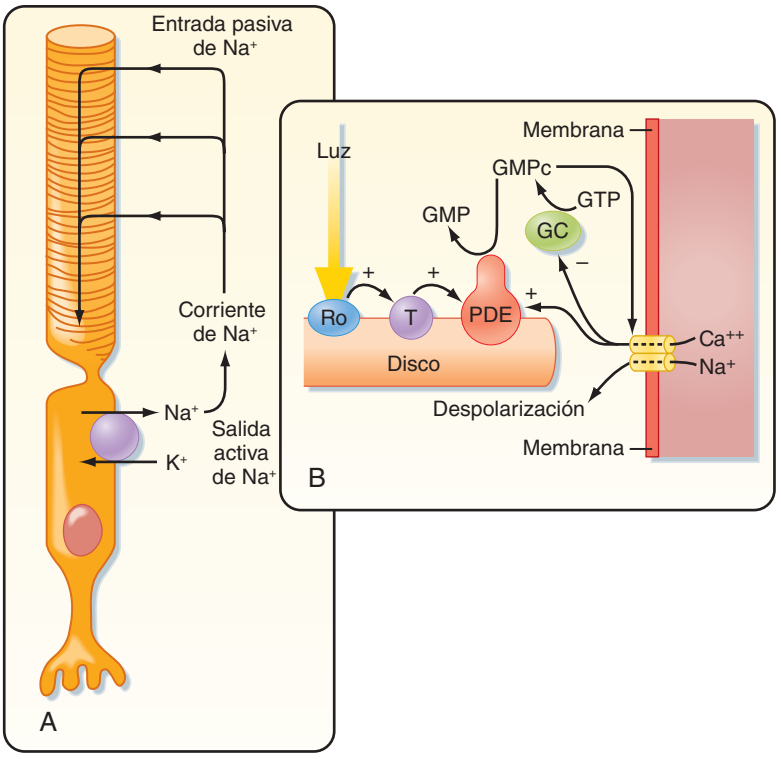


Figura 8-6. **A**, Esquema de un bastón. Se indica el flujo de corriente en oscuridad, así como la bomba de Na^+. **B**, Secuencia de acontecimientos de segundos mensajeros que siguen a la absorción de la luz. GMPc: monofosfato de guanosina cíclico; GC: guanilato ciclasa; GTP: trifosfato de guanosina; PDE: fosfodiesterasa; Ro: rodopsina; T: transducina.

http://booksmedicos.org

La extraordinaria sensibilidad de los bastones, que pueden señalizar la captura de un único fotón, está mejorada por un mecanismo de amplificación tal que la fotoactivación de una sola molécula de rodopsina puede activar cientos de moléculas de transducina. Adicionalmente, cada molécula de fosfodiesterasa hidroliza miles de moléculas de GMPc por segundo. Acontecimientos similares tienen lugar en los conos, pero la hiperpolarización de membrana sucede mucho más rápidamente que en los bastones, y requiere miles de protones.

Por tanto, en todos los fotorreceptores, la captura de energía luminosa conduce a: *a)* la hiperpolarización del fotorreceptor, y *b)* una reducción en la liberación del transmisor. Obsérvese que con la cortísima distancia entre el lugar de la transducción y la sinapsis, esta modulación del transmisor se lleva a cabo sin la generación de un potencial de acción.

Adaptación visual

La adaptación permite a la retina ajustar su sensibilidad a grandes cambios en la iluminación ambiental, como se puede experimentar al entrar en una sala de cine a oscuras o, más tarde, al abandonarla y encontrarse con la luz solar diurna. La **adaptación a la luz** está asociada con una reducción de la cantidad de rodopsina y la fotosensibilidad reducida resultante. Con luz brillante, el 11-*cis* retinal es isomerizado a la forma todo-*trans*, que entonces se libera de la opsina. Para regenerar la rodopsina, el todo-*trans* retinal es transportado hacia la capa de células pigmentarias retinianas, y se vuelve a esterificar en 11-*cis* retinal. Después, es transportado de regreso a la capa de los fotorreceptores, tomado por los segmentos externos, y recombinado con opsina para regenerar la rodopsina. La adaptación a la luz, que se produce rápidamente, en segundos, favorece la visión de los conos debido a que la rodopsina en los bastones se blanquea (se separa de su opsina) más fácilmente que la de los conos.

La regeneración del fotopigmento también está implicada en la **adaptación a la oscuridad**, proceso que da como resultado un incremento de la sensibilidad visual. Los conos se adaptan más rápidamente a la oscuridad de lo que lo hacen los conos, pero su umbral de adaptación es relativamente alto. Por tanto, los conos no funcionan cuando el nivel de luz ambiental es bajo. Por el contrario, los bastones se adaptan a la oscuridad lentamente, pero su sensibilidad se incrementa. Tras 10 minutos en una habitación oscura, la visión de los bastones es más sensible que la de los conos.

La adaptación a la oscuridad es muy familiar a los aficionados al cine, que deben esperar varios minutos después de entrar en la sala oscurecida antes de poder ver un asiento vacío. Aunque la sala está oscura y la visión de los bastones es operativa, la agudeza visual es baja y no se distinguen los colores (la denominada visión escotópica). Cuando se proyecta la película, sin embargo, se reanuda la visión de los conos (la denominada visión fotópica), y se restauran la agudeza visual y la visión cromática.

Visión cromática

Los tres pigmentos visuales en el segmento externo de los conos tienen opsinas que difieren de la opsina que se encuentra en la rodopsina. Como resultado de estas diferencias, los tres tipos de pigmentos de los conos tienen sus máximos de absorción a diferentes longitudes de onda. Aunque los pigmentos de los conos tienen eficiencias máximas próximas a las longitudes de onda del violeta, verde y amarillo, se hace referencia a ellos como pigmentos azul, verde y rojo, respectivamente (v. fig. 8-5).

De acuerdo con la **teoría tricromática**, se supone que estas diferencias en la eficiencia de absorción participan en la visión cromática debido a que una mezcla apropiada de tres colores puede producir cualquier otro color. Sin embargo, también debe existir un sistema neural para el análisis de la intensidad del color, debido a que la cantidad de luz absorbida por un pigmento visual, así como la respuesta subsiguiente de la célula, depende tanto de la longitud de onda como de la intensidad de la luz (v. fig. 8-5). Dos o tres de los pigmentos de los conos pueden absorber una longitud de onda de luz específica, pero la cantidad absorbida por cada uno puede ser diferente, dependiendo de sus eficiencias a esa longitud de onda. Si la intensidad de la luz se incrementa (o disminuye), todos absorberán más (o menos), pero la proporción de absorción entre ellos permanecerá constante. En consecuencia, debe existir un mecanismo neural que compare la absorción de luz de diferentes longitudes de onda por los diferentes tipos de conos, para que el sistema visual distinga los diferentes colores. Se requieren por lo menos dos tipos diferentes de conos para la visión cromática. La presencia de tres tipos disminuye la ambigüedad en la distinción de colores cuando los tres en conjunto absorben luz, y asegura que por lo menos dos tipos de conos absorberán la mayoría de las longitudes de onda de la luz visible.

La **teoría de los procesos opuestos** se basa en observaciones de que ciertos pares de colores parecen activar procesos neurales opuestos. El verde y el rojo se oponen, como lo hacen el amarillo y el azul, y también el blanco y el negro. Por ejemplo, si un área gris está rodeada por un anillo verde, el área gris parece adquirir un color rojizo. Además, no existen un color rojo verdoso o un color amarillo azulado. Estas observaciones se apoyan en datos que indican que las neuronas activadas por el verde son inhibidas por el rojo. De manera similar, las neuronas excitadas por el azul pueden ser inhibidas por el amarillo. Se encuentran neuronas con estas características tanto en la retina como en niveles superiores de la vía visual, y parecen utilizarse para incrementar nuestra capacidad para ver el contraste entre colores opuestos.

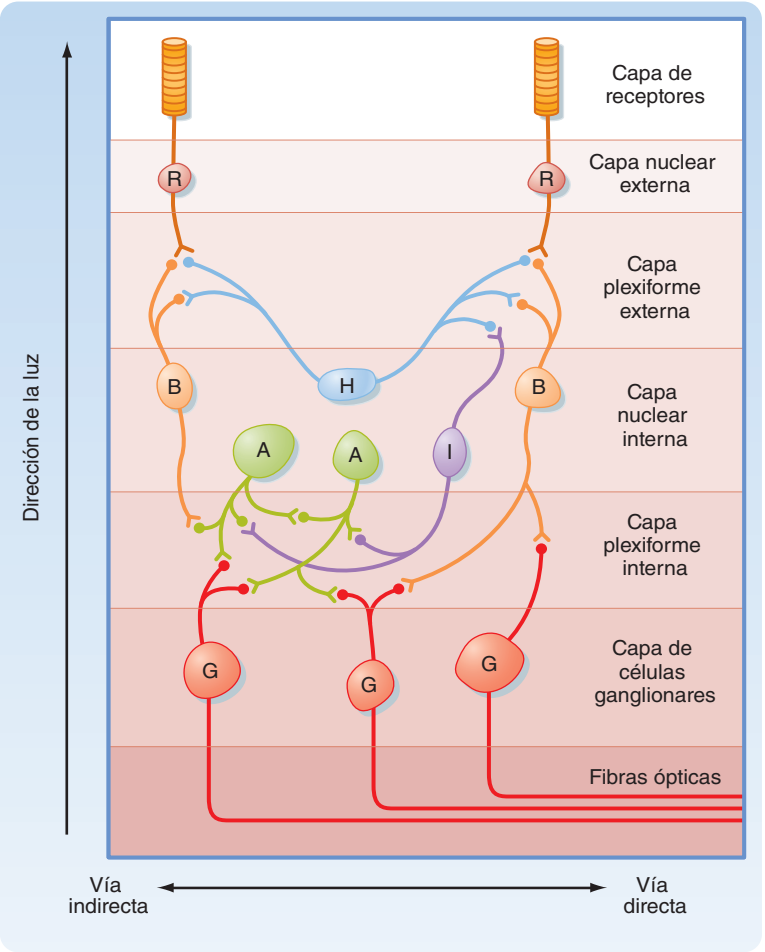
Circuito retiniano

Se muestra un esquema del circuito básico de la retina en la figura 8-7. Los fotorreceptores (R) realizan sinapsis con las dendritas de células bipolares (B) y horizontales (H) en la

APLICACIÓN CLÍNICA

Las observaciones acerca de la ceguera cromática son consistentes con la teoría tricromática. En la ceguera cromática, que es un defecto genético (recesivo ligado al sexo), se pierden uno o más mecanismos de cono. Las personas sanas son tricrómatas debido a que poseen tres mecanismos de cono. Los individuos que han perdido uno de los mecanismos de cono se denominan dicrómatas. Cuando se ha perdido el mecanismo de cono de longitud de onda larga, la condición resultante se denomina protanopía; la pérdida del sistema de longitudes de onda medias causa la deuteranopía; y la pérdida del sistema de longitudes de onda cortas causa la tritanopía. Los monocrómatas han perdido los tres mecanismos de cono (o, en algunos casos, dos de ellos).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 8-7.** Circuito retiniano básico. La flecha a la izquierda indica la dirección de la luz a través de la retina. A: células amacrinas; B: células bipolares; G: células ganglionares; H: células horizontales; I: células interplexiformes; R: fotorreceptores.

capa plexiforme externa. Las células horizontales realizan conexiones sinápticas recíprocas con células bipolares, están acopladas eléctricamente a otras células horizontales, y reciben señales desde células interplexiformes (I). Las células bipolares realizan sinapsis en la dendritas de células ganglionares (G) y en las prolongaciones de células amacrinas (A) en la capa plexiforme interna. Las células amacrinas se conectan con células ganglionares, otras células amacrinas y células interplexiformes.

Algunas características de este circuito son notables. La entrada de información la proporciona la luz que incide en los fotorreceptores. La salida hacia el encéfalo la llevan a cabo los axones de las células ganglionares retinianas. La información se procesa dentro de la retina por medio de las interneuronas. La vía más directa a través de la retina se produce desde un fotorreceptor a una célula bipolar y, después, hasta una célula ganglionar (v. fig. 8-7). Las vías más indirectas que intervienen en el procesamiento intrarretiniano de la señal implican a los fotorreceptores, células bipolares, células amacrinas y células ganglionares, así como a células horizontales que proporcionan interacciones laterales entre vías adyacentes. Las células interplexiformes permiten que se produzcan interacciones desde la retina interna hacia la externa.

Diferencias en las funciones de las vías de bastones y conos

Las vías de bastones y conos tienen importantes diferencias funcionales basadas, en parte, en diferencias en sus mecanismos de fototransducción y, en parte, en los circuitos retinianos. Como se describió previamente, los bastones tienen más fotopigmento y un mejor sistema de amplificación de la señal que los conos, y hay muchos más bastones que conos. Por tanto, los bastones funcionan mejor con luz tenue (visión escotópica), y la pérdida de función de los bastones da como resultado ceguera nocturna. Adicionalmente, todos los bastones contienen el mismo fotopigmento, por lo que no pueden señalizar diferencias de color. Además, debido a que muchos bastones convergen sobre una misma célula bipolar, lo que da como resultado campos receptores muy amplios, los bastones no pueden proporcionar visión de alta resolución. Finalmente, con la luz brillante la mayoría de la rodopsina se blanquea, con lo que los bastones no funcionarán en condiciones fotópicas.

Los conos poseen un umbral más alto a la luz y, por tanto, no se activan con luz tenue tras la adaptación a la oscuridad. Sin embargo, actúan muy bien con la luz diurna. Proporcionan una visión de alta resolución debido a que sólo unos cuantos conos convergen sobre una misma célula bipolar en las vías de conos. Además, no se produce convergencia en la fóvea, donde los conos hacen conexiones de uno a uno con las células bipolares. Como resultado de la reducida convergencia, las vías de conos tienen campos receptores muy pequeños, y pueden discriminar estímulos que se originan de focos muy próximos entre ellos. Los conos, además, responden a los estímulos secuenciales con una buena resolución temporal. Finalmente, los conos tienen tres fotopigmentos diferentes. Por tanto, pueden discriminar

http://booksmedicos.org

el contenido espectral relativo independientemente de la intensidad absoluta y, por tanto, participar en la visión cromática. La pérdida de función de los conos produce como resultado ceguera funcional; la visión de los bastones no es suficiente para los requerimientos visuales normales.

Interacciones sinápticas

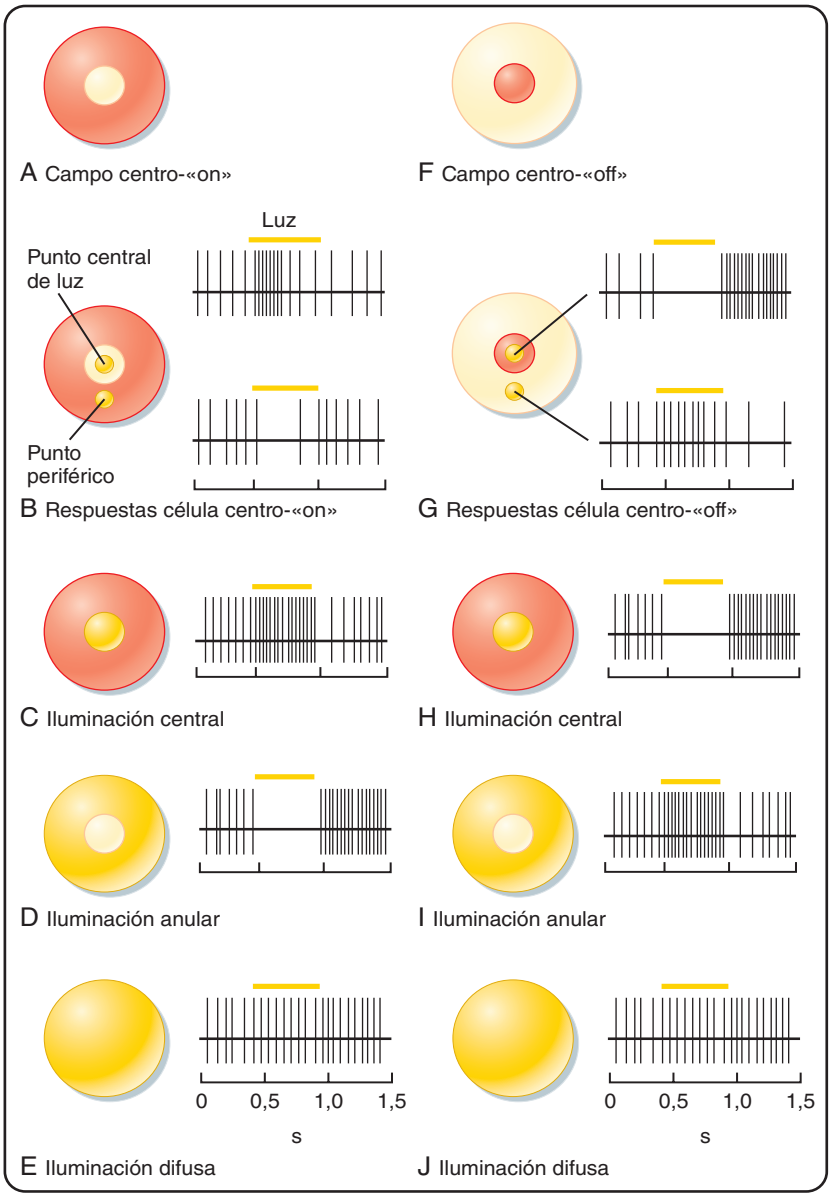
Las distancias entre los componentes retinianos son cortas. Por tanto, la liberación modulada de transmisor y los potenciales postsinápticos son suficientes para la mayor parte de la actividad en los circuitos retinianos, y no se requieren potenciales de acción en la mayoría de las interneuronas. Solamente las células ganglionares y algunas células amacrinas generan potenciales de acción. No está clara la razón de que las células amacrinas posean potenciales de acción, pero las células ganglionares deben generarlos para transmitir información a través de la relativamente larga distancia desde la retina hasta el encéfalo.

Aunque los potenciales receptores en los fotorreceptores son hiperpolarizantes, los potenciales sinápticos en la retina pueden ser tanto hiperpolarizantes como despolarizantes. Los acontecimientos hiperpolarizantes reducen la liberación de neurotransmisor desde los terminales sinápticos de una interneurona retiniana, mientras que los acontecimientos despolarizantes incrementan la liberación de neurotransmisor.

Organización de campos receptores

El campo receptor de un fotorreceptor individual es pequeño y circular. La luz en el campo receptor puede hiperpolarizar la célula fotorreceptora y provocar que libere menos neurotransmisor. Los campos receptores de los fotorreceptores y las neuronas retinianas determinan los campos receptores de las células ganglionares retinianas sobre las que converge su actividad. Las características de los campos receptores de las células ganglionares constituyen un paso importante en el procesamiento de la información visual, debido a que esta información procesada sobre los acontecimientos visuales es la que se transporta al encéfalo.

Una célula bipolar que recibe información desde un fotorreceptor puede tener dos tipos diferentes de campo receptor, como se muestra en la figura 8-8. ambos se



● Figura 8-8. Campos receptores de células bipolares centro-«on» (**A**) y centro-«off» (**F**) y sus respuestas a la iluminación de sus campos receptores en el centro (**B**, **C** y **G**, **H**), en el contorno (**B**, **D** y **G**, **I**) y difusa (**E**, **J**). (Redibujado de Squire LR et al. [eds]: Fundamental Neuroscience. San Diego, CA, Academic Press, 2002.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

describen con una organización en centro-contorno en la que la luz que incide sobre la región central del campo receptor excita o inhibe la célula, mientras que la luz que incide en la región anular que rodea la porción central tiene el efecto inverso. El campo receptor que posee una región excitatoria situada centralmente rodeada por un anillo inhibidor se denomina **campo receptor de centro «on» y contorno «off»** (fig. 8-8, *A-E*). Las células bipolares con estos campos receptores se denominan bipolares «on». El otro tipo de campo receptor tiene una organización de **centro «off» y contorno «on»**, característico de las bipolares «off» (fig. 8-8, *F-J*).

Los campos receptores de las células bipolares dependen de la información procedente de los fotorreceptores y de las células horizontales. El neurotransmisor empleado en la vía retiniana desde los fotorreceptores hasta las células bipolares y horizontales es el aminoácido excitador glutamato. Los aminoácidos excitadores despolarizan las células bipolares «off», así como las células horizontales, a través de la activación de receptores ionotrópicos de glutamato. Se las denomina bipolares «off» debido a que la retirada de la luz del centro del campo receptor despolariza el fotorreceptor y libera más glutamato para despolarizar la célula bipolar. Por el contrario, las células bipolares «on» poseen receptores metabotrópicos de glutamato que cierran sus canales de Na^+, y, por tanto, las bipolares «on» se despolarizan con el encendido de la luz debido a que la reducción en la liberación de glutamato da como resultado mayor entrada de Na^+.

En otras palabras, si el neurotransmisor liberado tónicamente por el fotorreceptor hiperpolariza la célula bipolar, la absorción de luz hiperpolarizará el fotorreceptor y, por tanto, reducirá su liberación de neurotransmisor; la célula bipolar «on» se despolarizará (desinhibirá) y, por tanto, se excitará. Por otra parte, el neurotransmisor liberado tónicamente por el fotorreceptor despolariza la célula bipolar «off», que se hiperpolarizará (desfacilitará) por la iluminación del centro.

La propiedad del centro de los campos receptores de las células bipolares se debe únicamente a unos pocos fotorreceptores conectados directamente. La respuesta antagonista del contorno se debe a la luz que incide sobre fotorreceptores adyacentes, que hace variar la actividad de las células horizontales. Esta vía a través de las células horizontales da como resultado una respuesta que es de signo opuesto a la producida directamente por los fotorreceptores que median la respuesta del centro. La base para esta situación consiste en que las células horizontales, como las bipolares «off», se hiperpolarizan con la luz, y debido a que están acopladas eléctricamente entre ellas, mediante uniones *gap*, tienen campos receptores muy grandes. La iluminación en la periferia del campo receptor de una célula bipolar (como un anillo que no afecta al fotorreceptor al que está conectada directamente) estimulará los fotorreceptores vecinos e hiperpolarizará las células horizontales. Las células horizontales hiperpolarizadas liberan menos glutamato sobre las bipolares y los fotorreceptores. Esto tiende a despolarizar los fotorreceptores y mimetiza la oscuridad como si las bipolares «on» estuviesen inhibidas y las bipolares «off» estuviesen excitadas (v. fig. 8-8).

Las células bipolares pueden no responder en absoluto a áreas grandes o difusas de iluminación, que cubran tanto a los receptores que causan la respuesta de contorno como a los de la respuesta de centro, debido a las acciones opuestas del centro y del contorno (fig. 8-8, *E, J*). Por tanto, las células bipolares pueden no señalizar cambios en la intensidad de la luz que incide sobre un área grande de la retina. Por otra parte, un pequeño punto de luz que se mueve a través del campo receptor puede alterar secuencial y espectacularmente la actividad de la célula bipolar según la luz atraviesa el campo receptor desde el contorno hacia el centro y después de vuelta hacia el contorno. Esto demuestra que las células bipolares responden mejor al contraste local de los estímulos y actúan como detectores de contraste.

Las células amacrinas reciben información desde diferentes combinaciones de células bipolares de centro «on» y de centro «off». Por tanto, sus campos receptores son mezclas de regiones de centro «on» y de centro «off». Existen muchos tipos diferentes de células amacrinas, y pueden utilizar como mínimo ocho neurotransmisores diferentes. De manera acorde, las contribuciones de las células amacrinas al procesamiento visual son complejas.

Las células ganglionares pueden recibir una entrada predominante desde las células bipolares, predominante desde las células amacrinas, o una entrada mezclada desde células amacrinas y bipolares. Cuando domina la entrada desde la célula amacrina, los campos receptores de las células ganglionares tienden a ser difusos, y son excitadores o inhibidores. La mayoría de las células ganglionares están dominadas por las entradas desde células bipolares, y tienen una organización en centro-contorno, similar a la de las células bipolares.

Células P, M y W

Diferentes experimentos han demostrado que, en los primates, las células ganglionares retinianas pueden subdividirse en tres tipos generales, denominados **células P**, **células M** y **células W**. Las células P y M son grupos bastante homogéneos, mientras que las células W son heterogéneas. Las células P se denominan así debido a que se proyectan a las capas parvocelulares del NGL, mientras que las células M proyectan a las capas magnocelulares del NGL. Las células P y M tienen campos receptores de tipo centro-contorno; por tanto, presumiblemente están controladas por células bipolares. Las células W también pueden tener campos receptores de tipo centro-contorno, pero muchas poseen campos receptores grandes y difusos (lo que se corresponde con campos dendríticos extensos) y axones de conducción lenta, y responden mal a los estímulos visuales. Probablemente están influenciadas principalmente a

● Tabla 8-1.
Propiedades de las células ganglionares retinianas

Propiedades	Células P	Células M	Células W
Cuerpo celular y axón	Tamaño medio	Grandes	Pequeñas
Árbol dendrítico	Restringido	Extenso	Extenso
Campo receptor			
Tamaño	Pequeño	Medio	Grande
Organización	Centro-contorno	Centro-contorno	Difuso pobremente receptivo
Adaptación	Tónica	Fásica	
Linealidad	Lineal	No lineal	
Longitud de onda	Sensible	Insensible	Insensible
Iluminación	Insensible	Sensible	Sensible

http://booksmedicos.org

través de vías de células amacrinas, pero se conoce mucho menos de ellas que de las células P y M.

Algunas de las diferencias fisiológicas entre estos tipos celulares se corresponden con diferencias morfológicas (tabla 8-1). Por ejemplo, las células P tienen campos receptores pequeños (que se corresponden con árboles dendríticos más pequeños) y axones de conducción más lenta que los de las células M. Adicionalmente, las células P muestran una respuesta lineal en su campo receptor; esto es, responden con una descarga tónica y sostenida de potenciales de acción a la luz constante, pero no muestran señales de los cambios en el patrón de iluminación mientras el nivel de iluminación se mantenga constante. Por tanto, un pequeño objeto que entre en el campo receptor central de una célula P cambiará su patrón de disparo, pero su movimiento continuado dentro del campo no será señalizado. Las células P responden diferencialmente a diferentes longitudes de onda luminosa. Debido a que existen conos para el azul, para el rojo y para el verde, son posibles muchas combinaciones de propiedades cromáticas, pero en realidad se ha demostrado que las células P sólo tienen respuestas opuestas al rojo y verde o al azul y amarillo (una combinación de rojo y verde). Poseerían un antagonismo centro-contorno en el que un color excita el centro mientras que el otro inhibe el contorno (o viceversa), o un color excitaría el campo receptor en su totalidad mientras que el otro lo inhibiría (p. ej., R+V- describe una célula que es excitada por el rojo e inhibida por el verde). Estos mecanismos pueden reducir en gran medida la ambigüedad de la detección cromática y pueden proporcionar sustrato a lo observado en los procesos de oposición.

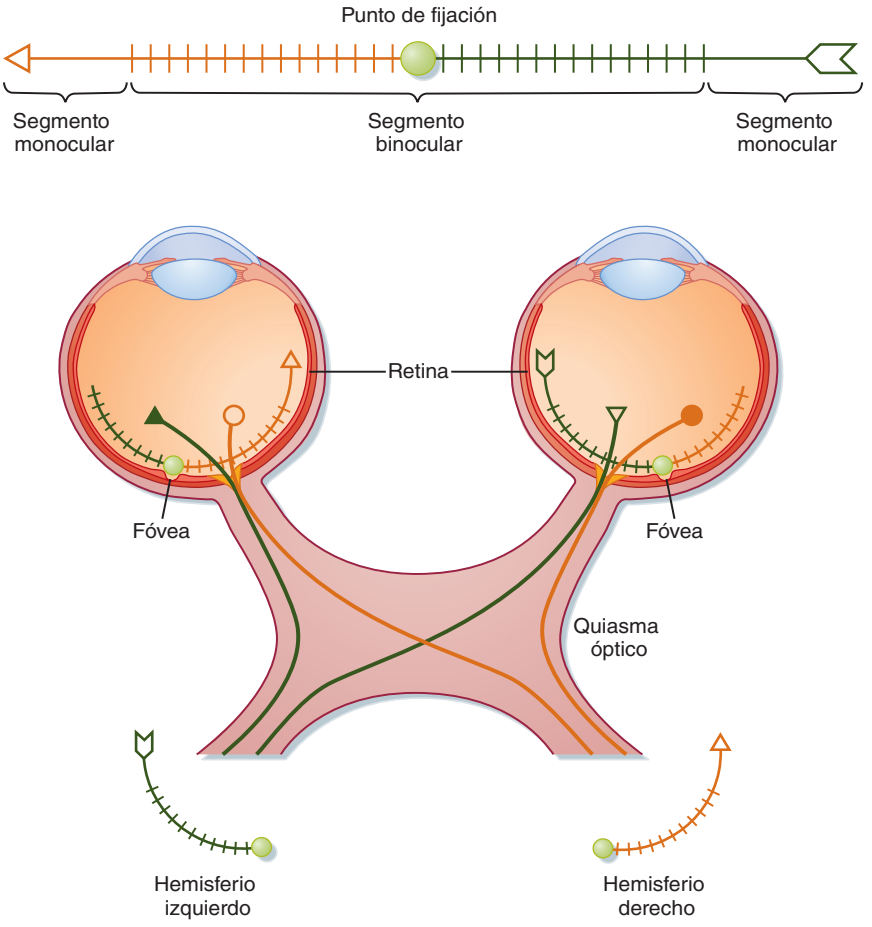
Por otro lado, las células M responden con ráfagas fásicas de potenciales de acción a la redistribución de la luz, como las que se causarían por el movimiento de un objeto dentro de sus amplios campos receptores. Las células M no son sensibles a las diferencias de longitud de onda, pero son más sensibles a la luminosidad que las células P.

Por tanto, la salida de la información de la retina está constituida principalmente por axones de células ganglionares procedentes de: *a)* células P lineales y sostenidas con campos receptores pequeños que transportan información sobre color, forma y detalles precisos, y *b)* células M no lineales y fásicas que transportan información sobre iluminación y movimiento. En ambos casos existen variedades centro-«on» y centro-«off».

La vía visual

Las células ganglionares retinianas transmiten información hacia el encéfalo siguiendo el nervio óptico, el quiasma óptico y el tracto óptico. La figura 8-9 muestra las relaciones entre una diana visual (flecha), las imágenes retinianas de la diana en los dos ojos, y las proyecciones de las células ganglionares retinianas hacia los dos hemisferios encefálicos. Los ojos y nervios ópticos, el quiasma y el tracto son vistos desde la parte inferior.

La diana visual, una flecha, se encuentra en el campo visual de ambos ojos (v. fig. 8-9) y, en este caso, es tan larga que se extiende dentro de los segmentos monoculares de cada retina (es decir, un extremo de la diana puede ser visto solamente por un ojo, y el otro extremo solamente por el otro ojo). El círculo sombreado en el centro de la diana señala el punto de fijación. La imagen de la diana resulta inver-



● Figura 8-9. Relaciones entre una diana visual, las imágenes en las retinas de los dos ojos, y las proyecciones de las células ganglionares que transportan información visual sobre estas imágenes. La imagen es tan larga que se extiende dentro de los segmentos monoculares de los ojos donde la imagen es vista sólo en un único ojo. Obsérvese que toda la información sobre el campo visual izquierdo de ambos ojos es transportada hacia el lado derecho del encéfalo, mientras que toda la información sobre el campo visual derecho es transportada hacia el lado izquierdo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tida sobre las retinas mediante el cristalino. La mitad izquierda de la diana visual se representa en la retina nasal del ojo izquierdo y en la retina temporal del ojo derecho. Así, el campo visual izquierdo es visto por la retina nasal izquierda y la retina temporal derecha. De modo similar, la mitad derecha de la diana visual está representada y vista por la retina temporal izquierda y la retina nasal derecha. Se produce, además, una inversión en el eje vertical, con el campo visual superior representado en la retina inferior, y viceversa.

Las proyecciones de las células ganglionares pueden ser decusadas o no decusadas, dependiendo de la localización de la célula ganglionar en la retina (v. fig. 8-9). Los axones procedentes de la porción temporal de cada retina pasan a través del nervio óptico, la parte lateral del quiasma óptico, y el tracto óptico ipsolateral, y finalizan ipsolateralmente en el encéfalo. Los axones de la porción nasal de cada retina pasan a través del nervio óptico, cruzan al lado opuesto en el quiasma óptico, y después pasan a través del tracto óptico contralateral para finalizar en el lado contralateral del encéfalo. Este ordenamiento da como resultado la representación de los objetos de la izquierda del campo visual en el lado derecho del encéfalo, y los de la derecha del campo visual en el lado izquierdo del encéfalo (fig. 8-10).

Los axones de las células ganglionares retinianas pueden realizar sinapsis en varios núcleos del encéfalo, aunque la diana principal de la visión es el NGL del tálamo. Por su parte, el NGL se proyecta hacia la **corteza visual primaria** o **corteza estriada** por medio de la **radiación visual**. La radiación visual se abre en abanico, y las fibras que transportan información derivada de la mitad inferior de las hemirretinas apropiadas (y, por tanto, del campo visual contralateral superior) proyectan hacia la **circunvolución lingual**, que descansa sobre la superficie medial del lóbulo occipital, justo por debajo de la fisura calcarina. Los axones de la radiación visual que representan el campo visual contralateral inferior se proyectan hacia la adyacente **circunvolución cuneiforme**, que descansa justo por encima de la fisura calcarina. En conjunto, las porciones de estas dos circunvoluciones que delimitan y bordean la fisura calcarina constituyen la corteza visual primaria (o área 17) (v. fig. 8-10).

Adicionalmente, la representación de la mácula ocupa la parte más posterior y extensa de ambas circunvolu-

APLICACIÓN CLÍNICA

La interrupción de la vía visual en cualquier nivel puede causar un defecto en la parte correspondiente del campo visual (v. fig. 8-9). Por ejemplo, una pequeña lesión en la retina podría dar como resultado un punto ciego (**escotoma**) en este ojo, mientras que una lesión similar en la corteza estriada podría provocar los correspondientes escotomas en ambos ojos. La interrupción del nervio óptico en un lado produce ceguera en ese ojo. La lesión de las fibras del nervio óptico según se decusan en el quiasma óptico da como resultado la pérdida de visión en ambos campos temporales de visión; esta condición se conoce como **hemianopsia bitemporal**, y se produce debido a que las fibras que se decusan se originan desde células ganglionares en las mitades nasales de cada retina. Una lesión del tracto óptico completo, el NGL, la radiación visual o la corteza visual de un lado causa **hemianopsia homónima**, que es la pérdida de visión en el campo visual contralateral completo. Las lesiones parciales dan como resultado defectos parciales del campo visual. Por ejemplo, una lesión en la circunvolución lingual causa una **cuadrantanopsia homónima** superior, que en este caso es la pérdida de visión en el campo visual contralateral superior.

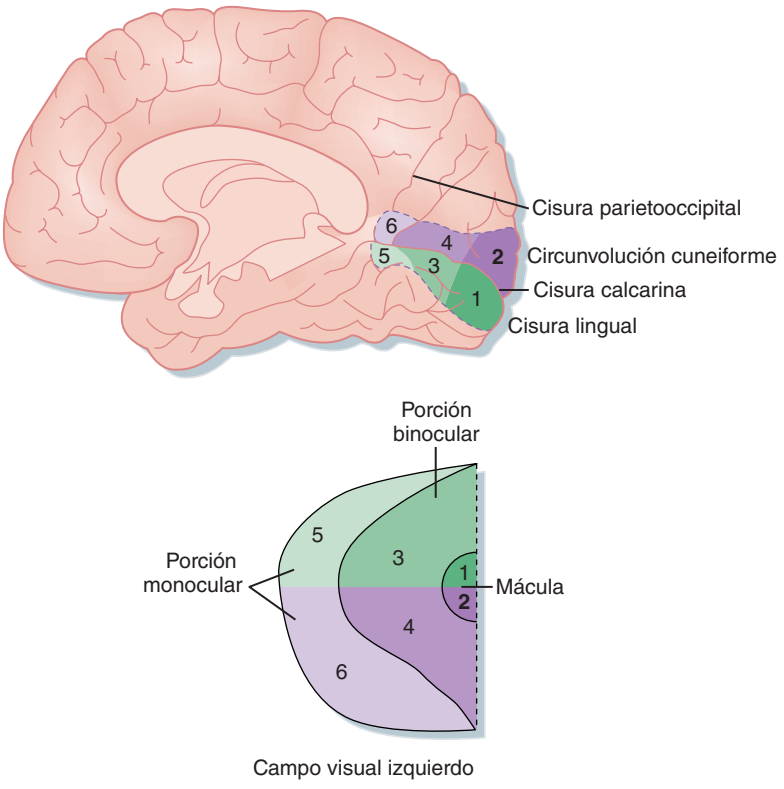


Figura 8-10. El campo visual izquierdo se representa, a través del NGL y la radiación visual hacia la corteza visual primaria del hemisferio derecho, como un mapa retinotópico punto por punto. La representación de cada parte del espacio visual es proporcional al número de axones aferentes con ambos receptores en esa parte del espacio. Como resultado, el área de representación macular (cerca del polo occipital) es mayor que el del resto de los campos visuales monocular y binocular. Obsérvese que la mitad inferior del campo se representa en la circunvolución cuneiforme por encima de la fisura calcarina, y la mitad superior del campo en la circunvolución lingual por debajo de la fisura. (Redibujado de Purves D et al. [eds]: Neuroscience, 3.ª ed. Sunderland, MA, Sinauer, 2004.)

http://booksmedicos.org

ciones, con la retina más periférica progresivamente proyectada hacia partes más anteriores de estas circunvoluciones. De manera general, hay un cartografiado punto por punto de las localizaciones retinianas a través de la superficie de la corteza estriada.

Núcleo geniculado lateral

El NGL es una estructura laminada. Las primeras dos capas, que contienen neuronas grandes, se denominan capas magnocelulares. Las otras cuatro capas son las parvocelulares. Existe una proyección punto por punto desde la retina hacia el NGL. El NGL, por tanto, presenta un mapa retinotópico. Las células que representan una localización retiniana particular están alineadas a lo largo de líneas de proyección que pueden dibujarse a través de las capas del NGL.

La proyección desde cada ojo se distribuye por tres de las capas del NGL, una de las capas magnocelulares (las capas 1 y 2 reciben entradas desde las células M) y dos capas parvocelulares (las capas 3 a 6 reciben entradas desde las células P). Las células ganglionares de codificación cromática proyectan grupos de células entre las capas principales, las zonas intralaminares. Por tanto, las propiedades de las neuronas del NGL son muy similares a las de las células ganglionares retinianas. Por ejemplo, las neuronas del NGL pueden clasificarse como células P o M, y tienen campos receptores de centro-«on» o centro-«off».

El NGL también recibe entradas desde las áreas visuales de la corteza cerebral, el núcleo reticular talámico y varios núcleos de la formación reticular del tronco encefálico. La actividad de las neuronas de proyección del NGL está inhibida por interneuronas tanto del NGL como del núcleo reticular talámico. Estas células emplean ácido γ-aminobutírico (GABA) como neurotransmisor inhibidor. Además, la actividad de las neuronas del NGL está influenciada por vías corticófugas y por neuronas del tronco encefálico que emplean monoaminas como transmisor. Estos sistemas de control filtran la información visual, y pueden ser importantes para la atención selectiva.

Corteza estriada

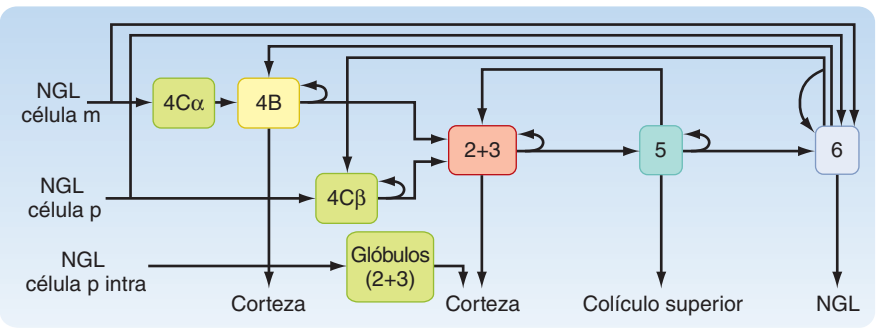
La vía geniculoestriada finaliza principalmente en la capa 4 de la corteza estriada (fig. 8-11), con las células P y M segregadas en subcapas específicas 4Cα y 4Cβ, respectivamente, mientras que la proyección desde el NGL intralaminar finaliza en los denominados «glóbulos» en las capas 2 y 3. De manera similar, los axones que representa uno u otro ojo finalizan dentro de la capa 4C en parches alternos que definen columnas de dominancia ocular. Las neuronas corticales en estas columnas responden preferentemente a entradas procedentes de uno de los ojos. Cerca del borde entre dos **columnas de dominancia ocular**, las neuronas responden casi de forma equivalente a entradas de los dos ojos.

Como el NGL, la corteza estriada contiene un mapa retinotópico (en realidad, dos mapas retinotópicos entrelazados, uno para cada ojo). La mácula está representada por una región relativamente amplia en comparación con el resto de la retina. La representación macular se extiende hacia delante desde el polo occipital por, aproximadamente, un tercio de la longitud de la corteza estriada (v. fig. 8-10).

Los campos receptores de las neuronas en la corteza estriada, aparte de las células monoculares de la capa 4C, son más complejos que los de las neuronas del NGL. Las neuronas de otras capas pueden ser binoculares y responder a la estimulación de los dos ojos, aunque con frecuencia dominan las entradas de un ojo (v. capítulo 10). Además, las neuronas corticales que están fuera de la capa 4C a menudo muestran **selectividad de orientación** (esto es, responden mejor cuando el estímulo, como una barra o un filo, se orienta y coloca de un modo particular) (fig. 8-12). Estas «células simples» parecen estar respondiendo como si recibiesen entradas desde células cuyos campos receptores centro-contorno concéntricos estuviesen organizados de modo que sus centros «on» estuviesen alineados en una línea flanqueada por regiones antagonistas. Las neuronas corticales «complejas» son similares a las células «simples» en que son específicas para la orientación, pero en vez de poseer zonas adyacentes excitadoras e inhibidoras, responden mejor a una orientación particular del estímulo en cualquier parte de su campo receptor. Además, pueden mostrar **selectividad de dirección**; esto es, pueden responder cuando el estímulo se mueve en un sentido de la dirección, pero no cuando se mueve en el opuesto (fig. 8-12). El campo receptor de una célula «compleja» puede entenderse como una composición de células «simples» adyacentes con similar selectividad de orientación. Debido a que todas las neuronas de este tipo en una zona particular de la corteza tienden a poseer la misma selectividad de orientación, se considera que forman una columna de orientación (fig. 8-13).

Sin embargo, esta clasificación no tiene en cuenta las vías separadas P y M. Presumiblemente, las vías paralelas de las células P y M contribuyen a la complejidad de la organización cortical visual. La organización de los campos receptores corticales puede depender del procesamiento tanto en serie como en paralelo.

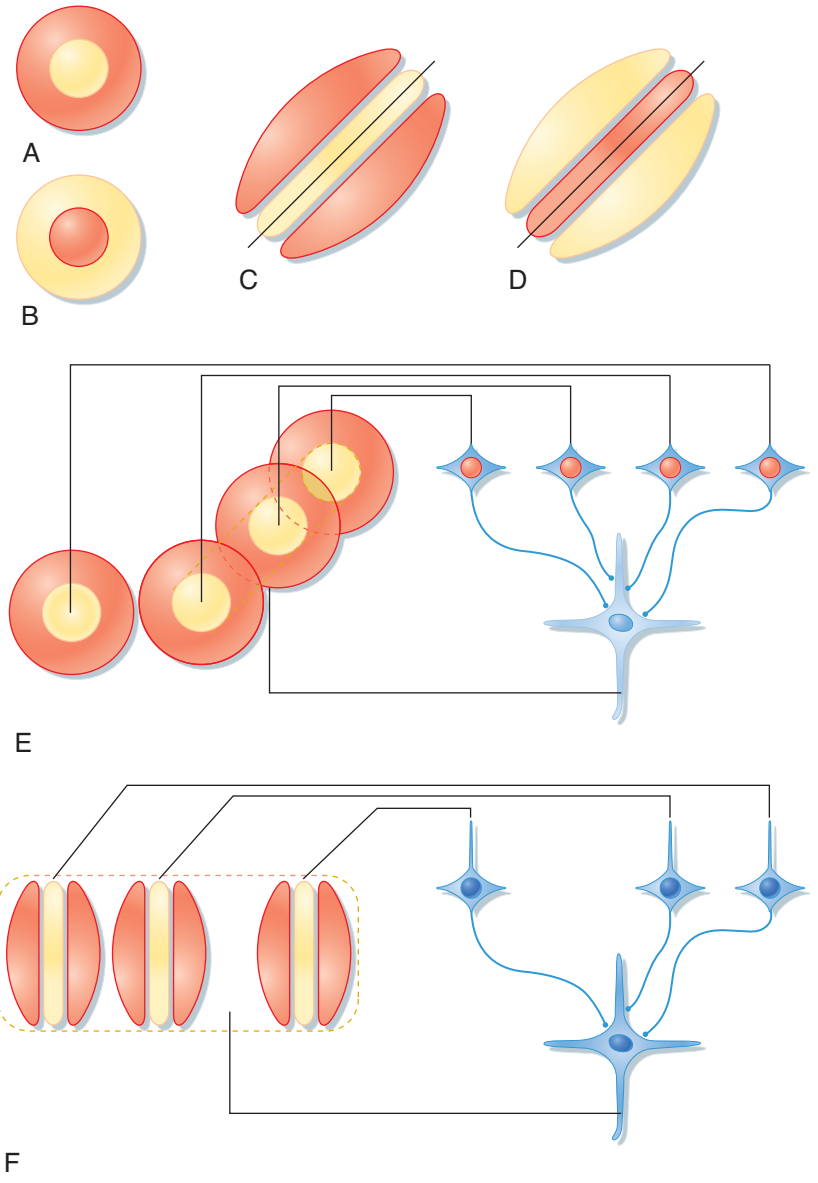
La **estereopsis** se define como la percepción de profundidad binocular, y depende de ligeras diferencias en las imágenes retinianas formadas en los dos ojos. Dichas disparidades producen diferentes perspectivas que conducen a indicaciones visuales sobre la profundidad. La estereopsis es útil solamente para objetos relativamente cercanos. Dicha percepción debe ser una función corti-



● **Figura 8-11.** Esquema del flujo de información visual hacia la corteza visual desde el NGL y su proyección a la corteza extraestriada. M: ruta magnocelular; P: ruta parvocelular. (Redibujado de Squire LR y cols [eds]: Fundamental Neuroscience. San Diego, CA, Academic Press, 2002.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org



● **Figura 8-12.** Pueden generarse campos receptores simples y complejos en la corteza visual a partir de entradas múltiples con campos concéntricos. **A** y **B** representan una célula con entradas centro-«on» y centro-«off». Si tres células de centro-«on» (**A**) con campos receptores adyacentes convergieran sobre una neurona cortical (**E**), esta neurona, una célula simple, respondería óptimamente al estímulo de una barra larga con una localización y orientación específica (**C**). En **D** se muestra el campo receptor resultante para tres entradas de centro-«off» (**B**). La convergencia de múltiples células simples sobre otra neurona cortical (**F**) daría como resultado una célula compleja que responde óptimamente al estímulo de una barra con una orientación específica que puede situarse en cualquier lugar dentro de su campo receptor. (Redibujado de Squire LR y cols [eds]: Fundamental Neuroscience. San Diego, CA, Academic Press, 2002.)

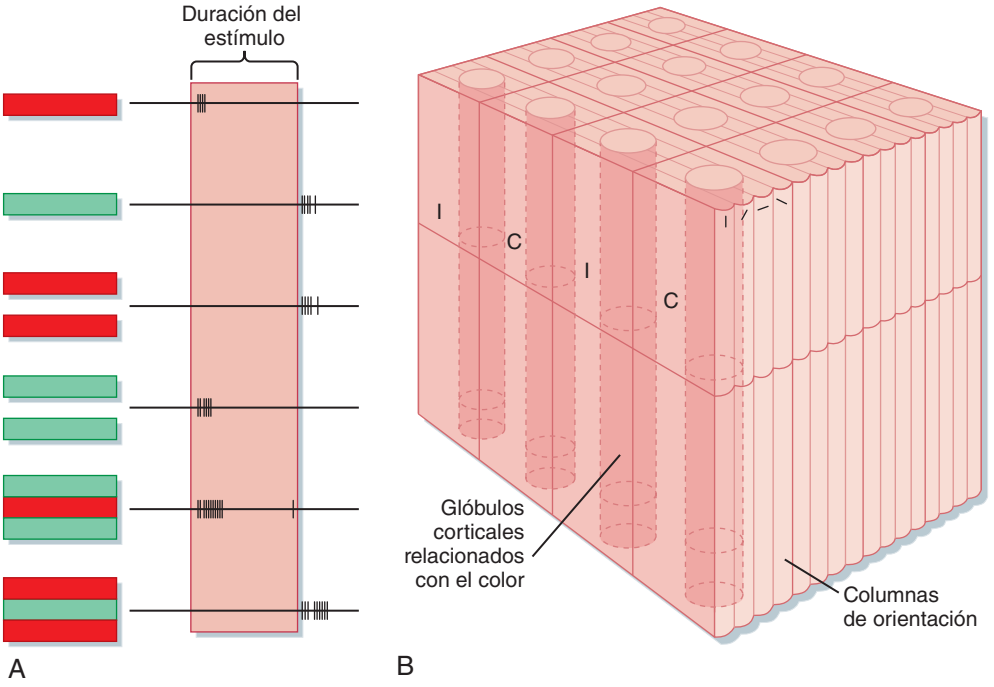
cal, puesto que depende de las entradas convergentes desde los dos ojos. Las indicaciones de profundidad también están disponibles cuando se utiliza un único ojo. Por ejemplo, el encéfalo interpreta la distancia de acuerdo con el tamaño relativo de objetos familiares.

Como ya se ha indicado, la visión cromática puede depender de la presencia en la retina de tres tipos diferentes de conos, así como de las neuronas en la vía visual que muestran oposición espectral. Las células ganglionares retinianas, las neuronas del NGL, y algunas células P muestran propiedades de oposición espectral. Las neuronas de oposición espectral en la corteza estriada se encuentran en «glóbulos» corticales, y éstos muestran doble oposición en la que tanto el centro como el contorno responden de forma antagonista a dos colores. Una célula de este tipo con R+V- en el centro y R-V+ en su contorno se muestra en la figura 8-13, *A*. Las relaciones entre las columnas de dominancia ocular y de orientación y los glóbulos corticales de color se muestran en la figura 8-13, *B*.

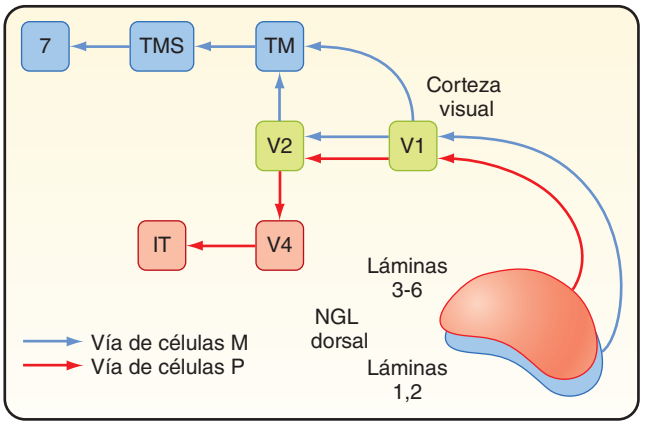
Corteza visual extraestriada

En estudios con animales se han identificado por lo menos 25 áreas visuales diferentes en la corteza cerebral, además de la corteza estriada (área 17 o V1). Las áreas extraestriadas incluyen varias vías diferentes de procesamiento visual paralelo. La vía P se origina con las células P y participa en el reconocimiento de la forma y el color. Entre las estructuras de la vía P se incluyen las capas 3 a 6 del NGL, la capa 4Cb de la corteza estriada, V4 (área 19 de Brodmann), y algunas áreas en la región inferotemporal (fig. 8-14). El procesamiento de la forma incluye el reconocimiento de patrones visuales complejos, como los rostros. La información cromática se procesa separadamente de la forma. La vía M se origina con las células M y participa en la detección de movimiento y control de los movimientos oculares. En las estructuras corticales de la vía M se incluyen las capas 4B y 4Ca de la corteza estriada y las áreas TM (temporal medial) y TMS (temporal medial superior) en la porción lateral del lóbulo temporal, así como el área 7A del lóbulo parietal

http://booksmedicos.org



● **Figura 8-13.** **A**, Campo receptor y respuestas de una neurona de la corteza estriada que responde a varias combinaciones de barras rojas y verdes. La repuesta «on» óptima se produce frente a una barra roja flanqueada por dos barras verdes. **B**, Esquema de la organización columnar de la corteza visual. Las columnas de dominancia ocular se indican con I (ipsolateral) y C (contralateral). Las columnas de orientación se indican mediante las columnas más pequeñas marcadas con barras cortas a diferentes ángulos. Los glóbulos corticales contienen neuronas como la de **A**, y tienen campos receptores de oposición espectral.



● **Figura 8-14.** Distribución de influencias de las células P y M en diferentes áreas de la corteza visual. IT: área inferotemporal; TMS: área temporal medial superior; TM: área temporal medial; V1: corteza estriada; V2, V4: áreas visuales de orden superior.

(v. fig. 8-14). Tanto la vía P como la M contribuyen a la percepción de la profundidad.

La separación de las vías P y M desde la retina a través del tálamo y todas las regiones corticales pone de manifiesto la cuestión de cómo todas las partes se combinan para formar las imágenes claras y coherentes de situaciones, objetos y personas que percibimos. Parece improbable que todos los componentes que representan una percepción, como el reconocimiento de un rostro y su posterior identificación como perteneciente a una persona conocida, converjan de algún modo sobre una única neurona que lo reconozca. El proceso por el que se logra esta «asociación» de elementos dispares en una percepción no está claro, pero una hipótesis de trabajo es la de que puede llevarse a cabo por la sincronización temporal de muchos acontecimientos neurales dispersos anatómicamente.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las lesiones de la corteza visual extraestriada pueden provocar varios déficits. Las lesiones bilaterales de la corteza inferotemporal pueden dar como resultado ceguera cromática cortical (**acromatopsia**) o incapacidad para reconocer rostros, incluso de parientes cercanos (**prosopagnosia**). Una lesión en las áreas TM o TMS puede interferir con la detección del movimiento y los movimientos oculares.

Otras vías visuales

Colículo superior

El colículo superior del mesencéfalo es una estructura laminar. Las tres capas más superficiales están implicadas exclusivamente en el procesamiento visual, mientras que las capas más profundas reciben entradas multimodales desde los sistemas somatosensorial y auditivo, así como del sistema visual, particularmente desde áreas corticales implicadas en el movimiento de los ojos (v. capítulo 9).

Las neuronas en las capas superficiales del colículo superior reciben una proyección desde las células ganglionares retinianas, y están organizadas según un mapa retinotópico. Las neuronas foliculares son particularmente sensibles al movimiento rápido del estímulo en una dirección específica. La mayoría de las células tienen entradas binoculares, pero carecen de selectividad de orientación. Las células ganglionares que proyectan son células W o M (pero no P), y se localizan principalmente en la retina nasal contralateral. Las neuronas de las capas superficiales del colículo superior reciben, además, una proyección desde la corteza visual, incluida la corteza estriada. En el bucle cortical están implicadas neuronas activadas por células M. Por su parte, las capas superficiales del colículo superior se proyectan hacia varios núcleos talámicos (pulvinar, NGL), y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

están conectadas indirectamente con áreas amplias de la corteza visual.

Las capas profundas del colículo superior reciben conexiones desde las vías somatosensorial y auditiva, además de entradas visuales desde las capas superficiales. Por tanto, las capas profundas del colículo superior contienen mapas somatotópico y retinotópico superpuestos, así como un mapa de localización espacial del sonido. Por ejemplo, un área que recibe información acerca del campo visual contralateral además recibirá información sobre sonidos que se originan desde el espacio auditivo contralateral, así como información acerca de estímulos somáticos aplicados sobre la superficie contralateral del cuerpo. Además, las capas profundas del colículo superior contienen un mapa motor que controla la posición de los ojos y la cabeza. Por ejemplo, la activación de neuronas en el colículo superior por una diana visual provoca el movimiento de los ojos para centrar la diana visual en la fóvea. De este modo, el colículo superior está implicado en respuestas reflejas a la aparición de un objeto nuevo o amenazador en el campo visual. De modo similar, un sonido o un contacto repentino sobre el cuerpo desembocará en los movimientos apropiados de la cabeza y los ojos para permitir la visualización del origen del estímulo. Las vías descendentes incluyen conexiones con el sistema oculomotor y con la médula espinal a través del tracto tectoespinal. Puede consultarse el capítulo 9 para obtener información sobre el papel del colículo superior en los movimientos oculares.

Otra proyección retiniana se dirige al **pretectum**, que activa bilateralmente neuronas preganglionares parasimpáticas en el **núcleo de Edinger-Westphal** que causan la constricción pupilar en el reflejo pupilar a la luz. Las áreas pretectales, además, están interconectadas a través de la comisura posterior, y, por tanto, el reflejo causa constricción pupilar tanto ipsolateral (directa) como contralateral (consensuada) cuando se aplica luz a uno de los ojos.

Además, las vías visuales incluyen conexiones con núcleos que actúan en funciones distintas de la visión. Por ejemplo, una proyección retiniana al **núcleo supraquiasmático** del hipotálamo controla la ritmicidad circadiana.

LOS SISTEMAS AUDITIVO Y VESTIBULAR

Los elementos periféricos de los sistemas auditivo y vestibular comparten componentes de los laberintos membranoso y óseo, emplean células ciliadas como transductores mecánicos, y transmiten información al SNC a través del nervio vestibulococlear (NC VIII). Sin embargo, el procesamiento por parte del SNC y las funciones sensoriales de los sistemas auditivo y vestibular son diferentes. La función del sistema auditivo es transducir el sonido. Ello nos permite reconocer indicaciones ambientales y comunicarnos con otros organismos. Las funciones auditivas más complejas son las relacionadas con el lenguaje. La función del sistema vestibular es proporcionar al SNC información relacionada con la posición y los movimientos de la cabeza en el espacio. El control de los movimientos oculares por parte del sistema vestibular se expone en el capítulo 9.

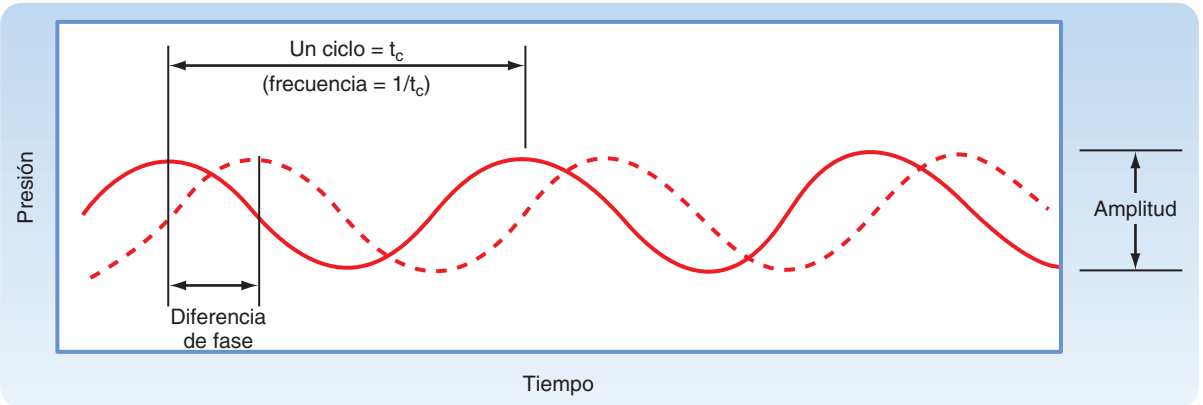
Audición

Sonido

El sonido se produce por ondas de compresión y descompresión que se transmiten por el aire o por otros medios elásticos, como el agua. La frecuencia del sonido se mide en ciclos por segundo, o **hercios (Hz)**. Cada tono puro es el resultado de una onda sinusoidal con una frecuencia específica, y cada tono puro se caracteriza no sólo por su frecuencia sino también, instantáneamente, por su amplitud y fase (fig. 8-15). El sonido que se produce de forma natural, sin embargo, es en realidad una mezcla de tonos puros. El **ruido** es un sonido no deseado, y puede tener cualquier composición de tonos puros. El sonido se propaga aproximadamente a 335 m/s por el aire. Las ondas están asociadas con ciertos cambios de presión, denominados presión de sonido. La unidad de la presión de sonido es el N/m^2, pero la presión de sonido se expresa más habitualmente como el **nivel de presión de sonido (NPS)**. La unidad de NPS es el **decibelio (dB)**:

● **Ecuación 8-1**

$$NPS = 20 \log P/P_R$$



● **Figura 8-15.** Se muestran dos tonos puros mediante las líneas continua y discontinua. La frecuencia se ha determinado a partir de la longitud de onda, como se indica. La amplitud es el cambio en la presión de sonido de máximo a máximo. Ambos tonos tienen la misma frecuencia y amplitud, pero difieren en fase.

http://booksmedicos.org

donde P es la presión de sonido y P_R es una presión de referencia (0,0002 dinas/cm^2, el umbral absoluto para la audición humana a 1.000 Hz). Un sonido con una intensidad 10 veces mayor sería de 20 dB; uno 100 veces mayor sería de 40 dB.

El oído joven sano humano es sensible a tonos puros con frecuencias de un rango entre 20 y 20.000 Hz. El umbral para la detección de un tono puro varía con su frecuencia (fig. 8-16). Los umbrales más bajos para la audición humana son para los tonos puros de alrededor de 3.000 Hz. El umbral a estas frecuencias es aproximadamente de –3 a –5 dB, en comparación con la referencia de 0 dB a 1.000 Hz. De acuerdo con esta escala, el discurso oral tiene una intensidad de aproximadamente 65 dB. Las frecuencias principales empleadas en el discurso caen en el rango de 300 a 3.500 Hz. Los sonidos que superan los 100 dB pueden lesionar el aparato auditivo periférico, y los superiores a 120 dB pueden causar dolor y lesión permanente. Según se envejece, los umbrales a las altas frecuencias se hacen mayores, reduciendo por tanto la capacidad de escuchar estos tonos, condición denominada **presbicusia**.

El oído

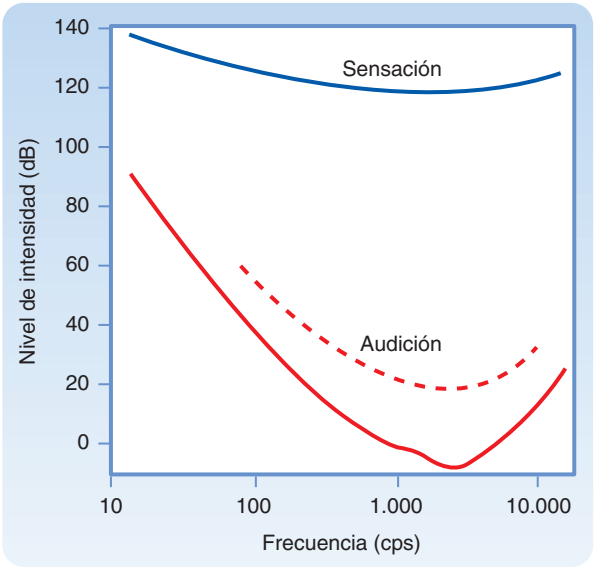
El aparato auditivo periférico es el oído, que puede subdividirse en oído externo, oído medio y oído interno (fig. 8-17).

Oído externo. El oído externo incluye la oreja, el orificio auditivo externo y el conducto auditivo. El conducto auditivo contiene glándulas que secretan **cerumen**, una sustancia cérea protectora. La oreja ayuda a dirigir el sonido al interior del conducto auditivo y participa en la localización del sonido. El conducto auditivo transmite las ondas de presión de sonido hacia la membrana timpánica. En los seres humanos, el conducto auditivo tiene una frecuencia de resonancia de unos 3.500 Hz, y esta frecuencia contribuye al bajo umbral de sensibilidad en ese rango.

Oído medio. El oído externo está separado del oído medio por la membrana timpánica (fig. 8-17, *A*). El oído medio contiene aire. Una cadena de huesecillos conecta la **membrana timpánica** con la ventana oval, una apertura en el oído interno. Junto a la ventana oval se encuentra la ventana redonda, otra apertura cubierta por una membrana entre los oídos medio e interno (fig. 8-17, *A* y *B*).

Los huesecillos son el **martillo**, el **yunque** y el **estribo**. El estribo tiene una porción basal que se inserta en la ventana oval. Tras la ventana oval se sitúa un componente lleno de líquido de la **cóclea**. Este componente se denomina **vestíbulo**, y es continuo, con una estructura tubular conocida como **rampa vestibular**. Los movimientos hacia el interior de la membrana timpánica provocados por las ondas de presión de sonido provocan que la cadena de huesecillos presione la porción basal del estribo al interior de la ventana oval (fig. 8-17, *B*). Este movimiento de la base del estribo, por su parte, desplaza el líquido del interior de la rampa vestibular. La onda de presión que se produce a continuación dentro del líquido se transmite a través de la **membrana basilar** de la **cóclea** hacia la **rampa timpánica** (v. más adelante) y provoca que la ventana redonda sobresalga hacia el oído medio.

La membrana timpánica y la cadena de huesecillos actúan como herramientas de ajuste de la impedancia. El oído ha de detectar ondas sonoras que viajan por el aire, pero los mecanismos de transducción neural dependen de movimientos en la cóclea llena de líquido, donde la impedancia acústica es mucho más alta que la del aire. Por tanto, sin una herramienta especial para el ajuste de la impedancia, la mayoría del sonido que alcanza el oído simplemente sería reflejado, como lo son las voces procedentes de la orilla cuando se está buceando. El ajuste de la impedancia en el oído depende: *a)* de la relación entre el área superficial de la gran membrana timpánica frente a la pequeña ventana oval, y *b)* de la

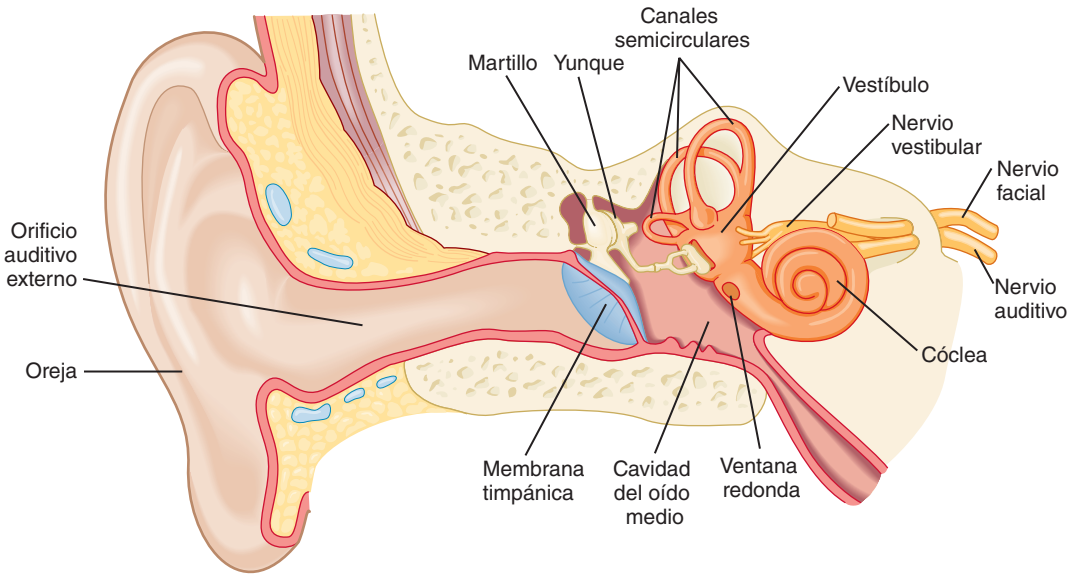


● **Figura 8-16.** Umbral de intensidades de sonido para diferentes frecuencias. La curva inferior indica la intensidad absoluta necesaria para detectar un sonido. La curva discontinua es el umbral de la audición funcional. La curva superior indica los niveles a los que el sonido se siente como doloroso.

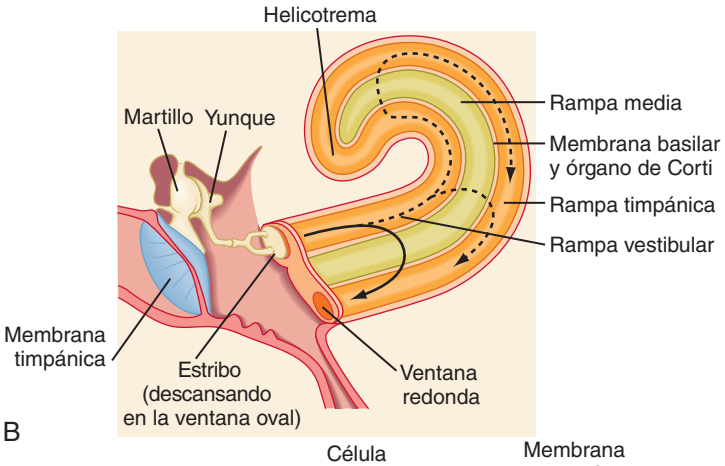
APLICACIÓN CLÍNICA

El oído medio sirve, además, para otras funciones. En él se localizan dos músculos: el tensor del tímpano unido al martillo y el estapedio unido al estribo. Cuando estos músculos se contraen, amortiguan los movimientos de los huesecillos y hacen descender la sensibilidad del aparato acústico. Esta acción puede proteger el aparato acústico frente a sonidos dañinos que pueden anticiparse. Sin embargo, una explosión repentina todavía puede lesionar el aparato acústico debido a que la contracción refleja de los músculos del oído medio no se produce con suficiente rapidez. La cámara del oído medio se conecta con la faringe a través de la trompa de Eustaquio. Las diferencias de presión entre el oído externo y el medio pueden igualarse mediante este paso. Si se acumula líquido en el oído medio, como durante una infección, la trompa de Eustaquio puede bloquearse. La diferencia de presión resultante entre el oído externo y el medio puede provocar un desplazamiento doloroso de la membrana timpánica y, en casos extremos, rotura de la membrana timpánica. Los cambios de presión no ajustados resultantes de volar o bucear también pueden causar malestar.

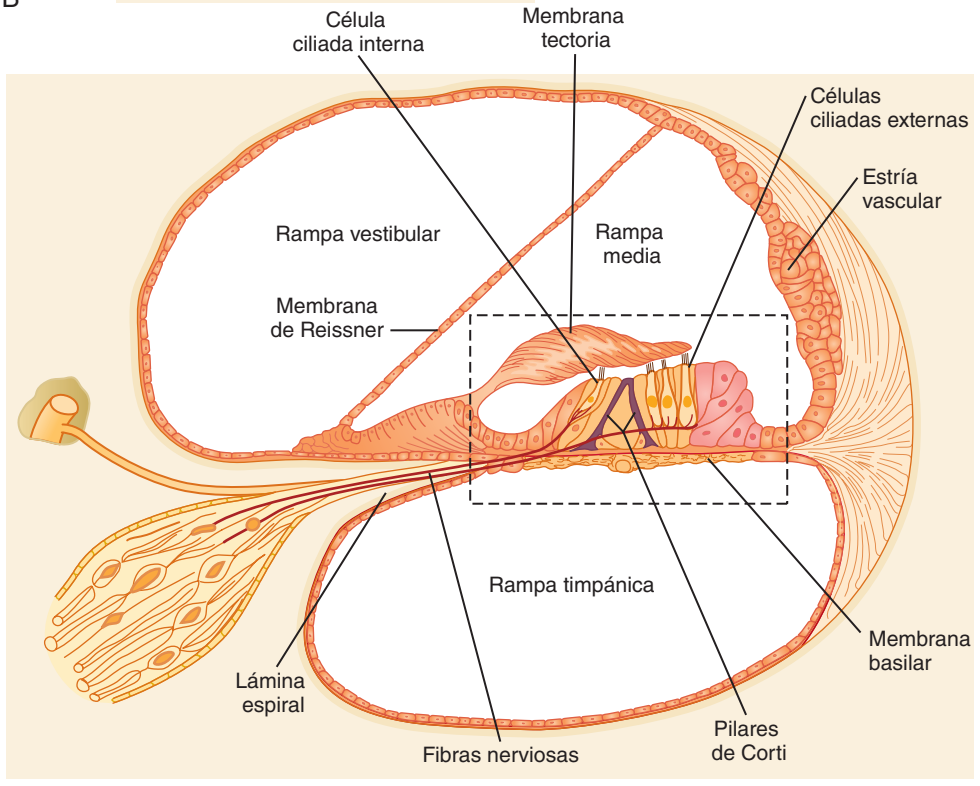
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



A



B



C

● **Figura 8-17.** Estructura del oído y la cóclea. **A**, Localización de la cóclea humana derecha en relación con el aparato vestibular y los oídos externo y medio. **B**, Relaciones entre los espacios correspondientes al oído externo, medio e interno, con la cóclea desenrollada para mayor claridad. **C**, Dibujo de una sección transversal de la cóclea. El órgano de Corti (v. figura 8-18 *A, B*) está encuadrado.

http://booksmedicos.org

ventaja mecánica del sistema de palanca formado por la cadena de huesecillos. Este ajuste de impedancia es suficiente para incrementar la eficiencia de transmisión de energía de cerca de 30 dB en el rango de audición de los 300 a los 3.500 Hz.

Oído interno. El oído interno está formado por los laberintos óseo y membranoso. El laberinto óseo es una serie compleja y continua de espacios en el hueso temporal del cráneo, mientras que el laberinto membranoso consiste en una serie de espacios y canales dentro de las partes blandas que descansan en el laberinto óseo. La cóclea y el aparato vestibular se forman a partir de estas estructuras.

La cóclea es un órgano de forma espiral (fig. 8-17, *A* y *B*). En los seres humanos, la espiral consiste en $2^3/_4$ vueltas desde una base ancha hasta un ápex estrecho, aunque su luz interior es pequeña en la base y amplia en la parte superior. El ápex de la cóclea se sitúa lateralmente (fig. 8-17, *A*). El corazón óseo sobre el que se enrosca la cóclea es el **modiolo**.

El componente del laberinto óseo de la cóclea se divide en varias cámaras. El vestíbulo es el espacio que se enfrenta a la ventana oval (fig. 8-17, *A*). Continua con el vestíbulo se encuentra la rampa vestibular, una cámara de forma espiral que se extiende hacia el ápex de la cóclea, donde se encuentra y fusiona con la **rampa timpánica** en el **helicotrema**. La rampa timpánica es otro espacio de forma espiral que se enrosca de vuelta por debajo de la cóclea para finalizar en la ventana redonda (fig. 8-17, *B*). Separando ambas, excepto en el helicotrema, se encuentra la rampa media englobada en el laberinto membranoso.

La **rampa media** o **conducto coclear** (fig. 8-17, *B* y *C*) es un tubo espiral de paredes membranosas que se extiende 35 mm a lo largo de la cóclea, entre las rampas vestibular y timpánica. Una de las paredes de la rampa media está formada por la **membrana basilar**, otra por la **membrana de Reissner**, y la tercera por la **estría vascular** (fig. 8-17, *C*).

Los espacios internos de la cóclea están rellenos de líquido. El líquido del laberinto óseo, que incluye las rampas vestibular y timpánica, es la **perilinfa**, que se asemeja mucho al líquido cefalorraquídeo. El líquido del laberinto membranoso, que incluye la rampa media, es la endolinfa, que es muy distinta de la perilinfa. La **endolinfa** contiene una alta [K^+] (aproximadamente, 145 mM) y una baja [Na^+] (aproximadamente, 2 mM); a ese respecto, se parece al fluido intracelular. Debido a que la endolinfa tiene un potencial positivo (aproximadamente, de +80 mV), existe un amplio gradiente de potencial (aproximadamente, de 140 mV) a través de las membranas de las células ciliadas que se encuentran en el interior de la cóclea. (Estas células ciliadas, que son los receptores sensoriales para el sonido, se analizarán con mayor detalle posteriormente). La endolinfa es secretada por la estría vascular, y drena a través del conducto endolinfático hacia los senos venosos de la duramadre.

El aparato neural responsable de la transducción del sonido es el **órgano de Corti** (fig. 8-17, *C*), que se encuentra dentro del conducto coclear. Descansa sobre la membrana basilar, y está constituido por varios componentes, que incluyen tres hileras de **células ciliadas externas**, una única hilera de **células ciliadas internas**, una **membrana tectoria** gelatinosa, y varios tipos de células de soporte. El órgano de Corti en los seres humanos contiene 15.000 células ciliadas externas y 3.500 internas. Los **pilares de Corti** ayudan a establecer un andamiaje rígido. En la superficie apical de las células ciliadas se sitúan los estereocilios, que pueden describirse como cilios no móviles que contactan con la membrana tectoria.

El órgano de Corti está inervado por fibras nerviosas pertenecientes a la división coclear del octavo nervio craneal. Las 32.000 fibras aferentes auditivas en los humanos se originan en células ganglionares sensoriales del **ganglio espiral**, que se localiza dentro del modiolo. Estas fibras nerviosas penetran en el órgano de Corti y finalizan en la base de las células ciliadas (v. figs. 8-17, *C,* y 8-18). Aproximadamente el 90% de las fibras finaliza sobre las células ciliadas internas, y las restantes, sobre células ciliadas externas. Así, en este ordenamiento, unas 10 fibras aferentes inervan cada célula ciliada interna, mientras que otras fibras aferentes divergen para inervar unas cinco células ciliadas externas cada una. Las células ciliadas internas aportan la mayoría de la información neural sobre señales acústicas que utiliza el SNC para la audición. La función de las células ciliadas externas es menos conocida.

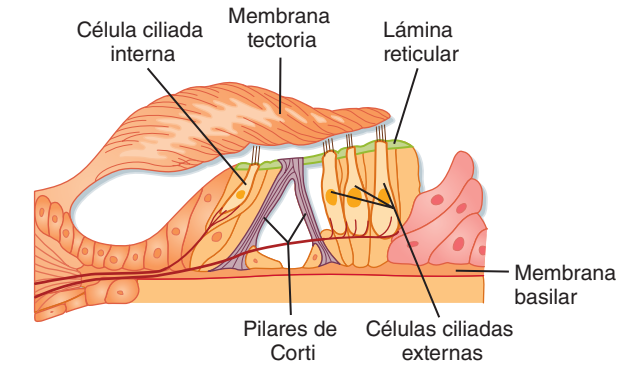
Además de por fibras aferentes, el órgano de Corti está inervado por fibras eferentes, la mayoría de las cuales finalizan sobre células ciliadas externas. Estos eferentes cocleares se originan en el núcleo olivar superior del tronco encefálico, y a menudo se denominan **fibras olivococleares**. La longitud de las células ciliadas externas es variable; esta característica sugiere que los cambios en la longitud de las células ciliadas internas puede afectar a la sensibilidad, o «sintonización», de las células ciliadas internas. Las fibras cocleares eferentes pueden controlar la longitud de las células ciliadas externas. Este tipo de mecanismo posiblemente podría influir en la sensibilidad de la cóclea y en el modo en el que el encéfalo reconoce el sonido. Otras fibras eferentes que finalizan sobre fibras cocleares aferentes pueden ser inhibidoras, y pueden colaborar a mejorar la discriminación de frecuencias.

Las ondas sonoras son transducidas por el órgano de Corti. Las ondas sonoras que alcanzan el oído provocan que oscile la membrana timpánica, y estas oscilaciones son transmitidas hacia la rampa vestibular por los huesecillos. Esto crea una diferencia de presión entre la rampa vestibular y la timpánica (fig. 8-17, *B*) que sirve para desplazar la membrana basilar y, con ello, el órgano de Corti (fig. 8-18, *A* y *B*). Debido a las fuerzas de cizalla ocasionadas por el desplazamiento relativo de las membranas basilar y tectoria, se doblan los estereocilios de las células ciliadas. El

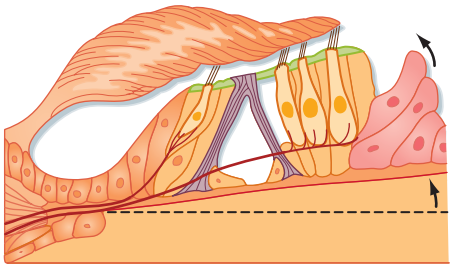
APLICACIÓN CLÍNICA

Una causa frecuente de sordera es la destrucción de las células ciliadas provocada por sonidos intensos. Las células ciliadas pueden ser destruidas, por ejemplo, por la exposición a ruido industrial o por escuchar música muy alta. Clásicamente, se lesionan selectivamente las células ciliadas en ciertas partes de la cóclea, y por tanto puede perderse la audición de un determinado nivel de frecuencias. La presbicusia, o pérdida de la audición de frecuencias altas que se produce con la edad, se incrementa probablemente por la pérdida de células ciliadas debida a la exposición al ruido durante largos períodos de tiempo en los ambientes urbanos.

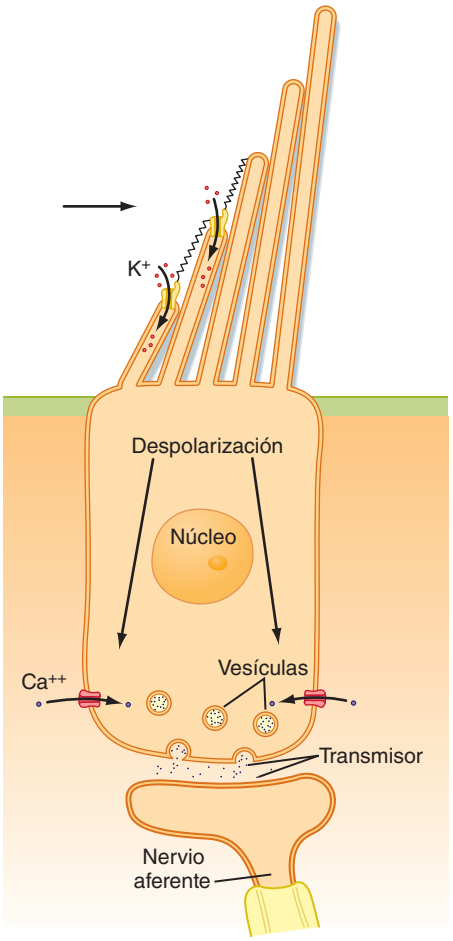
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



A



B



C

desplazamiento hacia arriba dobla los estereocilios hacia el más alto (lejos del modiolo), lo que despolariza las células ciliadas; la desviación hacia abajo dobla los estereocilios en sentido opuesto, lo que hiperpolariza las células ciliadas.

Transducción del sonido

A la vista del amplio rango de frecuencias y amplitudes de los estímulos sonoros, no es sorprendente que la transducción de las células ciliadas deba proporcionar una respuesta rápida. La respuesta rápida a la desviación de los cilios se basa en una apertura directa de canales iónicos mediante «enlaces de extremidad» que conectan la extremidad de cada estereocilio con el tallo del siguiente más alto (fig. 8-18, *C*). Con la desviación, los enlaces de las extremidades están sujetos a una acción de palanca que abre transitoriamente los canales, permite la entrada de K^+ (debido a la alta $[K^+]$ y al alto potencial de la endolinfa), y se despolariza la célula ciliada. Se han propuesto varios mecanismos para explicar la igualmente importante rápida adaptación necesaria para una respuesta de alta frecuencia. Una respuesta «de resorte» por parte de los enlaces de las extremidades permitiría que se moviese el punto de anclaje del enlace de la extremidad a lo largo del tallo del estereocilio para reiniciar el apalancamiento mecánico del enlace de la extremidad. Adicionalmente, se ha observado que el Ca^{++} puede penetrar y anclarse al canal abierto, modificarlo para que requiera una fuerza de apertura mayor y, de este modo, reducir la probabilidad estadística de apertura.

El gradiente de potencial que induce el movimiento de los iones al interior de las células ciliadas incluye tanto el potencial en reposo de las células ciliadas como el potencial positivo de la endolinfa. Como se indicó previamente, el gradiente total a través de la membrana apical de las células ciliadas es, aproximadamente, de 140 mV. Por tanto, el cambio de la conductividad de membrana en las membranas apicales de las células ciliadas da como resultado un rápido flujo de corriente que provoca el potencial receptor en estas células. Este flujo de corriente puede registrarse extracelularmente como un **potencial microfónico coclear**, un acontecimiento oscilatorio que tiene la misma frecuencia que el estímulo acústico. El potencial microfónico coclear representa la suma de los potenciales receptores de un número determinado de células ciliadas.

Las células ciliadas, como los fotorreceptores retinianos, liberan un neurotransmisor excitador (probablemente, glutamato) cuando se despolarizan. El transmisor produce un potencial generador en las fibras nerviosas cocleares aferentes con las que realiza sinapsis la célula ciliada. En resumen, el sonido se transduce cuando los movimientos oscilatorios de la membrana basilar provocan cambios transitorios en el voltaje transmembrana de las células ciliadas, y, en consecuencia, la generación de potenciales de acción en la fibras nerviosas cocleares aferentes. Puede registrarse extracelularmente la actividad de gran número de fibras cocleares aferentes como un potencial de acción compuesto.

● **Figura 8-18.** **A** y **B**, Detalle del área encuadrada en la figura 8-17, **C**, que muestra el órgano de Corti y demuestra cómo el movimiento de la membrana basilar provocará que se doblen los estereocilios debido a las fuerzas de cizalladura producidas por el desplazamiento relativo de las células ciliadas y de la membrana tectoria. **C**, Esquema de una célula ciliada con conexiones de enlace de extremidad entre los cilios de la célula ciliada para demostrar cómo las fuerzas de cizalladura abren los canales mecanorreceptores.

http://booksmedicos.org

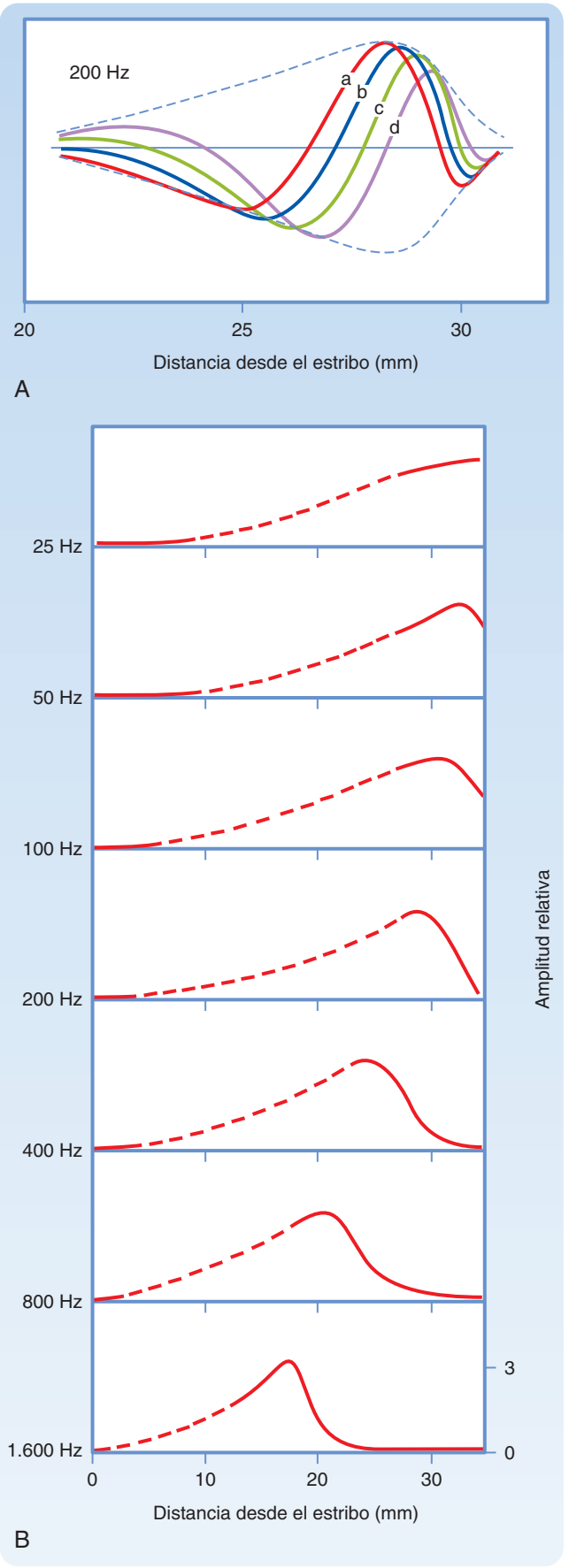
Sin embargo, no todas las fibras cocleares aferentes descargan como respuesta a una frecuencia particular del sonido. Un factor que influye en cuáles son las fibras aferentes que descargan es su localización a lo largo del órgano de Corti. La localización de una fibra aferente es importante debido a que, para cualquier frecuencia de sonido dada, hay un lugar de máximo desplazamiento según viaja la onda de presión a lo largo de la membrana basilar (fig. 8-19). La localización varía debido a que la anchura y la tensión a lo largo de la membrana basilar cambia según la distancia desde la base.

Sobre la base de estas diferencias en anchura y tensión, los investigadores concluyeron originalmente que partes diferentes de la membrana basilar tienen diferentes frecuencias de resonancia. Por ejemplo, la membrana basilar tiene aproximadamente 100 µm de anchura en la base y 500 µm de anchura en el ápex. Además, tiene la tensión más alta en la base. Por tanto, se preveía que la base vibraría a frecuencias más altas que el ápex, como hacen las cuerdas más cortas de los instrumentos musicales. Sin embargo, los experimentos han mostrado que la membrana basilar se mueve como un conjunto en ondas viajeras (v. fig. 8-19). Los movimientos de la membrana basilar son máximos cerca de la base de la cóclea durante los tonos de alta frecuencia, y máxima cerca del ápex durante los tonos de baja frecuencia.

En efecto, la membrana basilar actúa como un analizador de frecuencias; distribuye el estímulo a lo largo del órgano de Corti de manera que diferentes células ciliadas responden de modo distinto ante frecuencias específicas de sonido. Ésta es la base para la **teoría espacial de la audición**. Adicionalmente, las células ciliadas localizadas en lugares diferentes a lo largo del órgano de Corti están sintonizadas a diferentes frecuencias debido a diferencias en sus estereocilios y propiedades biofísicas. Como resultado de estos factores, la membrana basilar y el órgano de Corti poseen el denominado mapa tonotópico (fig. 8-20).

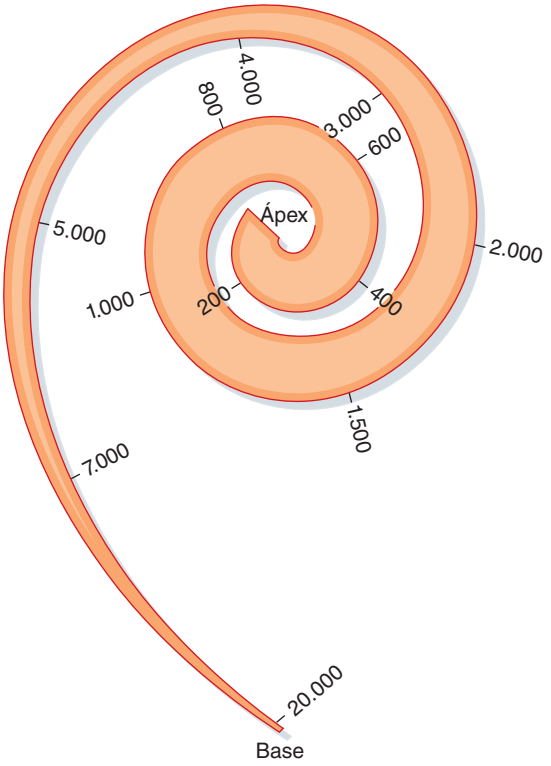
Fibras nerviosas cocleares

La actividad de las células ciliadas en el órgano de Corti provoca potenciales de acción en las fibras aferentes primarias del nervio coclear. Estas aferencias del NC VIII vestibulococlear son células bipolares con vaina de mielina alrededor de sus cuerpos celulares, además de alrededor de sus axones. Sus cuerpos celulares se encuentran en el ganglio espiral, sus procesos periféricos finalizan sobre las células ciliadas y sus procesos centrales finalizan en los núcleos cocleares del tronco encefálico.



● **Figura 8-19.** Frecuencias diferentes de sonido dan como resultado diferentes amplitudes de desplazamiento de la membrana basilar en distintos lugares a lo largo del órgano de Corti. **A**, Onda viajera producida en la membrana basilar por un sonido de 200 Hz. Las curvas en a, b, c y d representan el desplazamiento de la membrana basilar a tiempos diferentes, y la línea discontinua es la cubierta formada por los máximos de la onda a diferentes tiempos. La máxima desviación se produce a unos 29 mm de la ventana oval. **B**, Cubiertas de ondas viajeras producidas por varias frecuencias de sonido. Obsérvese que el máximo desplazamiento varía con la frecuencia y está más próximo al estribo cuando la frecuencia es más alta. (Redibujado de Von Bekesy G: Experiments in Hearing. New York, McGraw-Hill, 1960.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 8-20.** Diseño del mapa tonotópico de la cóclea. (Redibujado de Stuhlman O: An Introduction to Biophysics. New York, John Wiley & Sons, 1943.)

Frecuencias características. Una fibra aferente coclear produce una descarga máxima cuando es estimulada por una frecuencia de sonido en particular, denominada **frecuencia característica** de esa fibra. La frecuencia característica puede determinarse a partir de una curva de sintonización para la fibra (fig. 8-21). Una **curva de sintonización** representa el umbral para la activación de la fibra nerviosa por diferentes frecuencias de sonido. Clásicamente, las curvas de sintonización son afiladas cerca del umbral, pero se abren a niveles de presión de sonido altos. Tanto las áreas excitadoras como las inhibidoras pueden incluirse en una curva de sintonización (fig. 8-21, *A*). La forma cerrada de algunas curvas de sintonización puede reflejar procesos inhibidores.

Codificación. Las diferentes características de un estímulo acústico están codificadas en las descargas de las fibras nerviosas cocleares. La duración está señalizada por la duración de la actividad; la intensidad está señalizada tanto por la cantidad de actividad neuronal como por el número de fibras que descargan. Para los sonidos de baja frecuencia, la frecuencia está señalizada por la tendencia de una fibra aferente a descargar en fase con el estímulo (**fijación de fase**, fig. 8-22, *A*). La fijación de fase también puede ocurrir para sonidos con períodos más cortos que el período refractario absoluto de la fibra aferente. Si el tono es mucho mayor de 1 kHz, una única fibra no puede descargar con cada ciclo. El SNC puede detectar información de más alta frecuencia, sin embargo, por la actividad de una población de fibras aferentes, cada una de las cuales descargue en fase con el estímulo y que, como grupo, señalicen la frecuencia del estímulo (fig. 8-22, *B*). Esta observación es la base de la **teoría de la frecuencia de la audición**.

Para frecuencias aún mayores (> 5.000 Hz), debe dominar la teoría espacial, con el SNC interpretando sonidos que activan fibras aferentes que inervan células ciliadas cerca de la base de la cóclea al ser de frecuencia alta. Por tanto, se requieren las teorías tanto espacial como de la frecuencia para explicar la codificación de la frecuencia del sonido (**teoría dúplex**) a lo largo del intervalo completo desde 20 hasta 20.000 Hz.

Vía auditiva central

Las fibras aferentes cocleares realizan sinapsis en las neuronas de los núcleos cocleares dorsales y ventrales. Estas neuronas dan lugar a axones que contribuyen a las vías auditivas centrales. Algunos de los axones procedentes de los núcleos cocleares se decusan al lado contralateral y ascienden por el **lemnisco lateral**, el principal tracto auditivo ascendente. Otros conectan con varios núcleos ipsolaterales o contralaterales, como los **núcleos olivares superiores**, que se proyectan a través de los lemniscos laterales ipsolateral y contralateral. Cada lemnisco lateral finaliza en un **colículo inferior**. Las neuronas del colículo inferior se proyectan hacia el **núcleo geniculado medial** del tálamo, que da lugar a la radiación auditiva. La radiación auditiva finaliza en la **corteza auditiva** (áreas 41 y 42), localizada en las circunvoluciones temporales transversales del lóbulo temporal.

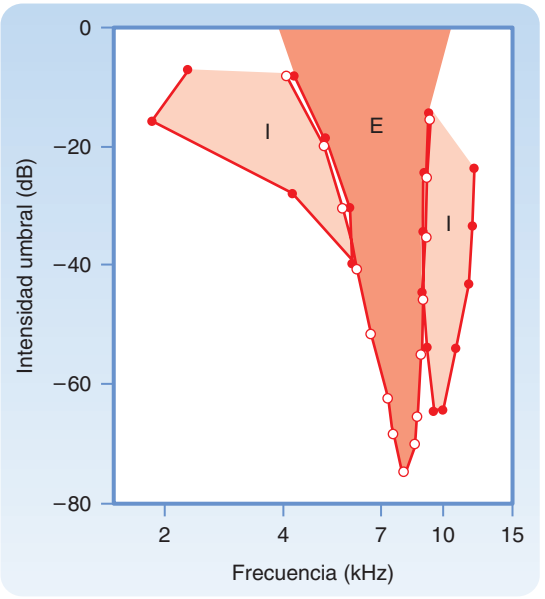
APLICACIÓN CLÍNICA

Una situación importante, aunque poco habitual, que puede interrumpir la función de las fibras nerviosas cocleares es el **neuroma acústico**, un tumor de células de Schwann del octavo nervio. Según crece el tumor, la irritación de las fibras nerviosas cocleares puede causar un sonido de timbre en el oído afectado (**acúfenos**). Finalmente, la conducción en las fibras nerviosas cocleares está bloqueada, y el oído se vuelve sordo. El tumor puede intervenirse quirúrgicamente mientras todavía es pequeño; por tanto, el diagnóstico temprano es importante. Si se permite al tumor agrandarse sustancialmente, puede interrumpir el nervio octavo completamente y causar dificultades vestibulares, además de las auditivas. Además, puede afectar o distorsionar los nervios craneales vecinos (p. ej., V, VII, IX y X), y podría producir signos cerebelares por compresión de los pedúnculos cerebelares.

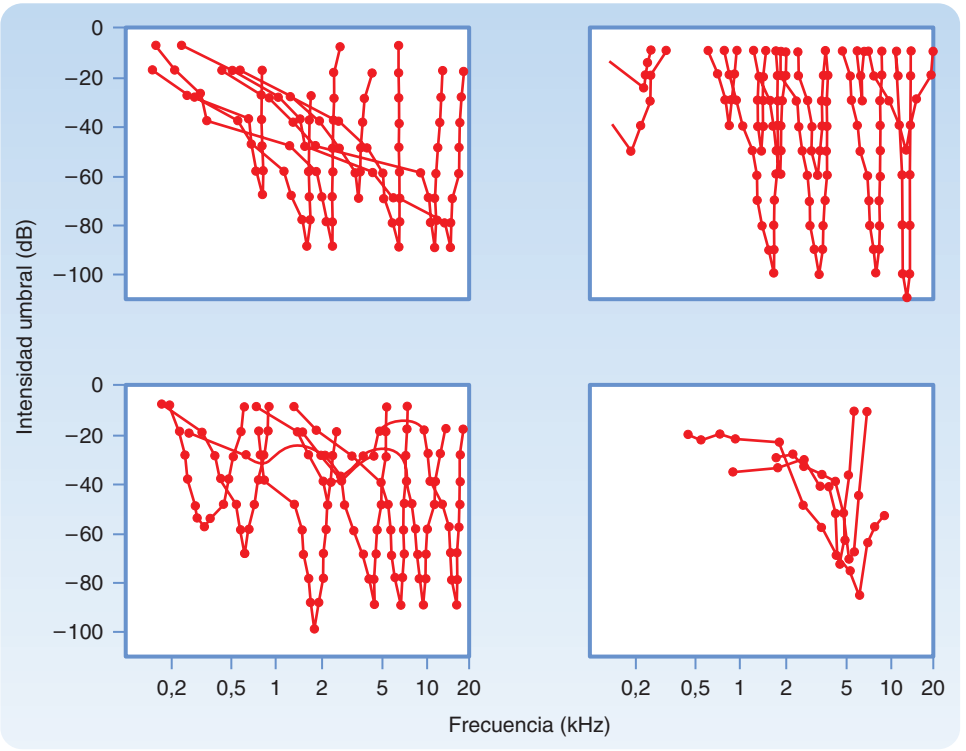
APLICACIÓN CLÍNICA

La entrada desde cada oído está representada bilateralmente en la vía ascendente del sistema auditivo a nivel del lemnisco lateral y por encima de éste. Por tanto, la representación del espacio auditivo es compleja, incluso a nivel del tronco encefálico. Por consiguiente, la sordera unilateral puede producirse por lesiones aisladas de los núcleos cocleares o de estructuras más periféricas. Las lesiones centrales no causan sordera unilateral, aunque pueden interferir con la sensibilidad general al discurso oral o con la localización del sonido.

http://booksmedicos.org



A



B

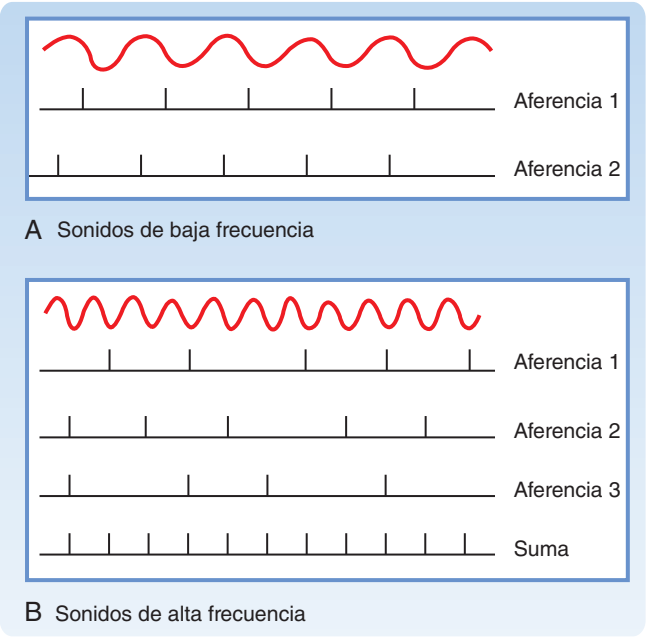
● **Figura 8-21.** Curvas de sintonización de neuronas del sistema auditivo. Las curvas de sintonización pueden considerarse como representaciones de los campos receptores. **A**, Curva de sintonización con regiones excitadoras (E) e inhibidoras (I). **B**, Curvas de sintonización para fibras del nervio coclear (*superior izquierda*), neuronas del colículo inferior (*superior derecha*), cuerpo trapezoide (*inferior izquierda*) y núcleo geniculado medial (*inferior derecha*). (**A**, Redibujado de Arthur RM y cols.: J Physiol [Lond] 212:593, 1971; **B**, Redibujado de Katsui Y. En: Rosenblith WA [ed]: Sensory Communication. Cambridge, MA, MIT Press, 1961.)

Organización funcional del sistema auditivo central

Campos receptores y mapas tonotópicos. Las respuestas de las neuronas en diversas estructuras que pertenecen al sistema auditivo pueden describirse mediante **curvas de sintonización** (v. fig. 8-21, *B*). Mediante la representación de la distribución de las frecuencias características de las neuronas dentro de un núcleo o en la corteza auditiva puede revelarse un **mapa tonotópico** en el que las neuronas se ordenan según sus frecuencias «óptimas». Se han hallado mapas tonotópicos en los núcleos cocleares, complejo olivar superior, colículo inferior, núcleo geniculado medial y corteza auditiva. Una estructura auditiva determinada puede, de hecho, contener varios mapas tonotópicos.

Interacciones binaurales. La mayoría de las neuronas auditivas localizadas en niveles por encima de los núcleos cocleares responden a la estimulación en los dos oídos (esto es, poseen **campos receptores binaurales**). Los campos receptores binaurales contribuyen a la localización del sonido. Un ser humano puede distinguir sonidos que se originan en focos tan poco distanciados

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 8-22.** **A**, A frecuencias bajas, las aferencias auditivas individuales pueden responder a cada ciclo de la frecuencia de la señal. **B**, A frecuencias mayores, cada aferencia genera un potencial de acción sólo en ciertos ciclos, limitados por su frecuencia máxima de disparo. Sin embargo, la población general de aferencias todavía puede señalizar la frecuencia del estímulo mediante la agrupación de frecuencias de disparo.

como de 1 grado. El sistema auditivo emplea diferentes indicaciones para juzgar el origen de los sonidos, incluyendo diferencias en el tiempo (o fase) de llegada del sonido a los dos oídos, y diferencias en la intensidad de sonido entre los dos lados de la cabeza.

Estos factores proporcionan información sobre la localización de un sonido influyendo en la actividad de las neuronas en el complejo olivar superior. Por ejemplo, las neuronas del núcleo olivar superior medial poseen dendritas mediales y laterales. Las sinapsis sobre las dendritas mediales son mayoritariamente excitadoras, y se originan desde el núcleo coclear ventral contralateral. Las que hay sobre las dendritas laterales son mayoritariamente inhibidoras, y proceden del núcleo coclear ventral ipsolateral. Las diferencias en la fase del sonido que alcanza los dos oídos afecta a la fortaleza y coordinación de la excitación e inhibición que alcanzan a una neurona olivar medial en particular. La actividad de esta neurona puede entonces proporcionar información acerca de la localización del sonido. El núcleo olivar superior lateral emplea las diferencias en la intensidad sonora que alcanza los dos oídos para proporcionar información acerca del foco del sonido.

Organización cortical. Varias características de la corteza auditiva primaria recuerdan a las de otras áreas sensoriales primarias. No solamente están presentes mapas sensoriales, en este caso mapas tonotópicos, en la corteza auditiva, sino que esta región cortical también lleva a cabo una extracción de características. Las neuronas de la corteza auditiva primaria forman **columnas de isofrecuencia** (en las que las neuronas de cada columna tienen la misma frecuencia característica), y además, forman columnas alternas, conocidas como columnas de sumación y supresión. Las neuronas de las **columnas de sumación** responden más a las entradas binaurales que a las monoaurales. Las neuronas de las **columnas de supresión** responden menos a la estimulación binaural que a la monoaural, y, por consiguiente, es dominante la respuesta a uno de los oídos. Algunas neuronas son selectivas para los cambios de dirección de frecuencia.

Las lesiones bilaterales de la corteza auditiva tienen cierto efecto en la capacidad de distinguir la frecuencia o intensidad de sonidos diferentes, y se reducen las capacidades para localizar el sonido y para comprender el discurso oral. Las lesiones unilaterales, en cambio, tienen poco efecto, especialmente si está implicado el hemisferio no dominante (para el lenguaje). Evidentemente, la discriminación de la frecuencia depende de la actividad en los niveles inferiores de la vía auditiva, posiblemente en el colículo inferior.

Como ya se ha indicado, la sordera unilateral puede estar causada por lesiones en el aparato auditivo periférico o en los núcleos cocleares, pero no por otras lesiones del SNC. Una pérdida diferenciada de audición para frecuencias específicas puede ser el resultado de lesiones en parte del órgano de Corti (p. ej., por exposición a un sonido intenso, como música particularmente alta o ruido industrial). El grado de sordera puede cuantificarse para diferentes frecuencias por audiometría. En la audiometría, se presentan a cada oído tonos de diferentes frecuencias e intensidades. Se representa un **audiograma** para mostrar los umbrales de cada oído para frecuencias de sonido representativas. La comparación con el audiograma de individuos normales muestra el déficit auditivo (en decibelios). El patrón de déficit ayuda al diagnóstico de la causa de pérdida auditiva.

A menudo se usan clínicamente dos pruebas sencillas para distinguir los tipos más importantes de sordera: **pérdida de conducción** y **pérdida neurosensorial**. La pérdida auditiva de conducción se produce en los trastornos del oído externo (p. ej., canal auditivo bloqueado por cerumen) o del oído medio (p. ej., rotura del tímpano). La pérdida auditiva neurosensorial refleja trastornos del oído interno, del nervio coclear o de las conexiones centrales.

La **prueba de Weber** se emplea para evaluar la magnitud de la pérdida de conducción auditiva. En esta prueba, se apoya la base de un diapasón contra la mitad de la parte superior de la cabeza, y se pide al sujeto que localice el sonido. Habitualmente, el sonido no se localiza en un oído en particular; sin embargo, si el paciente tiene una pérdida auditiva de conducción (p. ej., debido a una membrana timpánica perforada, líquido en el oído medio, otoesclerosis o pérdida de continuidad de la cadena de huesecillos), el sonido se localiza en el oído sordo, debido a que es conducido hacia la cóclea a través del hueso. El sonido también es conducido hacia la cóclea del oído no lesionado, pero el sonido conducido por el hueso no activa el órgano de Corti tan bien como el conducido normalmente a través de la membrana timpánica y la cadena de huesecillos. Una razón por la que el sonido en la prueba de Weber no se localiza en el oído sano puede ser la de que la audición normal está inhibida por el nivel de sonido ambiental (**enmascaramiento auditivo**). En cambio, en los sujetos con pérdida auditiva neurosensorial (p. ej., debida a lesión en el órgano de Corti, el nervio coclear o núcleos cocleares), el sonido se localiza en el lado sano.

http://booksmedicos.org

En la **prueba de Rinne**, se apoya un diapasón contra el proceso mastoideo, y se pide al sujeto que indique cuándo desaparece el sonido. Después, se sostiene el diapasón cerca del orificio auditivo externo. En los sujetos sanos, el sonido se vuelve a escuchar debido a que se transmite de manera más efectiva hacia la cóclea por el aire (esto es, conducción aérea > conducción ósea). Si está dañado el mecanismo de conducción, el sonido no se escucha cuando se sostiene el diapasón cerca del orificio auditivo externo. En este caso, la conducción ósea es mejor que la aérea. Si la pérdida auditiva es neurosensorial, se escucha de nuevo el sonido cuando se sitúa el diapasón junto al orificio auditivo externo, debido a que con pérdida auditiva neurosensorial, el oído interno y el nervio coclear son menos capaces de transmitir impulsos independientemente de que las vibraciones sonoras alcancen la cóclea a través del aire o del hueso. Por tanto, debido a que la conducción aérea es más efectiva que la ósea, el patrón de conducción ósea observado con pérdida auditiva neurosensorial es el mismo que en un oído sano.

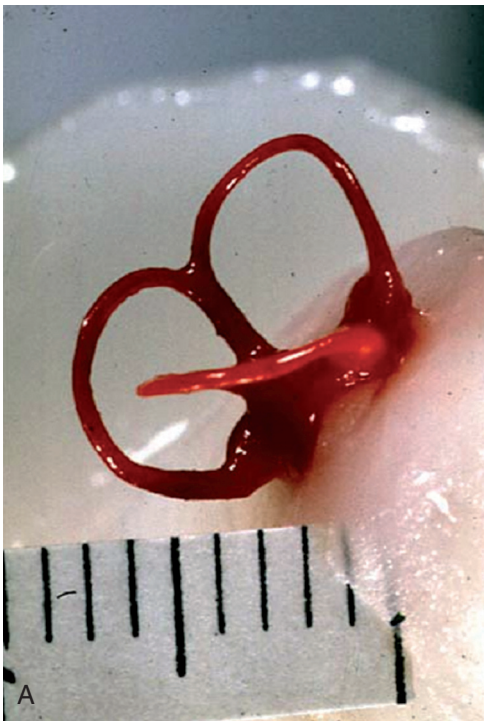
El sistema vestibular

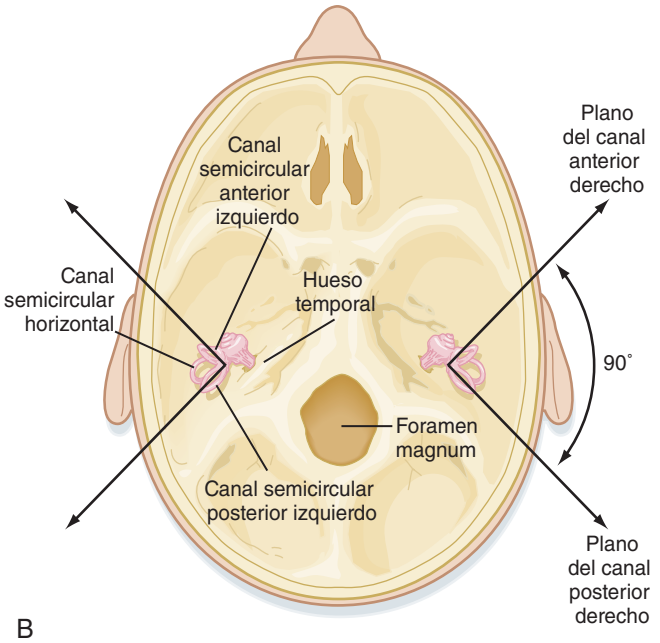
El sistema vestibular detecta aceleraciones angulares y lineales de la cabeza. Las señales del sistema vestibular activan movimientos de la cabeza y de los ojos para estabilizar la imagen visual en la retina y permitir al cuerpo realizar ajustes en la postura que mantengan el equilibrio. La descripción siguiente del sistema vestibular se centra en los aspectos sensoriales de la función vestibular y en una introducción a las vías vestibulares centrales. El papel del aparato vestibular en el control motor se expone en el capítulo 9.

El aparato vestibular

Estructura del laberinto vestibular. El aparato vestibular, como la cóclea, consiste en un componente del laberinto membranoso englobado por el laberinto óseo. El aparato vestibular de cada lado está compuesto por tres **canales semicirculares** y dos **órganos otolíticos** (figura 8-23; v. también fig. 8-17, *A*). Estas estructuras están rodeadas por perilinfa y contienen endolinfa. Los canales semicirculares son los **canales horizontal**, **superior** y **posterior**. Los órganos otolíticos son el **utrículo** y el **sáculo**. En la unión de cada canal semicircular con el utrículo se encuentra un hinchamiento denominado **ampolla**. Todos los canales semicirculares se conectan con el utrículo. El utrículo se une al sáculo a través del ductus reuniens. El conducto endolinfático se origina desde el **ductus reuniens**, y finaliza en el **saco endolinfático**. El sáculo se conecta en la cóclea a través de la que la endolinfa (producida por la estría vascular de la cóclea) puede alcanzar el aparato vestibular.

Los tres canales semicirculares de un lado coinciden con los canales semicirculares coplanares correspondientes del otro lado. Los canales horizontales a cada lado de la cabeza se corresponden, como lo hacen el canal superior de un lado y el canal posterior del otro lado (fig. 8-23, *B*). Este ordenamiento permite al epitelio sensorial, en pares de canales que se corresponden en los dos lados, cooperar en la detección del movimiento de la cabeza en todos los planos. Una característica importante de los canales horizontales es que se encuentran en el plano horizontal respecto al horizonte si la cabeza se inclina hacia abajo 30 grados. El utrículo está orientado casi horizontalmente; el sáculo está orientado verticalmente.

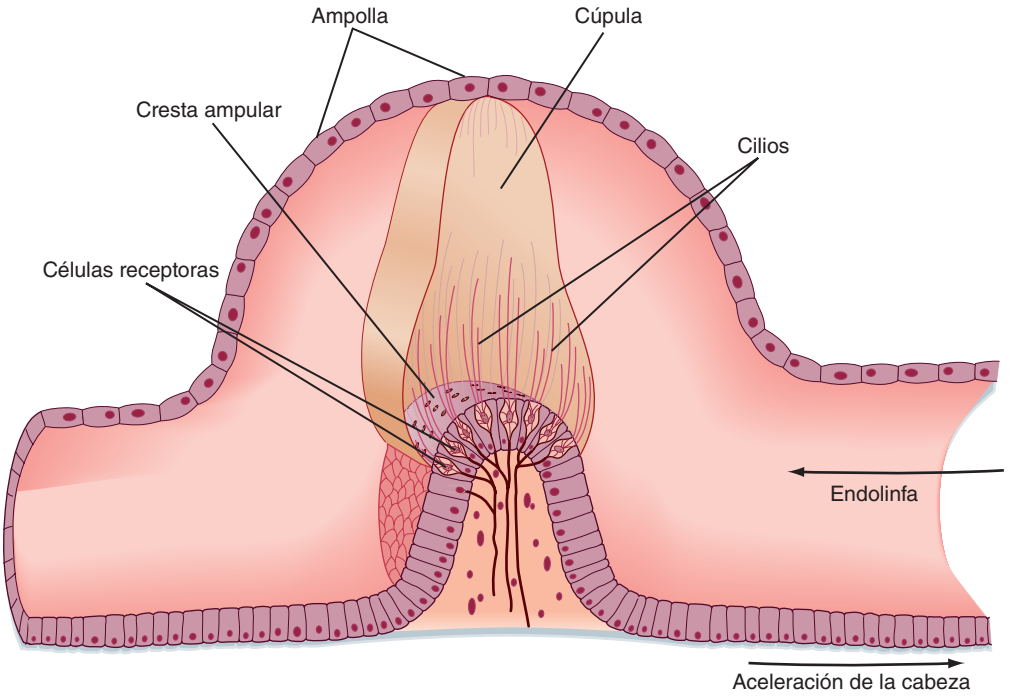




● **Figura 8-23.** **A,** Vista lateral de los canales semicirculares derechos de un mono Rhesus extirpados después de ser rellenados con plástico. Escala en mm. (Cortesía del Dr. John Simpson, Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York). **B,** Vista de la base del cráneo que muestra la orientación de las estructuras del oído interno. Los pares coplanares de canales semicirculares incluyen los canales horizontales, así como los canales superior y contralateral posterior. (Redibujado de Haines DE [ed]: Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications, 3.ª ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2006.)

La ampolla de cada canal semicircular contiene un epitelio sensorial. El epitelio sensorial del canal semicircular se denomina **cresta ampular** (fig. 8-24). Una cresta ampular consiste en una cuña cubierta por epitelio en el que hay células ciliadas vestibulares. Estas células cilia-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 8-24.** Dibujo de una cresta ampular dentro de una ampolla. Los estereocilios y el cinocilio de cada célula ciliada se extienden en el interior de la cúpula, la cual abarca la completa sección transversal de la ampolla.

das están inervadas por fibras aferentes primarias del nervio vestibular, que es una subdivisión del octavo nervio craneal.

Al igual que las células ciliadas cocleares, cada célula ciliada vestibular contiene un conjunto de estereocilios en su superficie apical. Sin embargo, a diferencia de las células ciliadas cocleares, las células ciliadas vestibulares poseen además un gran cinocilio único. Los cilios de las células ciliadas ampulares están inmersos en una estructura gelatinosa denominada cúpula. La cúpula cruza la ampolla y ocluye su luz completamente. El movimiento de la endolinfa, producido por la aceleración angular de la cabeza en el plano del canal, desvía la cúpula y, en consecuencia, dobla los cilios de las células ciliadas. La cúpula tiene la misma densidad específica que la endolinfa, y por tanto, no se ve afectada por fuerzas de aceleración lineales, como las ejercidas por la gravedad.

Los epitelios sensoriales de los órganos otolíticos se denominan **mácula del utrículo** y **mácula del sáculo** (fig. 8-25). Las células ciliadas están inmersas en el epitelio que recubre cada mácula. Como en las crestas ampulares, los esterocilios y cinocilios de la mácula se proyectan al interior de una masa gelatinosa. Sin embargo, la masa gelatinosa de la mácula contiene numerosos otolitos («piedras del oído») compuestos por cristales de carbonato cálcico. En conjunto, la masa gelatinosa y sus otolitos se conocen como **membrana otolítica**. Los otolitos aumentan la densidad específica de la membrana otolítica alrededor del doble que la de la endolinfa. Por tanto, la membrana otolítica tiende a moverse cuando está sujeta a aceleración, ya sea lineal, como la producida por la gravedad, o angular, especialmente cuando el centro de rotación se halla fuera de la cabeza.

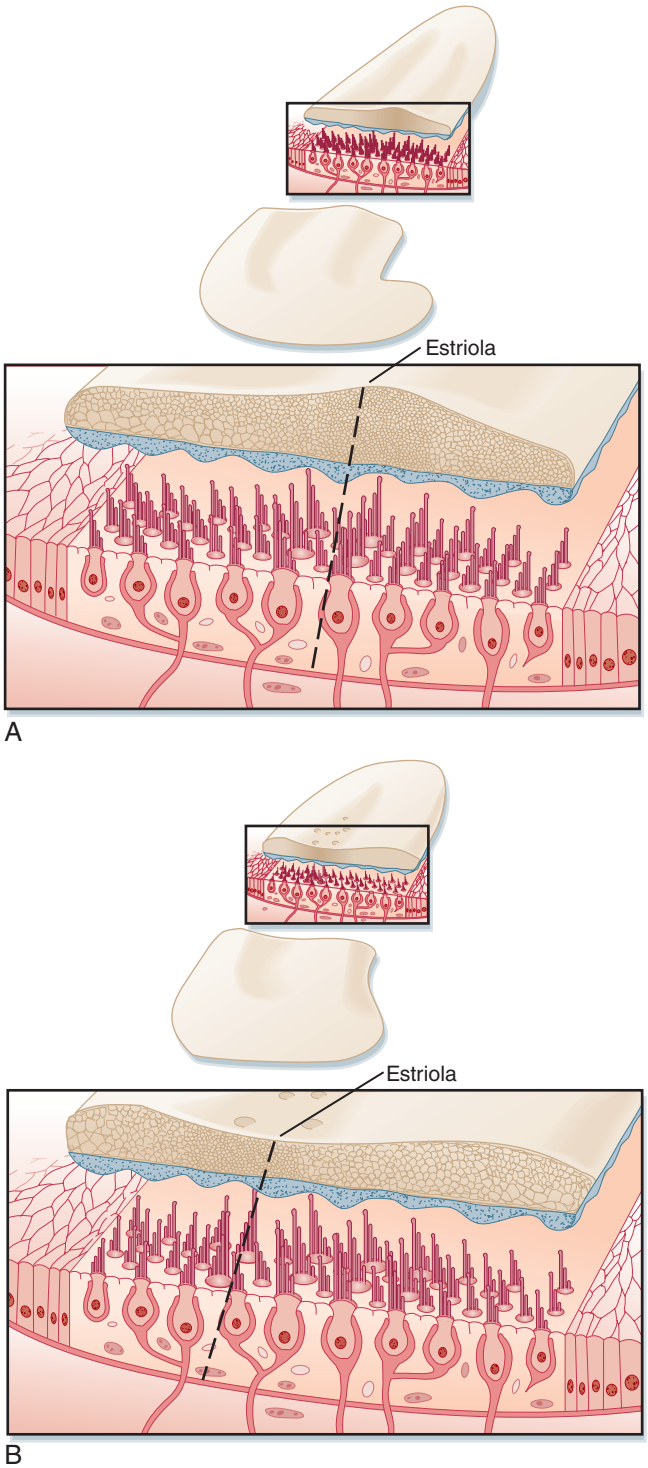
Inervación del epitelio sensorial del aparato vestibular. Los cuerpos celulares de las fibras aferentes primarias del nervio vestibular se localizan en el ganglio de Scarpa. Las neuronas son bipolares, y sus cuerpos celulares, así como sus axones, están mielinizados. El nervio vestibular origina ramas separadas hacia cada uno de los epitelios sensoriales. El nervio vestibular va acompañado de los nervios coclear y facial según penetra por el orificio auditivo interno del cráneo.

Transducción vestibular

Al igual que las células ciliadas cocleares, las células ciliadas vestibulares están polarizadas funcionalmente, y se supone que el mecanismo de transducción es similar. Cuando los esterocilios se doblan hacia el cilio más largo (en este caso, el **cinocilio**), la conductancia para los cationes de la membrana apical para los cationes se incrementa, y la célula ciliada vestibular se despolariza (fig. 8-26). A la inversa, cuando los cilios se doblan alejándose del cinocilio, la célula ciliada se hiperpolariza. La célula ciliada libera tónicamente un neurotransmisor excitador (glutamato o aspartato), por lo que la fibra aferente sobre la que realiza sinapsis produce una descarga en reposo. Cuando se despolariza la célula ciliada, se libera más transmisor, y la frecuencia de descarga de la fibra aferente se incrementa. En cambio, cuando la célula ciliada está hiperpolarizada, se libera menos neurotransmisor, y la frecuencia de disparo de la fibra aferente se frena o detiene.

Canales semicirculares. Las aceleraciones angulares de la cabeza producen movimientos minúsculos de la endolinfa en relación con la cabeza (fig. 8-27). Esto ocurre así porque la inercia de la endolinfa provoca que se desplace en relación a la pared del laberinto membranoso. Este retraso distorsiona la cúpula, hace que los cilios se doblen, y, en consecuencia, varíen las frecuencias de descarga de las fibras aferentes vestibulares. Todos los cilios de una determinada cresta ampular están orientados en la misma dirección. En el canal horizontal, los cilios se orientan hacia el utrículo, y en las otras ampollas se orientan en el sentido opuesto al utrículo.

http://booksmedicos.org



● **Figura 8-25.** Estructura de los órganos otolíticos. Se muestra el sáculo en **A** y el utrículo en **B**. (Redibujado de Lindeman HH: Adv Otorhinolaryngol 20:405, 1973.)

El modo en el que la aceleración angular de la cabeza afecta a la descarga de las fibras aferentes vestibulares puede ejemplificarse por la actividad que se origina desde los canales horizontales. La figura 8-27 muestra los canales horizontales y el utrículo, vistos desde arriba. Las células en estos canales están polarizadas hacia el utrículo. Por tanto, el movimiento de la endolinfa y de los cilios hacia el utrículo incrementa la frecuencia de descarga de las fibras aferentes, y a la inversa, el movimiento de la endolinfa y de los cilios alejándose del utrículo reduce la frecuencia de descarga.

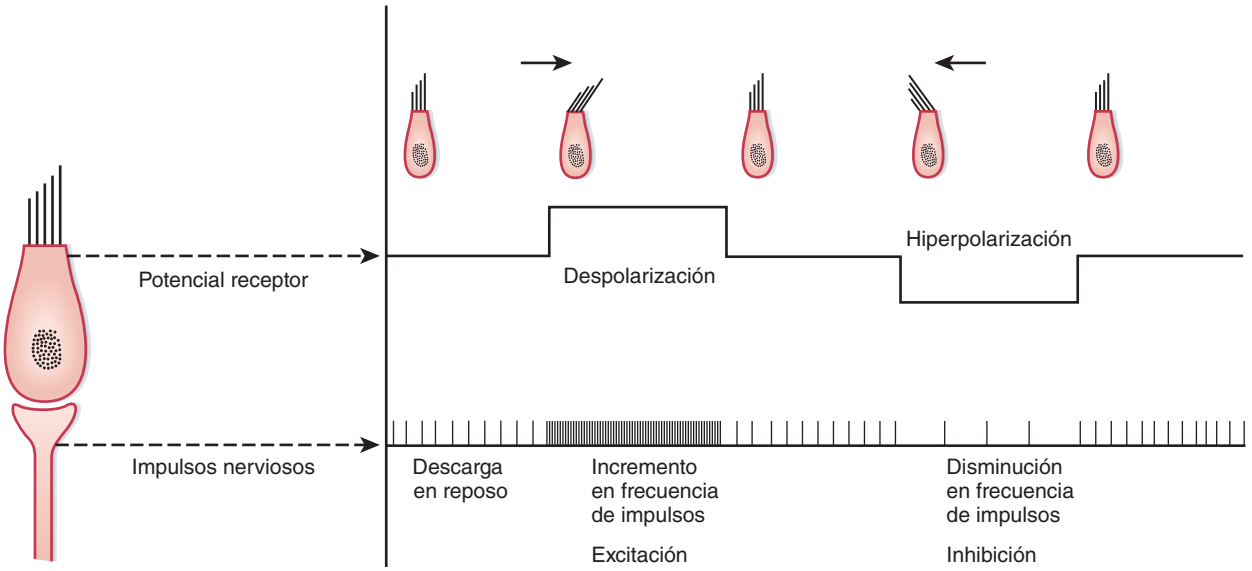
En la figura 8-27, la cabeza está girada hacia la izquierda. Según comienza la aceleración hacia la izquierda, la inercia provoca que la endolinfa de los canales horizontales incremente la presión hacia la derecha. Esto dobla los cilios de las células ciliadas de la ampolla del canal horizontal izquierdo hacia el utrículo, y dobla los cilios del canal derecho alejándose del utrículo. Estas acciones incrementan la frecuencia de disparo en las fibras aferentes de la izquierda y disminuyen la frecuencia de disparo de las fibras aferentes de la derecha. A una velocidad de rotación constante (es decir, sin aceleración), no habría fuerza en ninguna cúpula, y, por tanto, las células ciliadas de ambos canales estarían disparando como en reposo y a la misma frecuencia. Sin embargo, cuando la rotación indicada se detiene, la inercia de la endolinfa crea una fuerza en ambas cúpulas, pero en sentido opuesto. Esto da como resultado un incremento en la frecuencia de descarga de las fibras aferentes del lado derecho y un descenso de la frecuencia de descarga de las de la izquierda. Este efecto posrotatorio tiene importancia funcional y clínica.

Órganos otolíticos. Las células ciliadas en los órganos otolíticos, a diferencia de las de las crestas ampulares, no están todas orientadas en la misma dirección. En vez de esto, están orientadas con respecto a una cresta, denominada **estriola**, a lo largo del órgano otolítico (v. fig. 8-25). En el utrículo las células ciliadas a cada lado de la estriola están polarizadas hacia la estriola, mientras que en el sáculo están polarizadas en sentido opuesto a la estriola. Debido a que la estriola de cada órgano otolítico está curvada, hay células ciliadas orientadas en todas direcciones (fig. 8-28). Cuando la cabeza está inclinada de manera que la gravedad produce una aceleración lineal diferente, las membranas otolíticas se desplazan y los cilios de las células ciliadas se doblan de modo diferente. Esta curvatura de los cilios de las células ciliadas cambia el patrón de entradas desde los órganos otolíticos hacia el SNC. De modo similar, una aceleración lineal causada por otras fuerzas, como ocurriría en una caída libre, o la aceleración angular cuando un coche gira en una curva (las aceleraciones angulares tienen componentes tangenciales centrí-

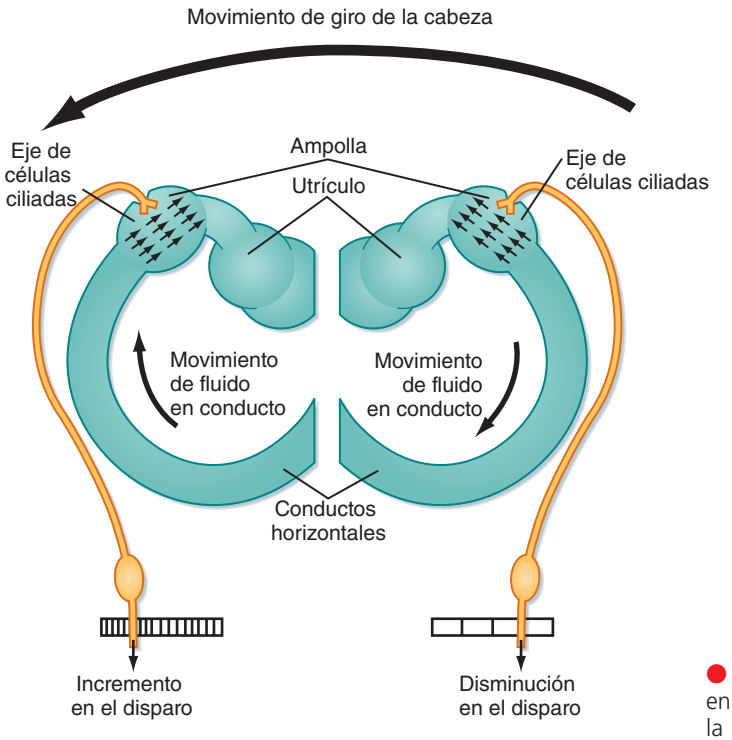
APLICACIÓN CLÍNICA

La irritación del laberinto vestibular, como en la **enfermedad de Ménière**, puede dar como resultado desviaciones conjugadas rítmicas de los ojos, seguidas de rápidas sacudidas de retorno. Esta condición se conoce como **nistagmo** (v. capítulo 9). Estos movimientos oculares se acompañan de una sensación de **vértigo** y, a menudo, de **náuseas**. El encéfalo interpreta la diferencia en la entrada desde los dos lados del sistema vestibular como movimiento de la cabeza. La irritación (o destrucción) de un laberinto produce una asimetría de entrada que da como resultado movimientos oculares anormales y efectos psicológicos asociados.

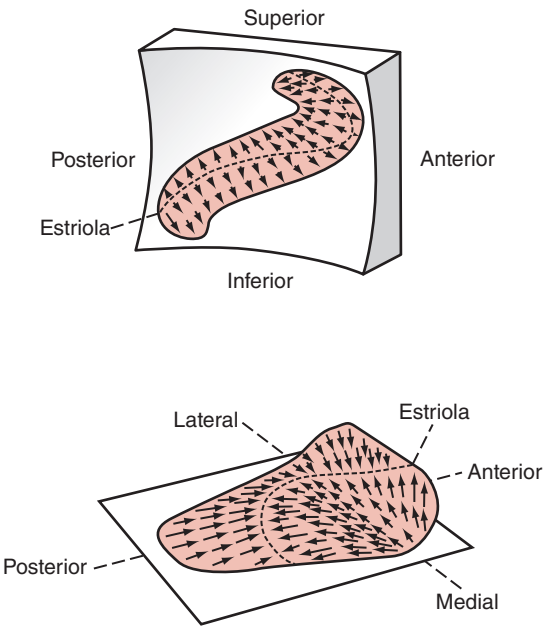
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 8-26. Polarización funcional de las células ciliadas vestibulares. Cuando los estereocilios están doblados hacia el cinocilio, la célula ciliada está despolarizada y la fibra aferente está excitada. Cuando los estereocilios están doblados separándose del cinocilio, la célula ciliada está hiperpolarizada y la descarga aferente se frena o detiene. (Redibujado de Kandel ER, Schwartz JH: Principles of Neural Science. New York, Elsevier, 1981.)



● Figura 8-27. Efecto del movimiento de la cabeza hacia la izquierda en la actividad de las fibras aferentes vestibulares que inervan las células ciliadas en los canales semicirculares horizontales. Las flechas pequeñas indican la polaridad funcional de las células ciliadas. La flecha grande, arriba, indica el movimiento de la cabeza; las flechas abiertas indican el movimiento relativo de la endolinfa.



● Figura 8-28. Polarización funcional de las células ciliadas en los órganos otolíticos. **A**, El sáculo. **B**, El utrículo. En cada caso, la estriola se indica con una línea discontinua. (Redibujado de Spoendlin HH. En: Wolfson RJ [ed]: The Vestibular System and Its Diseases. Philadelphia, University of Pennsylvania Press, 1966.)

http://booksmedicos.org

petas e instantáneas lineales), afectará también a las salidas desde los órganos otolíticos.

Vías vestibulares centrales

Las fibras aferentes vestibulares se proyectan hacia el tronco encefálico a través del nervio vestibular. Como se mencionó previamente, los cuerpos celulares de estas fibras aferentes se localizan en el ganglio de Scarpa. Las fibras aferentes terminan en los **núcleos vestibulares**, que se localizan en el bulbo raquídeo rostral y en la protuberancia caudal. Las fibras aferentes procedentes de partes diferentes del aparato vestibular finalizan en núcleos vestibulares diferentes y, además, dan lugar a colaterales hacia el **cerebelo**.

Los núcleos vestibulares dan lugar a varias proyecciones, en las que se incluyen proyecciones a los núcleos oculomotores a través del **fascículo longitudinal medial**. Por tanto, no es sorprendente que los núcleos vestibulares ejerzan un poderoso control sobre los movimientos oculares (el reflejo **vestibuloocular**). Otras proyecciones dan lugar a los **tractos vestibuloespinales lateral** y **medial**, que participan, respectivamente, en la activación de los músculos del tronco y del cuello y, por tanto, contribuyen al equilibrio y a los movimientos de la cabeza (**reflejo vestibulocólico**). Existen proyecciones vestibulares hacia el cerebelo, la formación reticular y el complejo vestibular contralateral, así como hacia el tálamo. Esta última media la sensación consciente de la actividad vestibular. De los núcleos vestibulares también se originan fibras vestibulares eferentes. Los reflejos vestibulares y las pruebas clínicas de la función vestibular se describen en el capítulo 9.

LOS SENTIDOS QUÍMICOS

Los sentidos del **gusto** y el **olfato** dependen de estímulos químicos que se encuentran en la comida, la bebida o en el aire. Durante la evolución humana, estos sentidos químicos no tuvieron el valor para la supervivencia de algunos de los otros sentidos, pero contribuyen considerablemente a la calidad de vida y son importantes estimulantes de la digestión. En otros animales, los sentidos químicos poseen mayor valor para la supervivencia, y su activación evoca numerosos comportamientos sociales, incluyendo el emparejamiento, la territorialidad y la alimentación.

Gusto

Los estímulos que conocemos como sabores son, en realidad, mezclas de cinco cualidades gustativas fundamentales: salado, dulce, ácido, amargo y umami. Los estímulos gustativos particularmente efectivos para provocar estas sensaciones son, respectivamente, el cloruro sódico, la sacarosa, el ácido clorhídrico, la quinina, y el glutamato monosódico. El umami se ha descrito como un sabor proteínico, cárnico.

Receptores gustativos

La sensación del gusto depende de la activación de quimiorreceptores localizados en los botones gustativos. Un botón gustativo está formado por un grupo de 50 a 150 células receptoras, así como células de soporte y células basales (fig. 8-29, *A*). Las células quimiorreceptoras realizan sinapsis en su base con fibras nerviosas aferentes primarias. Pueden distinguirse dos tipos de células quimiorreceptoras por las diferencias en el contenido de sus vesículas sinápticas: uno de los tipos posee vesículas con el centro denso, mientras que el otro tiene vesículas redondeadas claras. Los ápices de las células tienen microvellosidades que se extienden hacia el poro gustativo. Las células quimiorreceptoras sólo viven unos 10 días. Son reemplazadas continuamente por nuevas células quimiorreceptoras que se diferencian a partir de las células basales localizadas cerca de la base del botón gustativo.

Las moléculas quimiorreceptoras, cada una especializada en un tipo de estímulo gustativo, se asientan en las microvellosidades de las células quimiorreceptoras y detectan moléculas estimuladoras que difunden al interior del polo gustativo desde la capa de líquido superpuesta. Parte de este líquido se origina en las glándulas adyacentes al botón gustativo. Algunos estímulos pueden pasar directamente al interior de la célula para despolarizarla (Na^+ y H^+ para el salado y el ácido), o abrir canales de cationes para generar un potencial receptor (también salado y ácido), mientras que otras (sacarosa, quinina y glutamato para el dulce, el amargo y el umami, respectivamente) activan un segundo mensajero que puede abrir canales de cationes o activar directamente almacenes de Ca^{++} intracelular (fig. 8-29, *B*). En cada caso, la despolarización del receptor provoca un potencial generador que da como resultado la liberación de un aminoácido excitador y, por consiguiente, potenciales de acción en la fibra nerviosa aferente primaria que son transmitidos hacia el SNC.

Sin embargo, la codificación del gusto no se basa enteramente en la selectividad de los quimiorreceptores para los diferentes sabores primarios debido a que cada célula responde a un nivel de estímulos, aunque más intensamente a uno de ellos. Como la mayoría de los sabores naturales poseen sustancias químicas que provocan respuestas de numerosos quimiorreceptores, el reconocimiento del gusto parece depender de la entrada organizada desde una población de quimiorreceptores, cada uno de ellos respondiendo diferencialmente a los componentes del estímulo. La intensidad del estímulo se refleja en la cantidad total de actividad provocada.

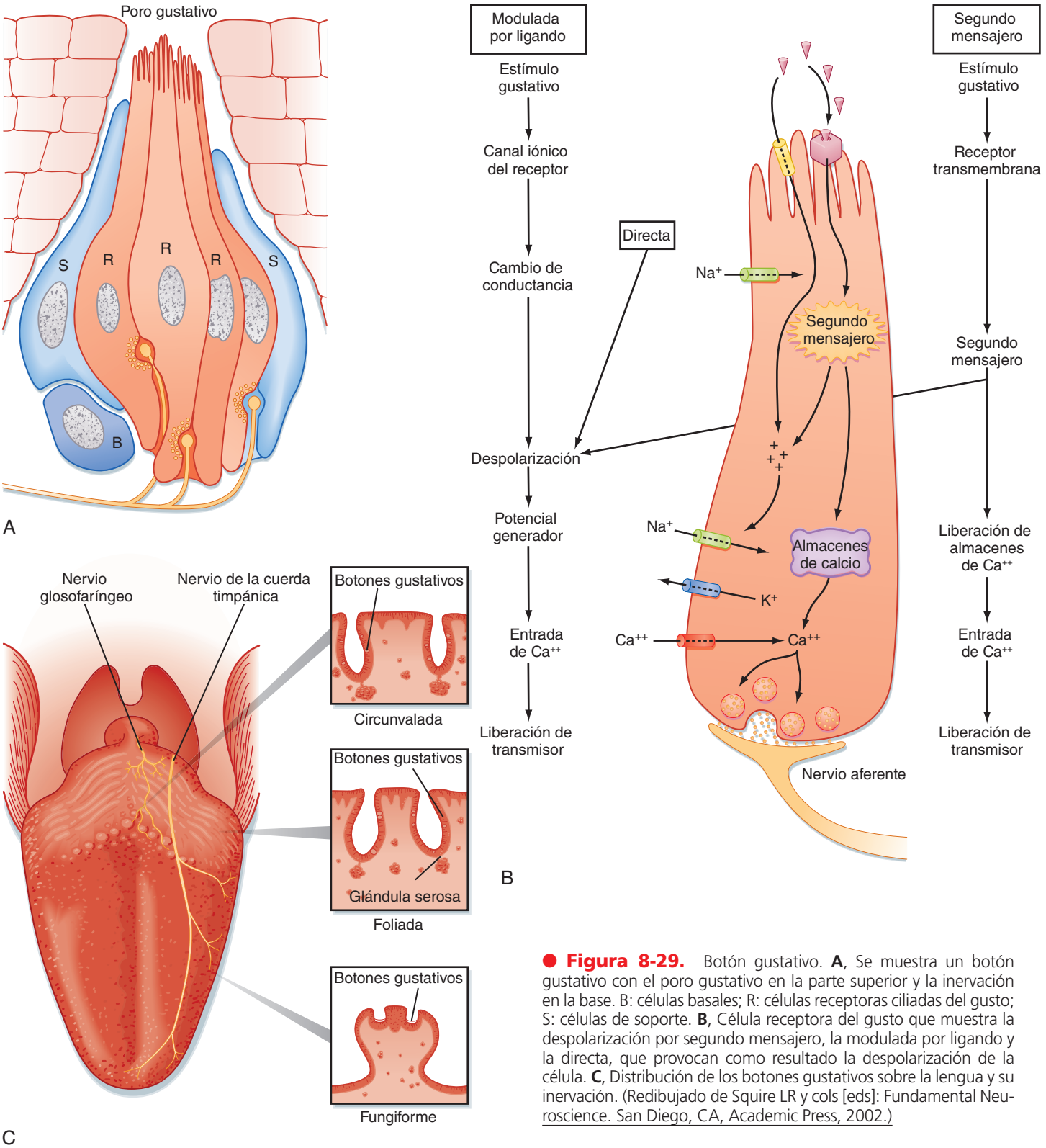
Distribución e inervación de las papilas gustativas

Los botones gustativos se localizan en diferentes tipos de papilas gustativas que se encuentran en la lengua, el paladar, la faringe y la laringe. Los tipos de papilas gustativas incluyen **papilas fungiformes** y **foliadas** de las porciones anterior y lateral de la lengua, y **papilas circunvaladas** de la base de la lengua (fig. 8-29, *C*). Estas últimas pueden contener varios cientos de botones gustativos. La lengua humana puede tener varios miles de botones gustativos. La sensibilidad de las diferentes regiones de la lengua para diferentes cualidades gustativas varía sólo ligeramente debido a que los botones gustativos que responden a cada tipo de sabor están ampliamente distribuidos. Los botones gustativos están inervados por tres nervios craneales. La rama de la cuerda timpánica del **nervio facial** (NC VII) inerva los botones gustativos en los dos tercios anteriores de la lengua, mientras que el **nervio glosofaríngeo** (NC IX) inerva los botones gustativos en el tercio posterior (fig. 8-29, *C*). El **nervio vago** (NC X) inerva unos pocos botones gustativos en la laringe y el esófago superior.

Vías centrales del gusto

Los cuerpos celulares de las fibras gustativas de los nervios craneales VII, IX y X se localizan en los **ganglios geniculado**, **petroso** y **nodoso**, respectivamente. Los procesos centrales de las fibras aferentes penetran en el bulbo raquídeo, se unen al tracto solitario y realizan sinapsis en el **núcleo del tracto solitario**.

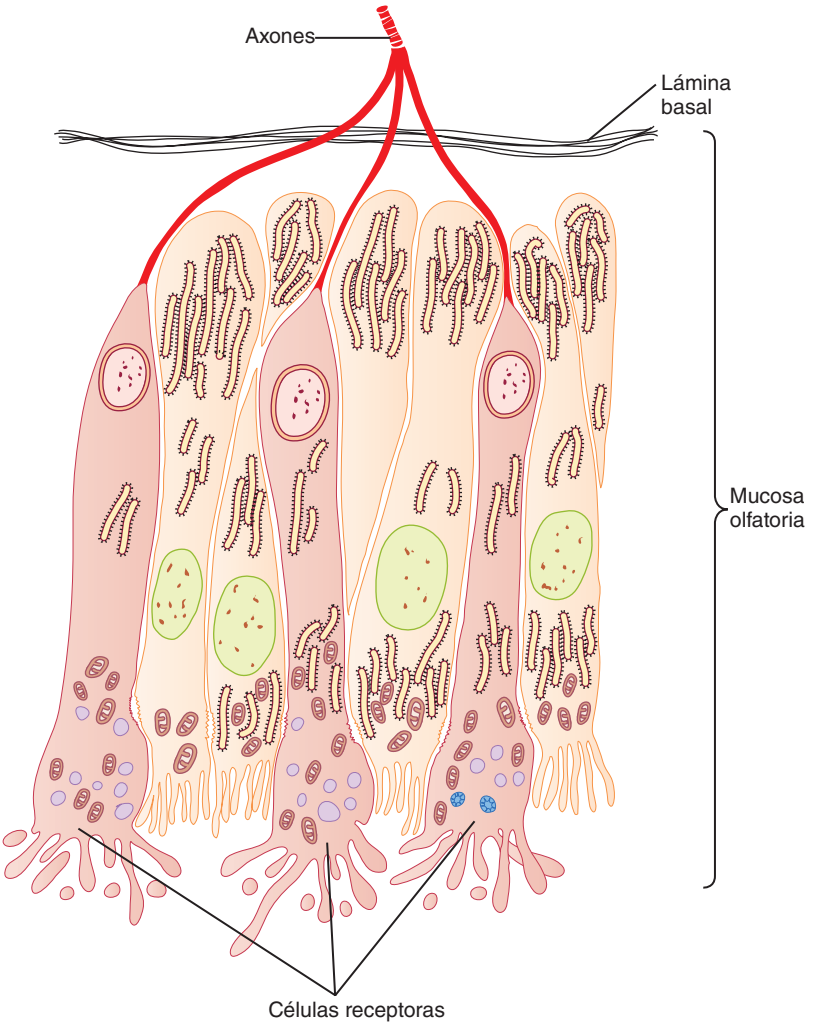
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 8-29.** Botón gustativo. **A**, Se muestra un botón gustativo con el poro gustativo en la parte superior y la inervación en la base. B: células basales; R: células receptoras ciliadas del gusto; S: células de soporte. **B**, Célula receptora del gusto que muestra la despolarización por segundo mensajero, la modulada por ligando y la directa, que provocan como resultado la despolarización de la célula. **C**, Distribución de los botones gustativos sobre la lengua y su inervación. (Redibujado de Squire LR y cols [eds]: Fundamental Neuroscience. San Diego, CA, Academic Press, 2002.)

En algunos animales, incluidas algunas especies de roedores, las neuronas de segundo orden del gusto del núcleo solitario se proyectan rostralmente hacia el núcleo parabraquial ipsolateral. El núcleo parabraquial después proyecta a la parte de células pequeñas (parvocelular) del núcleo **ventroposterior medial** (VMPpc) del tálamo. En los monos, el núcleo solitario proyecta directamente hacia el núcleo VPMpc. El núcleo VPMpc está conectado con dos áreas gustativas diferentes de la corteza cerebral, una en el área correspondiente al rostro de la corteza S1 y la otra en la ínsula. Una característica inusual de la vía gustativa central es que es predominantemente una vía no decusada (a diferencia de las vías centrales somatosensorial, visual y auditiva, que son predominantemente decusadas).

http://booksmedicos.org



● **Figura 8-30.** Quimiorreceptores olfatorios y células de soporte. (Redibujado de Lorenzo AJD. En: Zotterman Y [ed]: Olfaction and Taste. Elmsford, NY, Pergamon, 1963.)

APLICACIÓN CLÍNICA

El gusto no se evalúa en una exploración neurológica rutinaria. Sin embargo, un examen detallado puede incluir la aplicación de sustancias de prueba a los dos tercios anteriores y al tercio posterior de la lengua en cada lado. La lengua debe mantenerse extraída para prevenir la mezcla de las sustancias de prueba con la saliva y su subsiguiente redistribución por otras áreas de la lengua. También puede revisarse el gusto mediante la aplicación de una corriente galvánica en la lengua. La sensación del gusto puede perderse, por ejemplo, tras la lesión de un nervio craneal que contenga aferencias gustativas.

Olfato

El sentido del olfato está mucho mejor desarrollado en los animales (**animales macrosmáticos**) que en los seres humanos y otros primates (**animales microsmáticos**). La capacidad de los perros para seguir a otros animales a partir de su olor es legendaria, como lo es el uso de **feromonas** por los insectos para atraer a la pareja. Sin embargo, el olfato contribuye a nuestra vida emocional, y los olores pueden, de manera efectiva, evocar recuerdos. Adicionalmente, ayuda a evitar el consumo de comida en mal estado, y permite detectar situaciones peligrosas, por ejemplo, el fuerte olor que se añade al incoloro e inodoro gas natural.

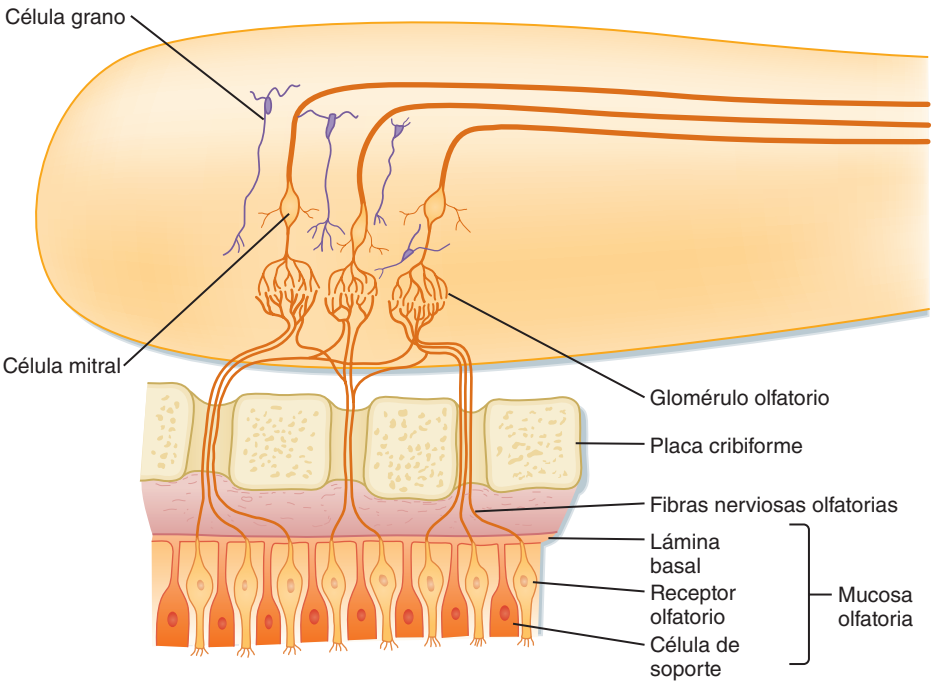
Receptores olfatorios

Las células quimiorreceptoras olfatorias se localizan en la **mucosa olfatoria**, una parte especializada de la nasofaringe. Los quimiorreceptores olfatorios son células nerviosas bipolares (fig. 8-30). Los cilios inmóviles de la superficie apical de estas células contienen quimiorreceptores que detectan sustancias químicas odorantes disueltas en la capa de mucus que los reviste. Desde su superficie basal, la célula origina un axón amielínico que se une a otros **filamentos del nervio olfatorio** y penetra por la base del cráneo a través de aperturas en la **placa cribiforme** del hueso etmoides. Estos nervios olfatorios realizan sinapsis en el **bulbo olfatorio**, porción del hemisferio cerebral del encéfalo localizada en la base de la cavidad craneal, justo bajo el lóbulo frontal (fig. 8-31).

En los seres humanos hay aproximadamente 10 millones de quimiorreceptores olfatorios. Como las células gustativas, los quimiorreceptores olfatorios tienen un corto ciclo de vida (alrededor de 60 días), y también están siendo reemplazados continuamente. Sin embargo, las células receptoras olfatorias son verdaderas neuronas y, como tales, son las únicas neuronas que son regeneradas continuamente a lo largo de la vida.

Las moléculas odorantes son introducidas hacia la mucosa olfatoria por corrientes ventilatorias de aire

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 8-31.** Dibujo de una sección sagital a través del bulbo olfatorio que muestra las terminaciones de las células quimiorreceptoras olfatorias en el glomérulo olfatorio y las neuronas intrínsecas del bulbo olfatorio. Los axones de las células mitrales se muestran saliendo por el tracto olfatorio hacia la derecha. (Modificado de House EL, Pansky B: A Functional Approach to Neuroanatomy, 2.ª ed. New York, McGraw-Hill, 1967.)

o desde la cavidad oral durante la alimentación. El olfateo incrementa el influjo de odorantes. Los odorantes están unidos temporalmente en el mucus a una proteína de ligación olfatoria que es secretada por una glándula de la cavidad nasal.

El olor tiene más cualidades primarias que el gusto. En el genoma humano se codifican nada menos que 1.000 receptores diferentes de olor, y aunque probablemente sólo tenemos alrededor de 350 tipos funcionales, representan la población más grande de receptores acoplados a proteínas G en el genoma. La mucosa olfatoria contiene, además, receptores somatosensoriales del nervio trigémino. Cuando se realizan pruebas clínicas del olfato es necesario evitar la activación de estos receptores somatosensoriales con estímulos térmicos o nocivos, como el amoniaco empleado en las «sales aromáticas».

La codificación olfatoria se asemeja a la gustativa en que la mayoría de los olores naturales consisten en moléculas que excitan quimiorreceptores olfatorios de más de una clase de odorante. La codificación para un olor percibido en particular depende de las respuestas de muchos quimiorreceptores olfatorios, y la fuerza del odorante es representada por la cantidad general de actividad neural aferente.

Vías centrales

El relevo inicial de la vía olfatoria se localiza en el bulbo olfatorio, que es una porción especializada de la corteza cerebral. Contiene **células mitrales** e interneuronas (**células grano**; **células periglomerulares**) (v. fig. 8-31). Las dendritas de las células mitrales son largas, y se ramifican para formar los componentes postsinápticos de los glomérulos olfatorios. Las fibras aferentes olfatorias que alcanzan el bulbo olfatorio desde la mucosa olfatoria se ramifican a medida que se aproximan a los glomérulos olfatorios y realizan sinapsis sobre las dendritas de las células mitrales. Cada glomérulo es la diana de miles de aferencias olfatorias, cada una de las cuales comparte el mismo tipo de receptor olfatorio. Ésta es la característica más remarcable, debido a que las células receptoras olfatorias están siendo regeneradas continuamente y, por tanto, los nuevos axones deben navegar por su camino hasta el glomérulo correcto. Las células grano y periglomerulares son interneuronas inhibidoras. Forman **sinapsis dendrodendríticas recíprocas** con las dendritas de las células mitrales. La actividad de una célula mitral despolariza las células inhibidoras que forman sinapsis con ella, y éstas por su parte liberan GABA, un neurotransmisor inhibidor, de vuelta hacia el glomérulo original adyacente. Debido a que cada glomérulo está especializado para ser la diana de aferencias olfatorias específicas para una combinación única de cualidades olorosas, esto parece ser un modo de intensificar el contraste entre estímulos, del estilo al de las células horizontales en la retina. Adicionalmente, proporciona un mecanismo para la adaptación a la estimulación continua.

Los axones de las células mitrales abandonan el bulbo olfatorio y penetran en los tractos olfatorios. Desde aquí, las conexiones olfatorias se hacen altamente complejas. Dentro de los tractos olfatorios existe un núcleo, denominado **núcleo olfatorio anterior**, que recibe entradas desde el bulbo olfatorio y proyecta hacia el bulbo olfatorio contralateral a través de la **comisura anterior**. A medida que cada tracto olfatorio se aproxima a la base del encéfalo, se escinde en las **estrías olfatorias lateral** y **medial**. Los axones de la estría olfatoria lateral realizan sinapsis en la corteza olfatoria primaria, que incluye la **corteza prepiriforme** (y, en muchos animales, el lóbulo piriforme). La estría olfatoria medial incluye proyecciones hacia la **amígdala**, así como al prosencéfalo basal. Estas estructuras son porciones del sistema límbico, o están directamente conectadas con él (v. capítulos 10 y 11).

Hay que destacar que la vía olfatoria es el único sistema sensorial que no tiene un relevo sináptico obligado en el tálamo antes de alcanzar la corteza. Sin embargo, la información olfatoria alcanza el núcleo mediodorsal

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

El olfato no se examina generalmente en una exploración neurológica rutinaria. Sin embargo, puede revisarse haciendo que el paciente inhale e identifique un odorante. Debe examinarse cada vez una narina mientras se ocluye la otra. Los odorantes fuertes, como el amoniaco, deben evitarse debido a que también activan las fibras nerviosas trigeminales. La sensación olfativa puede perderse (**anosmia**) tras una fractura basal del cráneo o tras la lesión de uno o ambos bulbos o tractos olfatorios por un tumor (como un **meningioma del surco olfatorio**). Se produce un aura de olor desagradable, a menudo el olor de goma quemada, durante un **ataque uncinado**, crisis epiléptica que se origina en el lóbulo temporal medial.

del tálamo, y después se transmite hacia la corteza prefrontal y la orbitofrontal. Los papeles funcionales del olfato, adicionalmente a la percepción consciente del olor, incluyen proporcionar muchos de los matices gustativos favoreciendo el estrecho rango de receptores gustativos con el amplio repertorio de receptores olfatorios. Adicionalmente, a través de sus íntimas conexiones con las estructuras límbicas y, por extensión, las hipotalámicas, proporciona entradas a los mecanismos subconscientes relacionados con emociones, memoria y comportamiento sexual.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. La luz penetra en el ojo a través de la córnea y el cristalino, y se enfoca sobre la retina, que bordea la parte posterior del ojo. La córnea es la superficie refractiva más poderosa, pero el cristalino tiene un poder variable que permite enfocar en la retina las imágenes de objetos cercanos. El iris regula la profundidad de campo y la cantidad de iluminación que entra en el ojo.
2. La retina tiene 10 capas. La capa más externa de fotorreceptores transduce la luz. Los fotorreceptores forman sinapsis sobre las células bipolares retinianas que, por su parte, realizan sinapsis sobre otras interneuronas y sobre células ganglionares. Las células ganglionares proyectan hacia el encéfalo a través del nervio óptico. El disco óptico, por donde el nervio óptico abandona la retina, no contiene fotorreceptores y es, por tanto, un punto ciego. La porción de la retina con el grado más alto de resolución espacial es la fóvea y la mácula circundante.
3. Los bastones fotorreceptores tienen alta sensibilidad, no poseen discriminación cromática, y funcionan mejor con bajos niveles de luz. Los conos fotorreceptores poseen menor sensibilidad, pero mayor resolución espacial. La visión cromática se fundamenta sobre los tres tipos de conos con sensibilidades espectrales diferentes.
4. Las células bipolares y muchas células ganglionares tienen campos receptores con una organización centro-«on»/contorno-«off» o centro-«off»/contorno-«on». Las células horizontales median el antagonismo centro-contorno. Los fotorreceptores, las células horizontales y las bipolares modulan sus potenciales de membrana como respuesta a la estimulación, mientras que las células ganglionares generan potenciales de acción.
5. Los axones de las células ganglionares en la retina temporal se proyectan hacia el encéfalo ipsolateralmente; los de la retina nasal se decusan en el quiasma óptico. El resultado es que, debido a que el cristalino invierte la imagen que cae sobre la retina, cada lado del campo visual, desde ambos ojos, es proyectado al lado contralateral del encéfalo. En el núcleo geniculado lateral (NGL) del tálamo, la entrada desde cada ojo finaliza en capas separadas, y las células ganglionares M (sensibles al movimiento) y las células ganglionares P (sensibles al detalle y al color) se proyectan también a capas separadas.
6. El NGL se proyecta hacia la corteza visual primaria (estriada) a través de la radiación visual y conecta mayoritariamente con la capa 4, donde existe un ordenado mapa retinotópico. Dentro del mapa, la información procedente de uno u otro ojo finaliza en puntos adyacentes para crear columnas de dominancia ocular que se extienden verticalmente en la corteza. Las neuronas de la corteza estriada fuera de la capa 4 responden mejor a barras o filos orientados de un modo particular. Las células que prefieren una orientación particular del estímulo se agrupan en columnas de orientación.
7. Las numerosas áreas corticales visuales extraestriadas tienen diferentes funciones. Algunas en la corteza inferotemporal están influidas principalmente por células P, y participan en la detección de forma, la visión cromática y la discriminación facial. Las células M influyen en regiones de la corteza temporal medial y parietal, que participan en la detección del movimiento y en el control de los movimientos oculares.
8. Un tono puro se caracteriza según su amplitud, frecuencia y fase. Los sonidos naturales son combinaciones de tonos puros. La unidad de presión de sonido es el decibelio.
9. La oreja y el canal auditivo llevan las ondas de sonido transportadas por el aire hacia la membrana timpánica. Los tres huesecillos del oído medio transmiten las vibraciones de la membrana timpánica hacia la ventana oval del oído interno lleno de líquido. La audición es más sensible a alrededor de 3.000 Hz debido a las dimensiones del canal auditivo y a la mecánica de los huesecillos.
10. La cóclea del oído interno tiene tres componentes fundamentales: la rampa vestibular, la rampa timpánica, y la rampa media (conducto coclear). El conducto coclear está limitado en un lado por la membrana basilar, sobre la que descansa el órgano de Corti, el mecanismo para la transducción del sonido.
11. Cuando la membrana basilar oscila como respuesta a las ondas de presión que se introducen en la rampa vestibular por la ventana oval, los estereocilios de las células ciliadas del órgano de Corti están su-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

jetos a fuerzas de cizalla, que abren los canales mecanorreceptores. Esto da como resultado un cambio en la conductancia de membrana que crea un potencial generador en las fibras nerviosas cocleares.

12. Los sonidos de alta frecuencia activan óptimamente las células ciliadas próximas a la base de la cóclea, y los sonidos de baja frecuencia activan las células próximas al ápex. Esta organización tonotópica se halla también en estructuras auditivas centrales, incluyendo los núcleos cocleares, complejo olivar superior, colículo inferior, núcleo geniculado medial y corteza auditiva primaria.
13. El procesado auditivo en diferentes lugares de la vía auditiva central contribuye a la localización del sonido, análisis de la frecuencia e intensidad, y reconocimiento del discurso oral.
14. El aparato vestibular es parte del oído interno. En él se incluyen tres canales semicirculares (horizontal, superior y posterior) y dos órganos otolíticos (utrículo y sáculo) a cada lado. Éstos transducen, respectivamente, aceleraciones angulares y lineales de la cabeza. Los tres canales semicirculares son mutuamente ortogonales, por lo que pueden determinar la aceleración de la cabeza en cualquier plano de movimiento.
15. En cada canal semicircular, existen células ciliadas sensoriales cuyos cilios se extienden por el interior de una cúpula, que bloquea la sección transversal del canal leno de endolinfa. La aceleración angular de la cabeza desplaza la endolinfa y la cúpula, doblando los cilios. Si los estereocilios se doblan hacia el cinocilio, la célula ciliada se despolariza, causando un incremento en la frecuencia de disparo de la fibra aferente.
16. En los órganos otolíticos, los cilios proyectan al interior de una membrana otolítica. La aceleración de la cabeza de tipo movimiento lineal o de cambio de posición respecto a la gravedad desplaza la membrana otolítica (debido a la masa de los otolitos) y altera los patrones de disparo de las células ciliadas, dependiendo de su orientación.
17. Las vías vestibulares centrales incluyen conexiones aferentes hacia los núcleos vestibulares y el cerebelo. La activación de los aferentes vestibulares se interpreta en el encéfalo como aceleración de la cabeza o cambio de posición, y es derivada a través de los núcleos vestibulares hacia vías que median los movimientos compensatorios de los ojos, movimientos del cuello y ajustes de postura.
18. Los botones gustativos contienen células quimiorreceptoras dispuestas alrededor de un poro gustativo. Los botones gustativos se sitúan en varios tipos de papilas en la lengua y en la faringe y la laringe. Cinco tipos de células receptoras del gusto detectan los cinco sabores elementales: salado, dulce, ácido, amargo y umami. Los sabores complejos son señalizados mediante poblaciones con códigos patrón que utilizan múltiples clases de receptores y por la correlación central con la información olfativa acompañante.
19. Las fibras aferentes gustativas forman sinapsis en el núcleo del tracto solitario. El relevo talámico se efectúa en una parte del núcleo VPM, y las áreas receptoras del gusto se localizan en la corteza SI y en la ínsula.
20. Los olores son detectados por células quimiorreceptoras olfativas, que son regeneradas continuamente en la mucosa olfatoria. Estas células son verdaderas neuronas, que están dotadas de un amplio mosaico de receptores acoplados a proteínas G que permiten la detección de cientos de moléculas odorantes.
21. Los axones olfatorios individuales proyectan a glomérulos olfatorios, específicos para cada tipo de estímulo, en el bulbo olfatorio. Forman sinapsis sobre las dendritas de las células mitrales, que poseen sinapsis recíprocas con interneuronas inhibidoras. Esta organización sináptica en el glomérulo soporta la adaptación al estímulo y la intensificación del contraste.

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 9

Organización de la función motora

Los movimientos son el sistema principal a través del cual interactuamos con el mundo. La mayoría de nuestras actividades, como correr, alcanzar algo, comer, hablar, escribir o leer, en última instancia implican actos motores. Por tanto, el control motor es una tarea fundamental del sistema nervioso y, desde una perspectiva evolutiva, es probablemente la razón por la que surgió el sistema nervioso. No sorprende que gran parte del sistema nervioso esté dedicado al control motor, que puede definirse como la generación de señales para coordinar la contracción de los músculos del cuerpo y la cabeza para mantener la postura o para realizar un movimiento (transición entre dos posturas).

Dado que gran parte del sistema nervioso está implicado en el control motor, se deduce que las lesiones o las enfermedades del sistema nervioso a menudo tienen como resultado anormalidades motoras. Recíprocamente, los síntomas motores específicos ayudan a determinar la localización de la región dañada o con mal funcionamiento, lo que permite que el diagnóstico de la función motora sea una herramienta clínica importante para los médicos.

En este capítulo se describe cada una de las áreas principales implicadas en control motor, comenzando con la médula espinal y continuando después con el tronco encefálico, la corteza cerebral, el cerebelo y los ganglios basales. Se explicará el movimiento ocular al final del capítulo, debido a los circuitos especializados implicados en su generación. Aunque cada área se describirá por separado, es importante recordar que son altamente interdependientes, y que la mayoría de los movimientos son resultado de la acción coordinada de múltiples regiones encefálicas. Por ejemplo, incluso los reflejos espinales, que están mediados por circuitos locales en la médula, pueden modificarse por órdenes motoras descendentes, y prácticamente, todos los movimientos voluntarios son generados por la activación de los circuitos de la médula espinal (o núcleos análogos del tronco encefálico para los músculos de la cabeza y el rostro).

FUNDAMENTOS DE LA ORGANIZACIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

La médula espinal tiene varios niveles de organización, incluyendo la organización segmentaria, que será nuestro punto de partida. La organización segmentaria hace referencia al hecho de que hay circuitos básicos y conexiones que tienen lugar en cada nivel de la médula espinal, y que están mayoritariamente confinados en uno o varios segmentos vecinos. Los reflejos espinales básicos (esto es, los reflejos miotático, miotático inverso y de flexión) están mediados por dichos circuitos. Sin embargo, superpuesto sobre esta organización segmentaria se encuentra el sistema propioespinal, que es un conjunto de neuronas cuyos axones recorren arriba y abajo la médula espinal para conectar los diferentes niveles de la médula entre sí. Este sistema permite la coordinación de la actividad a diferentes niveles espinales, lo que es importante para el comportamiento que implica a los brazos y las piernas, como la locomoción. Finalmente, existen tractos descendentes motores (y ascendentes sensoriales) que interactúan con estos circuitos espinales. Estas vías motoras transportan señales relacionadas con el movimiento voluntario, pero también son importantes para los aspectos controlados más automáticamente (o inconscientes) de la función motora, como el ajuste del tono muscular (la resistencia en reposo de los músculos a los cambios de longitud).

Neuronas motoras somáticas

Las contracciones de las fibras musculares esqueléticas son responsables del movimiento del cuerpo. Las fibras musculares esqueléticas están inervadas por grandes neuronas, denominadas **motoneuronas** α, del asta ventral de la médula espinal o de los núcleos de los nervios craneales. Estas neuronas son grandes y multipolares, con tamaños de más de 70 µm de diámetro. Sus axones abandonan la médula espinal a través de las raíces ventrales y desde el tronco encefálico a través de algunos nervios craneales. Los axones motores se distribuyen hacia los músculos esqueléticos apropiados a través de los nervios periféricos, y finalizan con sinapsis, denominadas **uniones neuromusculares** o **placas terminales**, sobre fibras musculares esqueléticas.

Un músculo esquelético determinado está inervado por un grupo de motoneuronas α localizadas en un **núcleo motor**. En el asta ventral, un núcleo motor es, clásicamente, una agrupación en forma de «salchicha» de motoneuronas que se extiende sobre varios segmentos de la médula espinal.

Una **unidad motora** es una motoneurona α junto con todas las fibras musculares esqueléticas que inerva su axón. En los mamíferos, cada fibra muscular esquelética está inervada por una única motoneurona α. Sin embargo, una motoneurona α determinada puede inervar un número variable de fibras musculares esqueléticas; el número depende de la precisión que se requiere en el control del músculo. Para músculos altamente regulados, como los músculos oculares, una motoneurona α puede inervar sólo unas pocas fibras musculares esqueléticas. Sin embargo, en un músculo proximal de la extremidad, como el cuádriceps femoral, una sola motoneurona α puede inervar miles de fibras musculares esqueléticas.

La unidad motora puede considerarse como la unidad básica del movimiento. Cuando una motoneurona α se descarga bajo circunstancias normales, todas las fibras musculares de la unidad motora se contraen. Una motoneurona α determinada puede participar en una variedad de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

reflejos y en un movimiento voluntario. Como las decisiones sobre si las entradas sinápticas de orígenes diferentes causarán que se contraigan fibras musculares específicas se realizan (en mamíferos) a nivel de la motoneurona α, estas motoneuronas se han denominado la **vía común final**.

Otro tipo de motoneuronas se denominan **motoneuronas** γ. Las motoneuronas γ son más pequeñas que las motoneuronas α; tienen un diámetro somático de aproximadamente 35 μm. Las motoneuronas γ que proyectan a un músculo específico se localizan en el mismo núcleo motor que la motoneurona α que inerva a ese músculo. Las motoneuronas γ no inervan fibras de músculo esquelético ordinarias. En vez de ello, realizan sinapsis sobre fibras musculares estriadas especializadas, las **fibras musculares intrafusales**, que se encuentran en el interior de husos neuromusculares (v. más adelante).

Las fibras musculares esqueléticas que pertenecen a una unidad motora determinada se denominan unidad muscular. Todas las fibras musculares en una unidad muscular son del mismo tipo histoquímico (esto es, son todas de contracción lenta [tipo I] o de contracción rápida [tipo IIA o IIB]). Para un análisis en profundidad de los tipos de fibras musculares, véase el capítulo 12.

Las primeras unidades motoras que se activan, tanto voluntariamente como durante la acción refleja, son las que tienen los axones motores más pequeños; estas unidades motoras generan la fuerza contráctil más pequeña, y permiten que la contracción inicial se gradúe de forma precisa. Según se van reclutando más unidades motoras, participan motoneuronas con axones progresivamente más grandes, y se generan niveles de tensión progresivamente más grandes. Este reclutamiento ordenado de unidades motoras se denomina el **principio del tamaño** debido a que las unidades motoras son reclutadas de acuerdo con el tamaño del axón de la motoneurona. El principio del tamaño depende del hecho de que las motoneuronas pequeñas se activan más fácilmente que las motoneuronas grandes. Hay que recordar que si una sinapsis excitadora se encuentra activa, abrirá canales en la membrana postsináptica y causará una corriente postsináptica excitatoria (CPSE). Una CPSE del mismo tamaño generará un cambio de potencial más grande en el cono axónico de una motoneurona pequeña de lo que lo hará en una motoneurona más grande, simplemente como consecuencia de la ley de Ohm (V = IR) y el hecho de que las motoneuronas más pequeñas tienen mayor resistencia de membrana que las motoneuronas más grandes. Por tanto, recordando que los potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE) en el SNC son pequeños y necesitan sumarse para alcanzar el umbral para disparar potenciales de acción, es fácil comprender que, según aumenta el nivel de bombardeo sináptico, la despolarización resultante alcanzará el umbral de disparo primero en las motoneuronas pequeñas, asumiendo el mismo nivel de bombardeo. Esta suposición generalmente parece sostenerse; sin embargo, puede haber excepciones y, en estos casos, se asume que las vías motoras descendentes deben proporcionar niveles diferentes de fuerza sináptica a las motoneuronas de diferente tamaño.

Las motoneuronas autónomas se tratarán en el capítulo 11.

APLICACIÓN CLÍNICA

Un modo clínicamente útil de monitorizar la actividad de las unidades motoras es la **electromiografía**. Se coloca un electrodo dentro de un músculo esquelético para registrar la suma de potenciales de acción de las fibras musculares esqueléticas de una unidad muscular (v. fig. 12-7). Si no se aprecia actividad espontánea, se pide al paciente que contraiga el músculo voluntariamente para incrementar la actividad de las unidades motoras del músculo. Según se incrementa la fuerza de contracción voluntaria, se reclutan más unidades motoras. Adicionalmente al reclutamiento de más motoneuronas, la fuerza contráctil aumenta con incrementos en la frecuencia de descarga de las motoneuronas α activas. La electromiografía se emplea para varios propósitos. Por ejemplo, la velocidad de conducción de los axones motores puede estimarse midiendo las diferencias en latencia de los potenciales de las unidades motoras cuando se estimula un nervio periférico en dos puntos separados por una distancia conocida. Otro uso es observar los potenciales de fibrilación que aparecen cuando se desnervan las fibras musculares. Los potenciales de fibrilación son potenciales de acción que se producen espontáneamente en las fibras musculares individuales. Estos potenciales espontáneos contrastan con los potenciales de la unidad motora, que son mayores y de mayor duración debido a que representan los potenciales de acción de un conjunto de fibras musculares que pertenecen a una unidad motora.

Reflejos espinales

Un reflejo es una respuesta relativamente predecible, involuntaria y estereotipada frente a un estímulo evocador. Debido a estas propiedades, los reflejos espinales se han empleado para identificar y clasificar las neuronas de la médula espinal, determinar su conectividad y estudiar sus propiedades de respuesta. Por tanto, el conocimiento de los reflejos espinales es esencial para entender el funcionamiento de la médula espinal.

El circuito básico en el que subyace un reflejo se denomina **arco reflejo**. Un arco reflejo puede dividirse en tres partes: una rama aferente (receptores y axones sensoriales) que transporta información hacia el SNC, un componente central (sinapsis e interneuronas dentro del SNC) y una rama eferente (motoneuronas) que causa la respuesta motora. La respuesta refleja de la rodilla al golpeo sobre el tendón patelar con un martillo de reflejos por parte del médico es un ejemplo característico de reflejo espinal, e ilustra los diferentes componentes de la definición. El golpe sobre el tendón, de hecho, causa un breve estiramiento del músculo cuádriceps (estímulo evocador) y, por tanto, activa los receptores sensoriales (fibras Ia en los husos musculares). La activación de los receptores sensoriales causa una señal excitadora que es enviada hacia la médula espinal para activar motoneuronas que se proyectan de vuelta al cuádriceps causando su contracción y, de ese modo, el resultado es una patada (respuesta estereotipada). La persona siente el movimiento de la patada, pero no tiene sensación de que sea generada por ella misma (involuntario). En este caso, la rama aferente está representada por las fibras Ia, y la rama eferente, por las motoneuronas. La porción central de este arco es mínima (una sinapsis de las aferencias Ia sobre las motoneuronas), pero en la mayoría de los reflejos es más compleja y puede implicar a múltiples tipos de interneuronas.

http://booksmedicos.org

Es el enlace predecible del estímulo y la respuesta el que hace que los reflejos sean herramientas útiles tanto para los médicos como para los neurocientíficos que intentan comprender el funcionamiento de la médula espinal. Sin embargo, un peligro que se debe evitar es el pensamiento de que la función de una neurona en particular es únicamente participar en un reflejo específico, debido a que estas mismas neuronas son las dianas de vías motoras descendentes y, por tanto, están implicadas en la generación del movimiento voluntario. Efectivamente, muchas de estas neuronas están activas incluso cuando la pierna aferente o su arco reflejo se encuentran silenciados. Un ejemplo de este tipo son las interneuronas del reflejo de flexión, debido a que también son parte del patrón central generador de la locomoción.

Más adelante en esta sección se tratará de tres reflejos espinales bien conocidos debido a que ilustran aspectos importantes de los circuitos y del funcionamiento de la médula espinal, debido a su importancia clínica y comportamental. Sin embargo, hay que ser conscientes de que existen numerosos reflejos adicionales que están mediados por circuitos espinales.

Receptores sensoriales que provocan reflejos espinales

Cada reflejo espinal está provocado por la activación de una o más clases de receptores sensoriales. En la presente sección, se describen en detalle dos tipos de receptores, los receptores para el estiramiento muscular (husos musculares) y los órganos tendinosos de Golgi, debido a que estos receptores son importantes para los reflejos espinales y como fuente de la información propioceptiva que nos proporciona conciencia de nuestras extremidades y nos ayuda a guiar el movimiento voluntario.

El huso muscular

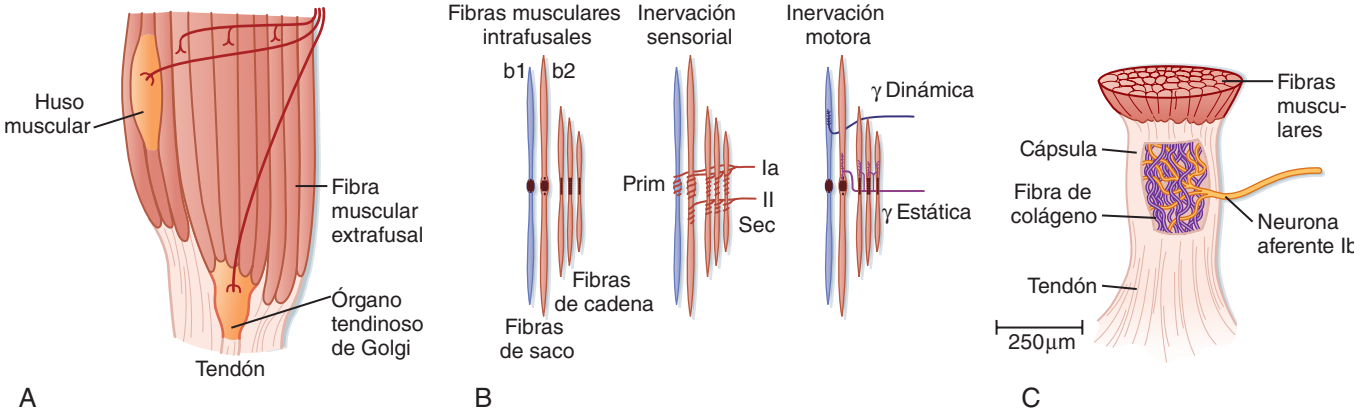
Los husos musculares se encuentran en casi todos los músculos esqueléticos, y están particularmente concentrados en los músculos que ejercen un control motor preciso (p. ej., los pequeños músculos de la mano y del ojo).

Estructura del huso muscular. Como indica su nombre, un huso muscular es un órgano fusiforme compuesto por un haz de fibras musculares especializadas, ricamente inervadas por axones tanto sensoriales como motores (fig. 9-1). Un huso muscular tiene un diámetro de alrededor de 100 μm y una longitud de hasta 10 mm. La parte inervada del huso muscular está encerrada en una cápsula de tejido conjuntivo. Los husos musculares descansan entre las fibras musculares normales, y se localizan clásicamente cerca de la inserción tendinosa del músculo. Los extremos distales del huso están adheridos al tejido conjuntivo del interior muscular (endomisio). Por tanto, los husos musculares se sitúan en paralelo a las fibras musculares normales. Esta organización tiene importantes implicaciones funcionales, como se aclarará más adelante.

Las fibras musculares del interior del huso se denominan **fibras intrafusales** para distinguirlas de las fibras normales o extrafusales que constituyen el grueso del músculo. Las fibras intrafusales individuales son mucho más estrechas que las fibras extrafusales y no recorren toda la longitud del músculo. Por tanto, son demasiado débiles para contribuir significativamente al tono muscular o para causar directamente cambios en la longitud general del músculo mediante su contracción.

Morfológicamente, se encuentran dos tipos de fibras musculares intrafusales dentro de los husos musculares: las **fibras de saco nuclear** y las **de cadena nuclear** (fig. 9-1, *B*). Estos nombres derivan de la disposición de los núcleos en el interior de las fibras. Las fibras de saco nuclear son más grandes que las de cadena nuclear, y sus núcleos están arracimados como un saco de naranjas en la región central, o ecuatorial, de la fibra. En las fibras de cadena nuclear, los núcleos se disponen en hilera. Funcionalmente, las fibras de saco nuclear se dividen en dos tipos: saco1 y saco2. Como se detallará más adelante, las fibras saco2 son similares funcionalmente a las fibras de cadena.

La inervación neural de una fibra intrafusal difiere significativamente de la de una fibra extrafusal, que es inervada por una única motoneurona. Las fibras intrafusales están inervadas de manera múltiple y reciben inervación tanto sensorial como motora. El aporte sensorial incluye una única fibra aferente del grupo Ia y un número variable de fibras aferentes del grupo II (v. fig. 9-1, *B*). Las fibras del grupo Ia pertenecen a la clase de fibras nerviosas sensoriales de mayor diámetro y conducen a una velocidad de 72 a 120 m/s; las fibras del grupo II son de



● **Figura 9-1.** Propioceptores musculares. Los músculos esqueléticos contienen receptores sensoriales encajados en el músculo (husos) y en el interior de sus tendones (órganos tendinosos de Golgi). **A**, Esquema de un músculo que muestra la colocación de un huso en paralelo con las fibras musculares extrafusales y un órgano tendinoso en serie con las fibras musculares. **B**, Estructura e inervación sensorial y motora de un huso muscular. **C**, Estructura e inervación de un órgano tendinoso.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tamaño intermedio y conducen a una velocidad de 36 a 72 m/s. La fibra aferente de grupo Ia forma una terminación primaria que consiste en un terminal de forma espiral constituido por ramas de la fibra de grupo Ia sobre cada una de las fibras musculares intrafusales. De este modo, se encuentran terminales de esta terminación primaria tanto en fibras de saco nuclear como en fibras de cadena nuclear. Las fibras aferentes del grupo II forman una terminación secundaria, que se encuentra en las fibras de cadena nuclear y de saco2, pero no en las fibras de saco1. Las terminaciones primarias y secundarias tienen canales mecanosensibles que son sensibles al nivel de tensión de la fibra muscular intrafusal.

La inervación motora de un huso muscular consiste en dos tipos de axones motores γ (v. fig. 9-1, *B*). Los axones motores γ dinámicos finalizan sobre fibras de saco1 nuclear, y los axones motores γ estáticos finalizan sobre fibras de cadena nuclear y fibras de saco2 nuclear.

Los husos musculares detectan cambios en la longitud del músculo. Los husos musculares responden a cambios en la longitud del músculo debido a que se sitúan en paralelo a las fibras extrafusales y, por tanto, también pueden estirarse o acortarse junto con las fibras extrafusales. Debido a que las fibras intrafusales, como todas las fibras musculares, muestran propiedades de tipo resorte, un cambio en su longitud puede cambiar la tensión a la que están sometidas, y este cambio se detecta mediante los mecanorreceptores de las aferencias del huso Ia y II.

La figura 9-2 muestra los cambios en la actividad de las fibras aferentes de un huso muscular cuando el músculo es estirado. Está claro que las fibras Ia y II responden de modo diferente al estiramiento. Las fibras del grupo Ia son sensibles tanto al grado de estiramiento del músculo como a su frecuencia, mientras que las fibras del grupo II responden principalmente al grado de estiramiento. Por tanto, cuando se estira un músculo hasta una nueva longitud mayor, la frecuencia de disparo de las fibras del grupo II se incrementa proporcionalmente al grado de estiramiento (v. fig. 9-2, *izquierda*), y cuando se permite que el músculo se acorte, su frecuencia de disparo disminuye proporcionadamente (v. fig. 9-2, *derecha*). Las fibras del grupo Ia muestran esta misma **respuesta de tipo estático** y, por tanto, bajo condiciones estables (es decir, longitud constante del músculo), sus frecuencias de disparo reflejan el grado de estiramiento del músculo, de modo similar a las fibras del grupo II. Sin embargo, cuando la longitud del músculo está cambiando, la frecuencia de disparo de las fibras del grupo Ia refleja además la frecuencia de estiramiento o acortamiento que el músculo está sufriendo. Su actividad se excede durante el estiramiento del músculo, y se queda corta (y probablemente cesa) durante el acortamiento del músculo. Estas respuestas se denominan **respuestas dinámicas**. Esta sensibilidad dinámica, además, significa que la actividad de las fibras del grupo Ia es mucho más sensible a los estiramientos transitorios, como los que se muestran en los esquemas del centro de la figura 9-2. En particular, el perfil de golpeo es el que acontece cuando un médico emplea un martillo de reflejos para golpear el tendón muscular y, de ese modo, causar un breve estiramiento del músculo unido. El cambio de longitud del músculo es demasiado breve para que se produzcan cambios en la frecuencia de disparo de las fibras del grupo II, pero debido a que la magnitud de la frecuencia de cambio (la pendiente del perfil del golpeo) es tan alta con este estímulo, se provocan grandes respuestas dinámicas en las fibras del grupo Ia. Por tanto, lo que se está valorando al emplear un martillo de reflejos para golpear sobre los tendones es la funcionalidad de los arcos reflejos que implican aferencias Ia.

Las motoneuronas γ ajustan la sensibilidad del huso. Hasta el momento, se ha descrito solamente cómo se comportan los husos musculares cuando no hay cambios en la actividad de las motoneuronas γ. Sin embargo, la inervación eferente de los husos musculares es extremadamente importante, ya que determina la sensibilidad del huso muscular al estiramiento. Por ejemplo, en la figura 9-3, *A*, se muestra la actividad de una aferencia del huso muscular durante un estiramiento constante. Cuando la porción extrafusal del músculo se contrae (fig. 9-3, *B*), el huso muscular se descarga mediante el acortamiento resultante del músculo, y la aferencia del huso muscular puede detener su descarga y, por tanto, volverse insensible a cambios posteriores en la longitud muscular. Sin embargo, esta descarga del huso puede ser contrarrestada si las motoneuronas γ son estimuladas simultáneamente. Dicha estimulación provoca el acortamiento de las fibras musculares intrafusales del huso, junto con las fibras musculares extrafusales (fig. 9-3, *C*). En realidad, sólo se contraen las dos regiones polares del músculo intrafusal; la región ecuatorial, donde se localizan los núcleos, no se contrae debido a su escasez de proteína contráctil. Como resultado, cuando se contraen las regiones, la región ecuatorial se alarga y recobra su sensibilidad. A la inversa, cuando un músculo se relaja, y por tanto se alarga, el descenso concurrente en la actividad de la motoneurona γ permitirá que la fibra intrafusal también se relaje, y de este modo se previene que la tensión sobre la porción central de la fibra intrafusal alcance un nivel en el que se sature el disparo de las aferencias. Por tanto, el sistema de la motoneurona γ permite operar al huso muscular en un amplio rango de longitudes del músculo mientras retiene una alta sensibilidad a pequeños cambios de longitud.

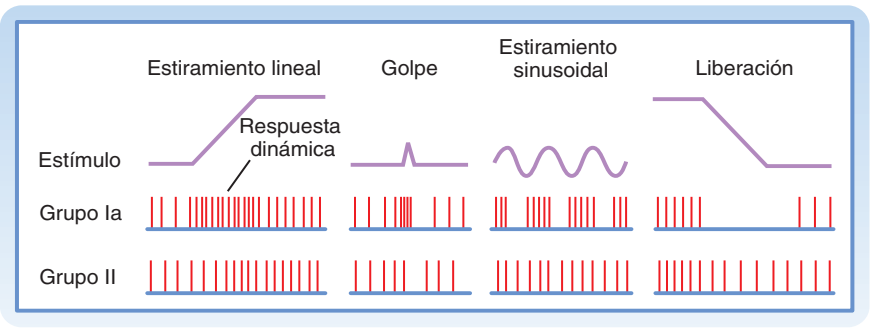
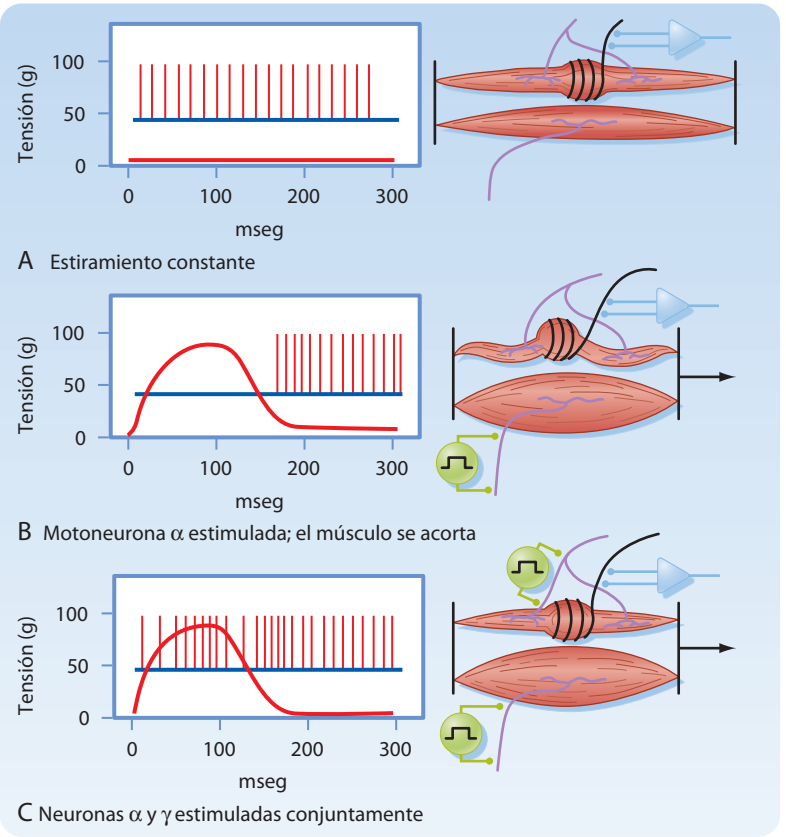
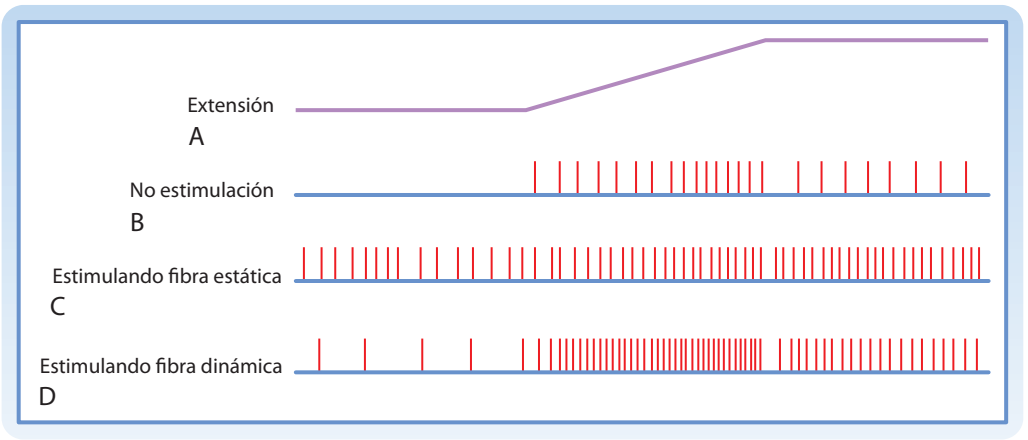


Figura 9-2. Respuestas de una terminación primaria (Ia) y una terminación secundaria (II) a cambios en la longitud del músculo. Obsérvese la diferencia en la sensibilidad dinámica y estática de estas terminaciones. Las morfologías de onda en la parte superior representan los cambios en longitud del músculo. Las filas del centro e inferior muestran las descargas de una fibra de grupo Ia y II, respectivamente, durante los diferentes cambios en longitud del músculo.

http://booksmedicos.org



● Figura 9-3. La actividad de las motoneuronas γ puede contrarrestar los efectos de la descarga en el disparo de una aferencia del huso muscular. **A**, La actividad de una aferencia del huso muscular se muestra durante el estiramiento mantenido. **B**, Estimulación de una motoneurona α a un tiempo t causa la contracción de las fibras extrafusales, lo que conduce al acortamiento del músculo y al incremento de la tensión del músculo, pero también a la descarga de la tensión a través del huso muscular, lo que por su parte induce el cese en el disparo de la aferencia. Sobre la relajación, el músculo retorna a su longitud original y se restaura la tensión en las fibras intrafusales, causando el retorno de la actividad en la aferencia Ia. **C**, La coactivación de las motoneuronas α y γ causa el acortamiento tanto de las fibras extrafusales como de las intrafusales. Por ello, no hay descarga del huso, y la aferencia mantiene su actividad espontánea. (Redibujado de Kuffler SW, Nicholls JG: En: Neuron to Brain. Sunderland, MA, Sinauer, 1976.)



● Figura 9-4. Efectos de las motoneuronas γ estáticas y dinámicas en las respuestas de una terminación primaria al estiramiento del músculo. La línea superior, **A**, indica el curso temporal del estiramiento. **B** muestra la descarga de las fibras del grupo Ia en ausencia de actividad de la motoneurona γ. En **C**, se estimuló un axón motor γ estático, y en **D**, se estimuló un axón motor γ dinámico. (Redibujado de Crowe A, Matthews PBC: J Physiol 174:109, 1964.)

Las órdenes motoras descendentes desde el encéfalo clásicamente activan a las motoneuronas α y γ simultáneamente y, por tanto, causan una contracción sincrónica de las fibras musculares extrafusales e intrafusales. Esta cocontracción significa que, según el músculo se acorta debido a la contracción de las fibras extrafusales, las regiones polares de las fibras intrafusales también se acortan, manteniendo de este modo una tensión relativamente constante en la porción ecuatorial y, por tanto, la sensibilidad del huso.

Como se mencionó anteriormente, existen dos tipos de motoneuronas γ dinámicas y estáticas (v. fig. 9-1). Los axones motores γ dinámicos finalizan sobre fibras de saco1 nuclear, y los axones motores γ estáticos realizan sinapsis sobre fibras de saco2 y de cadena nuclear. Por tanto, cuando se activa una motoneurona γ dinámica, se favorece la respuesta de las fibras aferentes del grupo Ia, mientras que la actividad de las aferencias del grupo II no cambia; cuando descarga una motoneurona γ estática, la sensibilidad de las aferencias del grupo II y la sensibilidad estática de las aferencias del grupo Ia se aumenta. Los efectos de la estimulación de las fibras estáticas y dinámicas sobre la respuesta al estiramiento de las aferencias del grupo Ia se ilustran en la figura 9-4. Las vías descendentes pueden influir preferentemente en las motoneuro-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

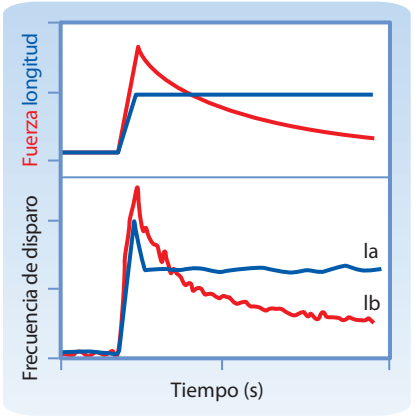
nas γ estáticas o dinámicas y, de ese modo, alterar la naturaleza de la actividad refleja en la médula espinal.

Órgano tendinoso de Golgi

Un segundo tipo de receptor mecanosensorial asociado con el músculo esquelético es el órgano tendinoso de Golgi (v. fig. 9-1). El órgano tendinoso de Golgi se forma a partir de terminales de una fibra aferente del grupo Ib. El diámetro de este órgano es de aproximadamente 100 µm y su longitud aproximada es de 1 mm. Una fibra del grupo Ib tiene un mayor diámetro y conduce en el mismo rango de velocidad que una fibra del grupo Ia. Los terminales de la fibra Ib están envueltos entre haces de fibras de colágeno en el tendón del músculo (o en inclusiones tendinosas dentro del músculo). De este modo, la terminación sensorial se dispone en serie con el músculo, a diferencia de la organización en paralelo del huso muscular.

Debido a su disposición en serie con el músculo, los órganos tendinosos de Golgi pueden ser activados por el estiramiento o por la contracción del músculo. En ambos casos, sin embargo, el estímulo real detectado por el órgano tendinoso de Golgi es la fuerza que se desarrolla en el tendón al que se encuentra ligado. Por tanto, la respuesta al estiramiento es el resultado de la naturaleza de tipo resorte del músculo (según la ley de Hooke, la fuerza en un resorte es proporcional al grado de estiramiento).

Esta distinción entre la sensibilidad de los husos musculares y de los órganos tendinosos de Golgi puede aclararse mediante la comparación de los patrones de disparo de las fibras Ia y Ib cuando se estira un músculo y después se mantiene en una longitud mayor (fig. 9-5). La frecuencia de disparo de la fibra Ia mantendrá su incremento hasta que se revierta el estiramiento. Por el contrario, la fibra Ib mostrará un gran incremento inicial en la frecuencia de disparo, que refleja el incremento de tensión en el músculo, causado por el estiramiento, pero después mostrará un retorno gradual hacia su frecuencia de disparo inicial según desciende la tensión en el músculo, debido al reciclado de los puentes cruzados y al alargamiento de las sarcómeras. Por tanto, los órganos tendinosos de Golgi señalizan fuerza, mientras que los husos señalizan longitud muscular. Una evidencia añadida a esta distinción es que la frecuencia de disparo de las fibras Ib se correlaciona con el nivel de fuerza durante la contracción isométrica incluso cuando la longitud del músculo, y por tanto la actividad Ia, no cambian.



● **Figura 9-5.** Cambios en las frecuencias de disparo de grupo Ia y de Ib cuando el músculo se estira hasta una nueva longitud, según se indica en el gráfico superior (*línea azul*). Tras una ráfaga transitoria, la frecuencia de disparo de la fibra Ia se mantiene constante a un nuevo nivel superior, que es proporcional al incremento de longitud (*gráfico inferior, línea azul*). Por el contrario, la unidad Ib muestra un incremento inicial rápido en la descarga, seguido de un descenso lento, regresando hacia el nivel original (*gráfico inferior, línea roja*), y tiene un perfil de disparo que se acomoda con el nivel de tensión muscular causada por el estiramiento (*gráfico superior, línea roja*).

El reflejo miotático o de estiramiento

El reflejo de estiramiento es clave para el mantenimiento de la postura, y ayuda a vencer impedimentos inesperados durante el movimiento voluntario. Los cambios del reflejo de estiramiento están implicados en acciones ordenadas por el encéfalo, y las alteraciones patológicas de este reflejo son importantes indicadores de alteraciones neurológicas. El reflejo de estiramiento fásico aparece como respuesta a estiramientos transitorios y rápidos del músculo, como los provocados por el médico con el martillo de reflejos o por un impedimento inesperado frente a un movimiento que ya está en marcha. El reflejo de estiramiento tónico aparece como respuesta a un estiramiento más lento o constante aplicado al músculo.

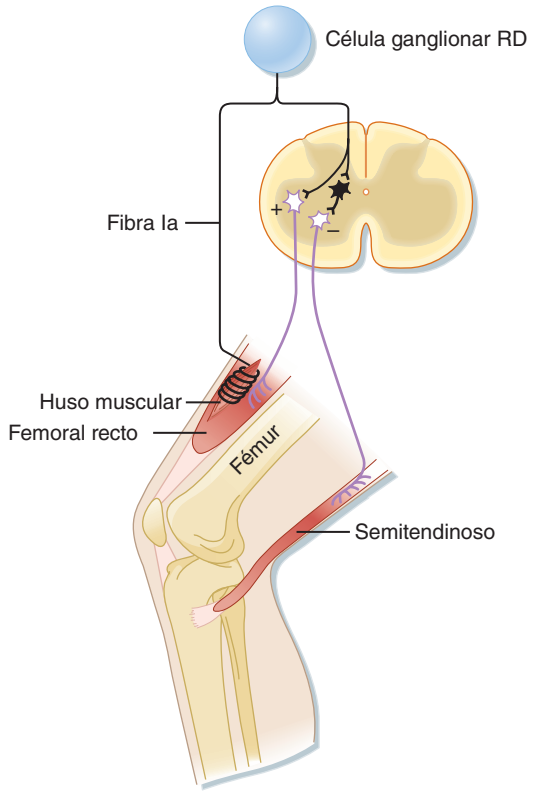
El reflejo de estiramiento fásico (o Ia). El reflejo de estiramiento fásico está provocado por las terminaciones primarias de los husos musculares. El arco reflejo responsable del reflejo de estiramiento fásico se muestra en la figura 9-6. Se muestra cómo se ramifica una fibra aferente de grupo Ia de un huso muscular en el músculo recto femoral según penetra en la sustancia gris de la médula espinal. Formará sinapsis excitadoras directamente (monosinápticamente) prácticamente en todas las motoneuronas α que inervan a dicho músculo (también conocidas como homónimas) y con muchas del sinergista, como el músculo vasto intermedio, en este caso, que también actúa en la extensión de la pierna desde la rodilla. Si la excitación es suficientemente poderosa, las motoneuronas descargan y provocan la contracción del músculo. Obsérvese que las fibras Ia no contactan con las motoneuronas γ, posiblemente para evitar una situación de bucle de retroalimentación positiva. Esta selectividad de las motoneuronas α es excepcional, y en la mayoría de los demás reflejos y vías descendentes conectará con motoneuronas tanto α como γ.

Otras ramas de fibras del grupo Ia finalizan sobre una variedad de interneuronas; sin embargo, un tipo, la interneurona inhibidora recíproca Ia (célula en negro en la fig. 9-6), es particularmente importante con respecto al reflejo de estiramiento. Estas interneuronas son identificables debido a que son las únicas intaneuronas inhibidoras que reciben entradas tanto desde las aferencias Ia como desde las **células de Renshaw** (v. fig. 9-11). Finalizan sobre motoneuronas α que inervan los músculos antagonistas, en este caso los músculos tendinosos, incluyendo el músculo semitendinoso, que actúa en la flexión de la rodilla.

La organización del arco del reflejo de estiramiento garantiza que un conjunto de motoneuronas α se activa, y que el conjunto opuesto, se inhibe. Esta organización se conoce como **inervación recíproca**. Aunque muchos reflejos implican este tipo de inervación recíproca, no es la única organización posible de un sistema de control motor y, de hecho, las vías motoras descendentes pueden no seguir dichos patrones.

El reflejo de estiramiento es bastante poderoso, en gran parte debido a su naturaleza monosináptica. El poder de este reflejo también deriva de la convergencia y divergen-

http://booksmedicos.org



● **Figura 9-6.** Arco reflejo del reflejo de estiramiento. La vía más corta en este arco contiene una única sinapsis dentro del SNC; por tanto, se trata de un reflejo monosináptico. La interneurona, mostrada en negro, es una interneurona inhibidora del grupo Ia.

cia esencialmente máximas que existen en esta vía, que no es evidente a partir de los esquemas del circuito, como en la figura 9-6, que se emplean clásicamente para ilustrar las vías reflejas. Esto es, cada fibra Ia contactará prácticamente con todas las motoneuronas α homónimas, y cada una de estas motoneuronas α recibirá entradas desde cada huso en ese músculo. Aunque su naturaleza monosináptica hace que este reflejo la sea rápido y poderoso, también significa que hay relativamente pocas oportunidades para el control directo del flujo de actividad a través de este arco reflejo. El SNC soslaya este problema controlando la sensibilidad del huso muscular a través del sistema de la motoneurona γ.

El reflejo de estiramiento tónico. El reflejo de estiramiento tónico puede provocarse por la flexión pasiva de una articulación. Este circuito reflejo incluye fibras aferentes tanto del grupo Ia como del II procedentes de los husos musculares. Las fibras de grupo II establecen conexiones excitadoras monosinápticas con motoneuronas α, pero además las excitan a través de vías disinápticas y polisinápticas. Habitualmente, existe una actividad en curso en las aferencias Ia y II que ayuda a mantener una frecuencia de disparo estable en las motoneuronas α; por tanto, el reflejo de estiramiento tónico contribuye al tono muscular. Su actividad también contribuye a nuestra capacidad para mantener una postura determinada. Por ejemplo, si la rodilla de un soldado que se encuentra en posición de firmes comienza a flexionarse a causa de la fatiga, el músculo cuádriceps se estirará, se provocará un reflejo de estiramiento tónico, y el cuádriceps se contraerá más, oponiéndose de este modo a la flexión y restaurando la postura.

Lo que se ha expuesto anteriormente sugiere que los reflejos de estiramiento pueden actuar como un sistema de retroalimentación negativa para controlar la longitud muscular. Siguiendo el arco del reflejo de estiramiento, es posible observar que los cambios en su actividad actúan para oponerse a los cambios en la longitud del músculo desde un punto de equilibrio particular. Por ejemplo, si se incrementa la longitud del músculo, existirá un incremento en la frecuencia de disparo, se producirá un incremento en la frecuencia de disparo en fibras Ia y II, que excitarán a las motoneuronas α homónimas y conducirán a la contracción del músculo y a contrarrestar el estiramiento. De modo similar, el acortamiento pasivo del músculo descarga los husos y conduce a un descenso de la fuerza excitadora hacia las motoneuronas y, por tanto, a una relajación del

APLICACIÓN CLÍNICA

Los reflejos de estiramiento hiperactivos pueden provocar temblores y clonos. Aunque la acción de retroalimentación negativa del reflejo de estiramiento ayudaría a estabilizar la extremidad, el retraso en la conducción entre el estímulo iniciador (estiramiento del músculo) y la respuesta (contracción del músculo) puede causar que se convierta en una fuente de inestabilidad que dé como resultado movimientos rítmicos como temblores y clonos. El clono se provoca por el estiramiento sostenido de un músculo en una persona que tiene lesionada la médula espinal. Habitualmente, un estiramiento sostenido impuesto a un músculo provoca un incremento de actividad Ia y II, lo que tras un retraso causa una contracción en el músculo que se oponga al estiramiento, pero que no hace retornar completamente al músculo a su longitud inicial debido a que la ganancia del reflejo de estiramiento es mucho menor que 1*. Esta compensación parcial, por su parte, conduce a una disminución de actividad Ia y II, lo que provoca que la extremidad se alargue de nuevo, pero no completamente. Este alargamiento, una vez más incrementa la actividad I y IIa, y así sucesivamente. El retraso es clave en la preparación de esta oscilación, debido a que provoca que continúe la señal de retroalimentación incluso después de que el músculo se ha compensado y, por tanto, da como resultado una sobrecompensación que conduce a la siguiente sobrecorrección. Sin embargo, como la ganancia del reflejo es mucho menor que 1, esta oscilación se desvanece rápidamente (la sobrecompensación se va haciendo menor progresivamente), y el músculo vuelve al reposo con una longitud intermedia. Por el contrario, cuando están lesionadas las vías motoras descendentes, los cambios resultantes en la conectividad de la médula espinal y los incrementos en la excitabilidad neuronal dan como resultado un reflejo hiperactivo (lo que es equivalente a incrementar la ganancia hasta cerca de 1). En este caso, las sobrecompensaciones sucesivas son mucho mayores, y puede observarse una oscilación patente aunque transitoria (clono). Si la ganancia se iguala a 1, el clono no se desvanece, sino que persiste mientras se mantenga el estímulo de estiramiento inicial.

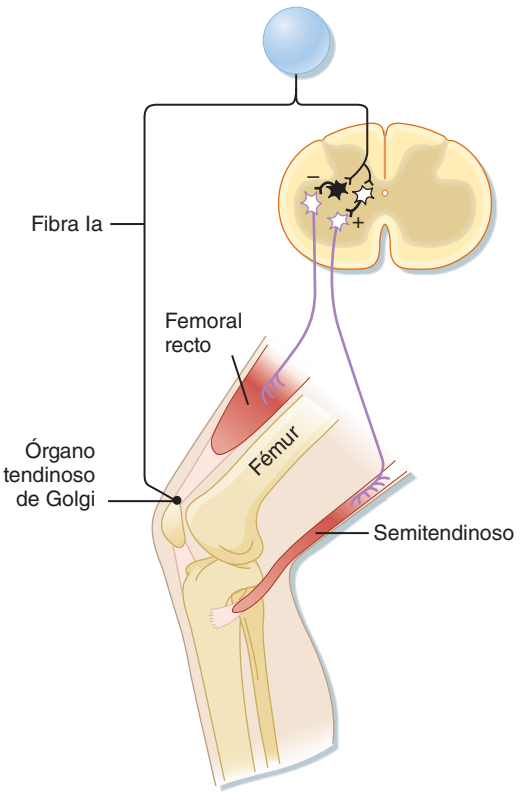
*En general, la ganancia de un sistema se define como su salida para una entrada determinada. En este caso, la entrada hacia el sistema es el estiramiento impuesto, y la salida es el movimiento causado por la contracción provocada por el reflejo de estiramiento.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

músculo. Entonces, ¿cómo somos capaces de flexionar nuestras articulaciones? En parte, se debe a que las motoneuronas γ se coactivan durante un movimiento y, de ese modo, cambian el punto de equilibrio del huso, y en parte, debido a que la ganancia de fuerza del reflejo es lo suficientemente débil para que otras entradas sobre la motoneurona puedan no hacer caso del reflejo de estiramiento.

Reflejo miotático inverso o Ib

Del mismo modo que el reflejo de estiramiento puede considerarse como un sistema de retroalimentación para regular la longitud del músculo, el reflejo miotático inverso, o Ib, puede considerarse como un sistema de retroalimentación para ayudar a mantener los niveles de fuerza en un músculo. El arco reflejo Ib se muestra en la figura 9-7 utilizando la parte superior de la pierna como ejemplo. En este ejemplo, los órganos receptores son órganos tendinosos de Golgi del músculo recto femoral. Las fibras aferentes se ramifican según entran en la médula espinal, y finalizan sobre interneuronas. No hay conexiones monosinápticas con las motoneuronas α. Mejor dicho, las aferencias Ib realizan sinapsis sobre dos clases de interneuronas: las interneuronas que inhiben las motoneuronas α que inervan al músculo homónimo, en este caso el recto femoral, y las interneuronas excitadoras que activan motoneuronas α del antagonista (semitendinoso). Debido a la existencia de dos sinapsis en serie en el SNC, éste es un arco reflejo disináptico. Establecidas estas conexiones, la actividad Ib tendría la acción opuesta al reflejo de estiramiento la durante el estiramiento pasivo del músculo, lo que explicaría el otro nombre de este reflejo, el de reflejo miotático inverso. Sin embargo, funcionalmente, los dos arcos reflejos pueden actuar de forma sinérgica, como muestra el siguiente ejemplo. Recuérdese que el órgano tendinoso de Golgi monitoriza los niveles de fuerza a través del tendón que inerva. Si durante el mantenimiento de la postura, como en situación de firmes, los extensores de la rodilla, como el músculo recto femoral, comienzan a fatigarse, disminuirá la fuerza en el tendón patelar. La disminución de fuerza reducirá la actividad de los órganos tendinosos de Golgi en este tendón. Debido a que el reflejo Ib normalmente inhibe las motoneuronas α del músculo recto femoral, la actividad reducida de los órganos tendinosos de Golgi facilitará la excitabilidad (esto es, desinhibirá) de las motoneuronas α y, de ese modo, ayudará a revertir el descenso de fuerza causado por la fatiga. Simultáneamente, la flexión de la rodilla estirará los extensores de la rodilla y activará las fibras Ia que, después, excitarán a las mismas motoneuronas α. Por tanto, es necesaria la acción coordinada de las fibras aferentes tanto del huso muscular como del órgano tendinoso de Golgi para causar una contracción mayor del músculo recto femoral y mantener así la postura.



● Figura 9-7. Arco reflejo del reflejo miotático inverso. Las interneuronas incluyen interneuronas tanto excitadoras (*blancas*) como inhibidoras (*negras*). Éste es un ejemplo de reflejo disináptico.

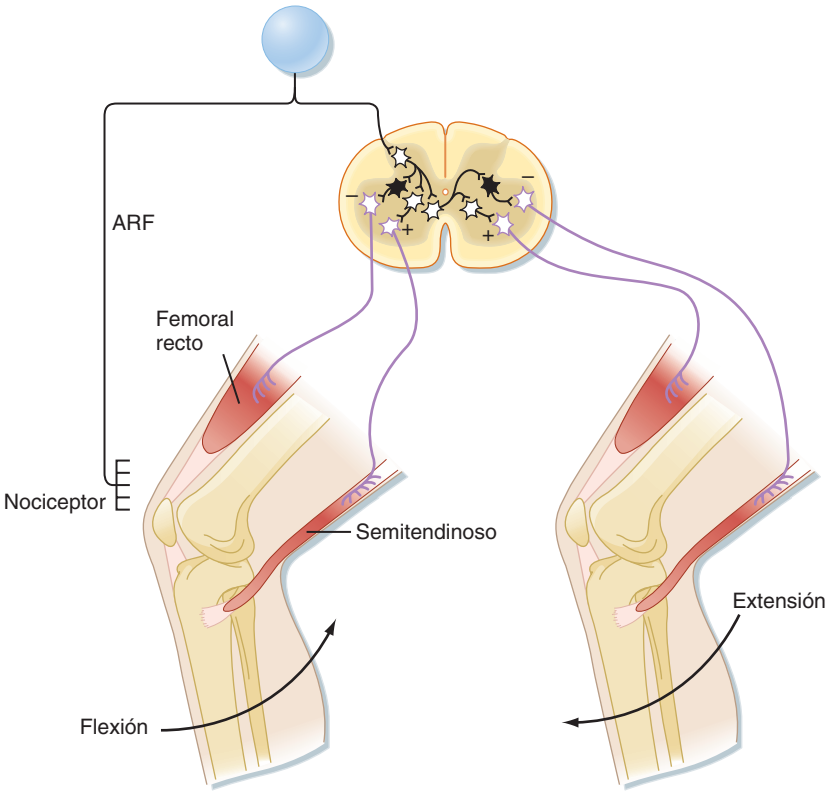
Reflejos de flexión y su participación en la locomoción

El reflejo de flexión comienza con la activación de una o más variedades de receptores sensoriales, incluyendo nociceptores, cuyas señales pueden transportarse hacia la médula espinal a través de una diversidad de aferencias, incluyendo fibras de los grupos II y III, denominados colectivamente como las **aferencias del reflejo de flexión (ARF)**. En los reflejos de flexión, las descargas aferentes: *a*) causan que las interneuronas excitadoras activen a las motoneuronas α que inervan los músculos flexores en la extremidad ipsolateral, y *b*) provocan que las interneuronas inhibidoras inhiban las motoneuronas α que inervan

APLICACIÓN CLÍNICA

Tras la lesión de las vías motoras descendentes, los reflejos de estiramiento hiperactivos pueden dar como resultado espasticidad, en la que existe una gran resistencia a la rotación pasiva de las extremidades. En esta situación, es posible demostrar lo que se denomina el **reflejo de navaja**. Cuando está presente la espasticidad, los intentos de rotar una extremidad sobre una articulación encuentran inicialmente una alta resistencia. Sin embargo, si se incrementa la fuerza aplicada, se llega a un punto en el que la resistencia desaparece repentinamente y la extremidad rota fácilmente. Este cambio en la resistencia está causado por la inhibición refleja. El arco reflejo Ib sugiere que la actividad creciente en esta vía podría ser subyacente a la repentina ausencia de resistencia, y de hecho, el reflejo de navaja en el pasado se atribuyó a la activación de los órganos tendinosos de Golgi cuando se suponía que estos receptores tenían un umbral alto para el estiramiento del músculo. Sin embargo, posteriormente se ha demostrado que los órganos tendinosos son activados a niveles de fuerza muy bajos, y ya no se cree que causan el reflejo de navaja. Actualmente se supone que este reflejo está provocado por la activación de otros receptores de umbral alto del músculo que inervan la fascia que rodea al músculo. Las señales procedentes de estos receptores provocan la activación de interneuronas que conducen a la inhibición de las motoneuronas homónimas.

http://booksmedicos.org



● **Figura 9-8.** Arco reflejo del reflejo de flexión. Las interneuronas negras son inhibidoras, y las blancas, excitadoras. ARF: aferente del reflejo de flexión.

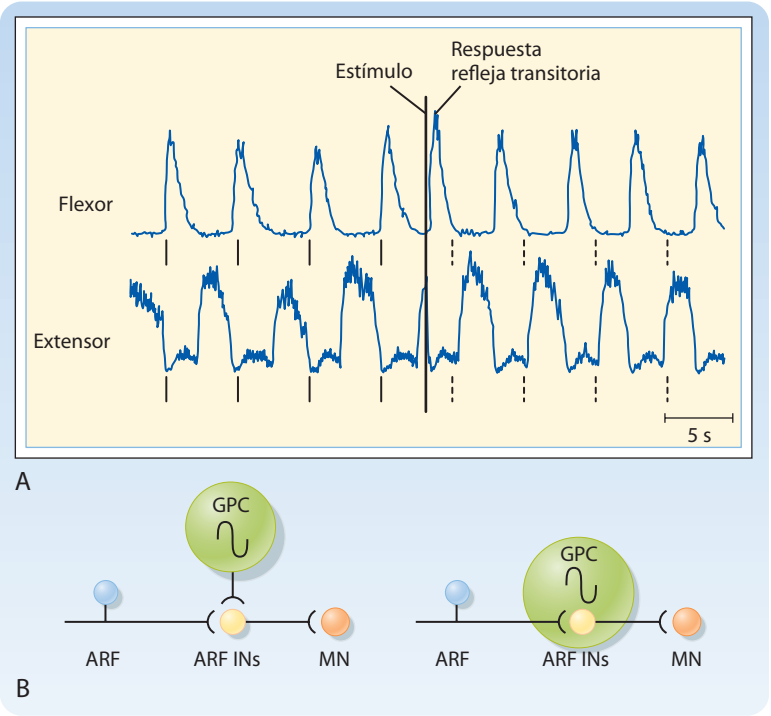
los músculos extensores antagonistas (fig. 9-8). Este patrón de actividad provoca que se flexionen una o más articulaciones en la extremidad estimulada. Adicionalmente, las interneuronas comisurales evocan el patrón opuesto de actividad en el lado contralateral de la médula espinal (v. fig. 9-8), lo que da como resultado la extensión de la extremidad opuesta, o **reflejo de extensión cruzado**. Para nuestras extremidades inferiores (o en los cuadrúpedos, para extremidades tanto anteriores como posteriores), la parte de extensión cruzada del reflejo colabora en el mantenimiento del equilibrio, permitiendo que la extremidad contralateral sea capaz de soportar la carga adicional que se le transfiere cuando se eleva la extremidad flexionada.

Debido a que la flexión clásicamente atrae a la extremidad afectada a las proximidades del cuerpo, alejándola de un estímulo doloroso, los reflejos de flexión constituyen un tipo de reflejo de retirada. En la figura 9-8 se muestra el circuito neural del reflejo de flexión para las neuronas que afectan solamente a la articulación de la rodilla. Sin embargo, en realidad se produce una considerable divergencia entre las vías aferentes primarias y las interneuronales en el reflejo de flexión. De hecho, todas las articulaciones principales de una extremidad (p. ej., cadera, rodilla y tobillo) pueden estar implicadas en un reflejo flexor de retirada fuerte. Los detalles del reflejo flexor de retirada varían, dependiendo de la naturaleza y localización del estímulo. Esta variabilidad en el reflejo de flexión se denomina señal local. Los reflejos flexores de retirada también se producen en áreas diferentes a las extremidades; por ejemplo, los trastornos viscerales pueden causar contracciones de músculos de la pared del torso o el abdomen y, de este modo, dificultan la movilidad del tronco.

Las interneuronas que asisten a los reflejos de flexión también parecen ser parte del **generador de patrón central (GPC)** para generar la locomoción y, por tanto, son un ejemplo de cómo los circuitos reflejos se emplean para múltiples propósitos. Un GPC es un conjunto de neuronas y circuitos capaces de generar la actividad rítmica que subyace a las actividades motoras, incluso en ausencia de entradas sensoriales. Utilizando las interneuronas de la ARF como ejemplo, puede observarse que la activación de las interneuronas de la ARF conduce a un patrón de excitación flexora e inhibición extensora en un lado, y el patrón inverso en el lado opuesto, y que si las interneuronas de la ARF de cada lado de la médula espinal se alternan en estar activas, surge un patrón de pasos. Esto es, el movimiento de caminar es el resultado de la activación alternativa de los flexores y extensores en cada pierna, de modo que la actuación de los flexores (y extensores) en las dos piernas sucede de modo desfasado entre ellas, exactamente lo que se produce por la activación alternativa de las interneuronas del ARF a cada lado. Obsérvese que este patrón de actividad rítmica en los circuitos de la ARF no depende de la actividad procedente de las propias ARF (p. ej., podrían activarse mediante vías descendentes procedentes del encéfalo).

Para mostrar que estos circuitos están efectivamente implicados en la creación del ritmo de locomoción, se realizaron preparaciones de médula espinal que mostraban locomoción espontánea (es decir, si se secciona el tronco encefálico y se soporta el peso, los circuitos de la médula espinal pueden generar una actividad que provoque que las extremidades generen una secuencia de locomoción normal). En una preparación de este tipo, se registró el electromiograma procedente de los flexores y extensores de una extremidad, y después se estimularon las ARF para observar el efecto en el ritmo de locomoción (fig. 9-9). Previamente a la estimulación, existe un patrón alternante espontáneo de actividad electromiográfica (EMG) flexora y extensora. Si las ARF no estuviesen implicadas en el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 9-9. El reinicio de fase del ritmo de locomoción mediante estimulación de ARF ayuda a identificar los componentes neurales del generador de patrón central (GPC) subyacente. **A**, Registros de EMG procedentes de los músculos flexor y extensor de la rodilla. Obsérvese el patrón alternante rítmico previo a la aplicación del estímulo. Las líneas continuas verticales indican los tiempos a los que se habría iniciado la contracción del flexor si el estímulo no causase efecto duradero en el patrón rítmico. **B** y **C**, Dos modelos para el GPC subyacente al ritmo locomotor observado en **A**. **B** no incluye a las interneuronas de ARF en el PGC, mientras que **C** sí lo hace. Los datos mostrados en **A** apoyan el modelo mostrado en **C**. (De Hultborn H et al: Ann N Y Acad Sci 860:70, 1998.)

circuito de locomoción o por lo menos no fuesen una parte crítica de los circuitos responsables de la generación del ritmo (fig. 9-9, *B*), se esperaría que el estímulo produjese sólo una respuesta transitoria (es decir, una respuesta EMG única de los flexores y una breve inhibición de los extensores), y no tendría efecto a largo plazo en este patrón. Éste es el tipo de respuesta transitoria que se observa (fig. 9-9, *A*; la EMG se registra justo después del estímulo). Sin embargo, el estímulo causa, además, un cambio de fase permanente de aproximadamente 180 grados en el ritmo locomotor, como puede observarse comparando el número de contracciones antes y después del estímulo. Las líneas discontinuas verticales indican las veces en las que se esperaría una respuesta EMG flexora si el estímulo no hubiese producido cambio de fase sobre el patrón de actividad EMG; antes del estímulo, cada línea vertical está alineada con la aparición de una ráfaga de EMG flexora, mientras que tras el estímulo, cada línea vertical aparece al final de la ráfaga flexora. Por tanto, se puede concluir que el estímulo afectó al propio GPC, y que las interneuronas de la ARF son una parte crítica de este GPC (fig. 9-9, *C*).

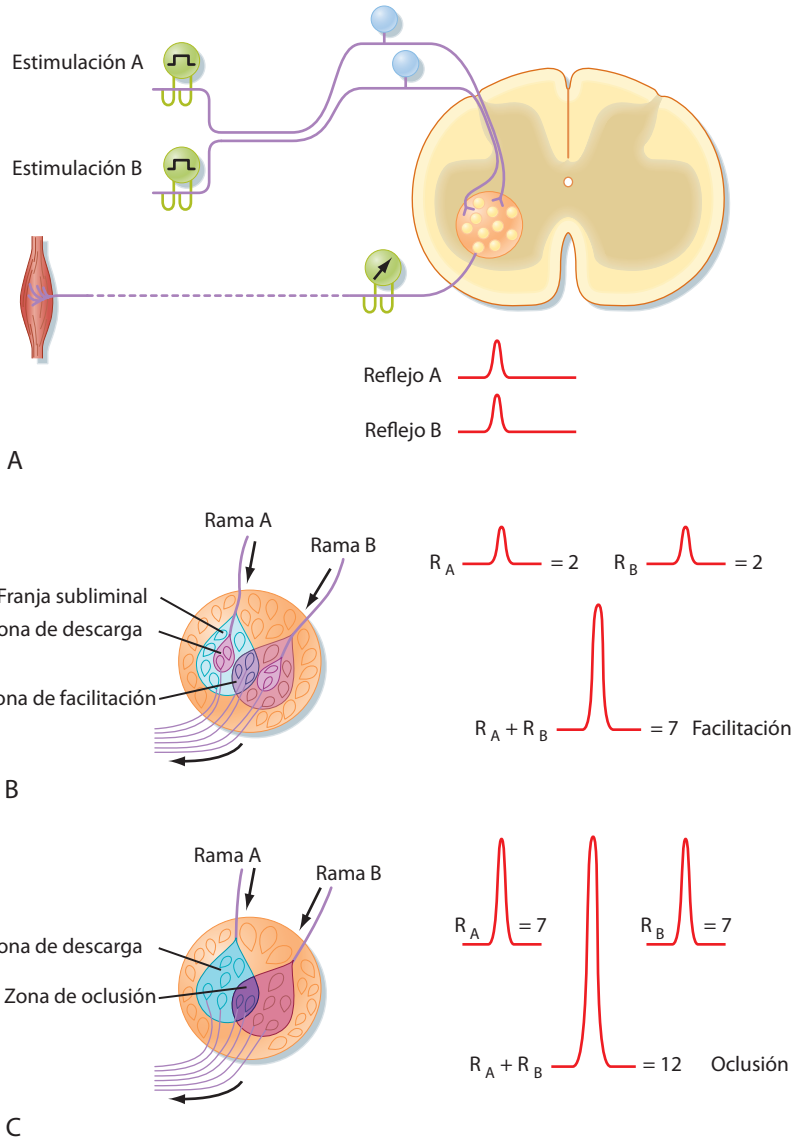
Un segundo punto importante ilustrado por este experimento es que el GPC de la locomoción (y todos los GPC en general) pueden estar influidos por la actividad aferente intensa. La influencia aferente asegura que el patrón generado se adapta a cambios en el terreno según se produce la locomoción. Estos cambios pueden producirse rápidamente durante la carrera, y la locomoción, por tanto, debe ajustarse para asegurar una coordinación adecuada.

Determinación de la organización de la médula espinal utilizando los reflejos

Como ya se ha expuesto, la divergencia es un aspecto importante de las vías reflejas. La convergencia es otra característica importante de la organización de los arcos reflejos. La convergencia se define como la finalización de varias neuronas sobre otra neurona. Por ejemplo, todas las fibras aferentes la procedentes de los husos musculares de un músculo de la extremidad posterior realizan sinapsis sobre una motoneurona α determinada que conecta con ese músculo. Esta entrada convergente puede demostrarse empleando el fenómeno de la **facilitación espacial**, como se ilustra en la figura 9-10.

En este ejemplo, se provoca un reflejo monosináptico mediante estimulación eléctrica de las fibras del grupo Ia en cada una de las dos ramas de un nervio muscular (fig. 9-10, *A*). La respuesta refleja se caracteriza mediante el registro de las descargas de los axones motores α de la raíz ventral adecuada (como un potencial de acción compuesto). Cuando la rama nerviosa muscular A se estimula, se registra como reflejo A un pequeño potencial de acción compuesto. De manera similar, cuando se estimula la rama nerviosa muscular B, se registra el reflejo B. La figura 9-10, *B*, representa las motoneuronas contenidas dentro del núcleo motor. Las zonas de descarga (áreas coloreadas de rosa) abarcan motoneuronas α que se activan por encima del umbral cuando cada rama del nervio muscular es estimulada por separado. Así, dos motoneuronas α disparan cuando cada rama del nervio muscular es estimulada por separado (siete motoneuronas adicionales de la franja subliminal son excitadas, pero no suficientemente para que disparen). Cuando se estimulan los dos nervios a la vez, se registra una descarga refleja mucho mayor (v. registros en la parte derecha de la fig. 9-10, *B*). Como se muestra en la figura, este reflejo representa la descarga de siete motoneuronas α: las cuatro que disparaban tras la estimulación singular de cada nervio (dos por nervio) y tres motoneuronas α adicionales (localizadas en la zona de facilitación) que están programadas para descargar solamente cuando se estimulan simultáneamente los dos nervios musculares, debido a que descansan en la franja subliminal para ambos nervios.

http://booksmedicos.org



● **Figura 9-10.** **A**, Montaje para estudiar los reflejos mediante el empleo de descargas aferentes evocadas eléctricamente y registros procedentes de axones motores de la raíz ventral. **B**, Experimento en el que la estimulación combinada de dos nervios musculares dio como resultado la sumación espacial. En **C**, las descargas combinadas provocaron oclusión. (Redibujado de Eyzaguirre C, Fidone SJ: Physiology of the Nervous System, 2.ª ed. Chicago, Mosby–Year Book, 1975.)

Puede provocarse un efecto similar por estimulación repetitiva de uno de los nervios musculares, siempre que los estímulos se produzcan suficientemente cerca entre sí para que parte del efecto excitador de la primera descarga todavía persista cuando llega la segunda descarga. Este efecto se denomina **sumación temporal**. La sumación tanto espacial como temporal depende de las propiedades de los PPSE evocados en las motoneuronas α por las fibras aferentes de grupo I (v. fig. 6-8).

Si una descarga en uno de los dos nervios musculares de la figura 9-10 alcanza el núcleo motor en un momento en el que las motoneuronas son altamente excitables, la descarga refleja será relativamente grande (v. fig. 9-10, *C*). Una descarga similar en el otro nervio muscular también podría producir una gran respuesta refleja. Sin embargo, cuando los dos nervios musculares se excitan simultáneamente, el reflejo puede ser menor que la suma de los dos reflejos evocados independientemente, si las células que alcanzan los umbrales de activación de los dos nervios por separado se solapan de forma significativa. En este caso, cada nervio aferente activa siete motoneuronas α, pero las descargas en los dos nervios juntos sólo consiguen que descarguen 12 motoneuronas. Este fenómeno se denomina **oclusión**.

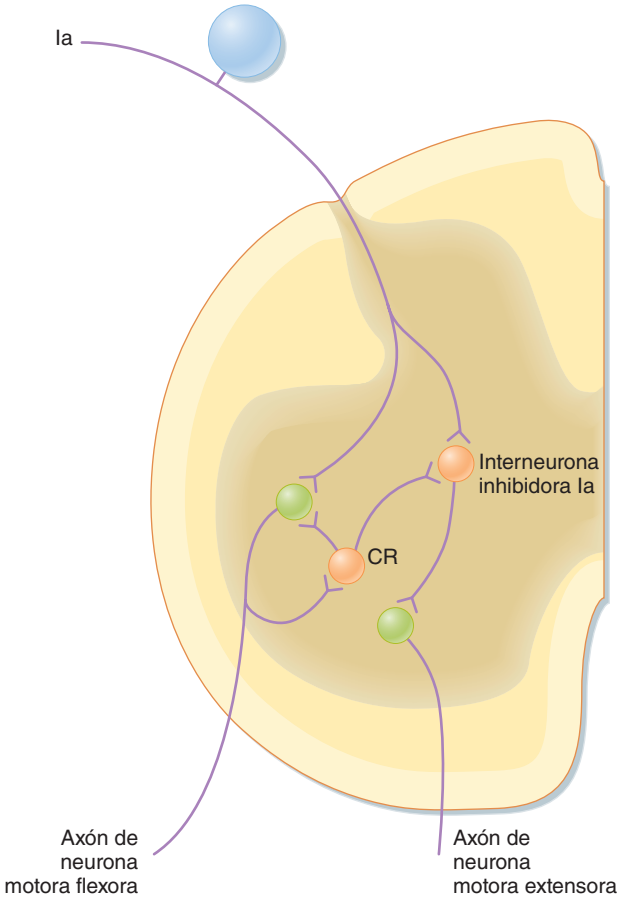
Los fenómenos de sumación espacial y temporal, y de oclusión, pueden emplearse además para demostrar las interacciones entre las neuronas de la médula espinal y los diferentes circuitos reflejos. Para comenzar, una descarga refleja monosináptica puede evocarse mediante la estimulación de las fibras aferentes del grupo Ia en un nervio muscular. Esto pone a prueba la excitabilidad refleja de una población de motoneuronas α. Las descargas de las motoneuronas α extensoras o flexoras pueden registrarse escogiendo para la estimulación el nervio muscular apropiado. Otros tipos de fibras aferentes son entonces estimuladas junto con las aferencias Ia homónimas procedentes del músculo para ver si cambia la respuesta a la estimulación Ia. Por ejemplo, la estimulación de fibras aferentes del grupo Ia en el nervio de los músculos antagonistas produce la inhibición de la respuesta a la estimulación Ia homónima (que viene mediada por la denominada interneurona inhibidora Ia recíproca). Alternativamente, si se estimulan las pequeñas fibras aferentes de un nervio cutáneo para evocar un reflejo de flexión, las respuestas a la estimulación Ia

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de las motoneuronas α que inervan los músculos extensores serán inhibidas (y las de las motoneuronas α que inervan los músculos flexores serán potenciadas). Como ejemplo final, la estimulación de una raíz ventral causa la inhibición de las respuestas Ia e inhibe a la inhibición Ia recíproca. Como la raíz ventral sólo contiene axones de motoneuronas, este resultado implica la presencia de colaterales axónicos que excitan a las interneuronas inhibidoras que retroalimentan a esta misma población de motoneuronas (fig. 9-11). Estas interneuronas se denominan células de Renshaw. Como la estimulación de la raíz ventral también inhibe a la inhibición Ia de las motoneuronas antagonistas, pero no a otras clases de interneuronas, las interneuronas Ia recíprocas pueden identificarse únicamente por su posibilidad de ser inhibidas por estimulación de la raíz ventral (y activadas por la estimulación Ia).

Organización topográfica del asta ventral

Hasta aquí, se ha considerado la organización funcional de la médula espinal, en gran parte sin tener en cuenta su ilustración física (esto es, anatómica). A continuación, se tratará este aspecto de la organización de la médula espinal exponiendo la organización del asta ventral y, en particular, la organización topográfica de las motoneuronas de su interior. Esta topografía tiene implicaciones funcionales sobre cómo los tractos motores descendentes interactúan con la maquinaria de la médula espinal que se ha analizado anteriormente.



● **Figura 9-11.** Conexiones de la célula de Renshaw con motoneuronas e interneuronas inhibidoras Ia. Los circuitos mostrados median la inhibición recíproca Ia de los músculos antagonistas (en este caso, un extensor) y la inhibición de esta inhibición recíproca por las células de Renshaw. Téngase en cuenta que hay células de Renshaw e interneuronas inhibidoras Ia equivalentes asociadas con las motoneuronas extensoras, y entradas Ia desde husos en los músculos extensores, pero no se muestran para una mayor simplicidad. Las células de color naranja son inhibidoras, y las de colores azul y verde son excitadoras.

Las motoneuronas de la médula espinal están organizadas topográficamente en columnas que recorren en sentido rostrocaudal el asta ventral (fig. 9-12). Las motoneuronas que inervan la musculatura axial forman una columna celular que se extiende por toda la longitud de la médula espinal. En los engrosamientos cervical y lumbosacral, estas células se localizan en la parte más medial del asta ventral. Las motoneuronas que inervan los músculos de las extremidades forman columnas que se extienden por varios segmentos de la parte lateral del asta ventral en los engrosamientos cervical y lumbosacral. Las motoneuronas de los músculos de la parte distal de la extremidad se localizan más lateralmente, mientras que las que inervan músculos más proximales se localizan más medialmente. Las motoneuronas de los flexores son dorsales a las que inervan a los extensores. Hay que destacar que las motoneuronas α y γ de un músculo determinado están entremezcladas dentro de la misma columna de motoneuronas.

Las interneuronas que conectan con las motoneuronas en los engrosamientos también están organizadas topográficamente. En general, las interneuronas que inervan los músculos de las extremidades se localizan principalmente en las partes laterales de la zona profunda del asta dorsal y en la región intermedia situada entre las astas dorsal y ventral. Las que inervan los músculos axiales, sin embargo, se localizan en la parte medial del asta ventral. Estas interneuronas reciben conexiones sinápticas desde fibras aferentes primarias y desde los axones de vías que descienden desde el encéfalo, y, por tanto, son parte tanto de los arcos reflejos espinales como de las vías descendentes de control motor.

Un aspecto importante de los sistemas interneuronales es que las neuronas situadas lateralmente se proyectan ipsolateralmente hacia motoneuronas que inervan los músculos proximales o distales de la extremidad, mientras que las interneuronas mediales se proyectan bilateralmente. Esta organización de las interneuronas laterales permite que las extremidades sean controladas independientemente. Por el contrario, la organización bilateral de las interneuronas mediales permite el control bilateral de las motoneuronas de los músculos axiales para proporcionar apoyo postural al tronco y al cuello.

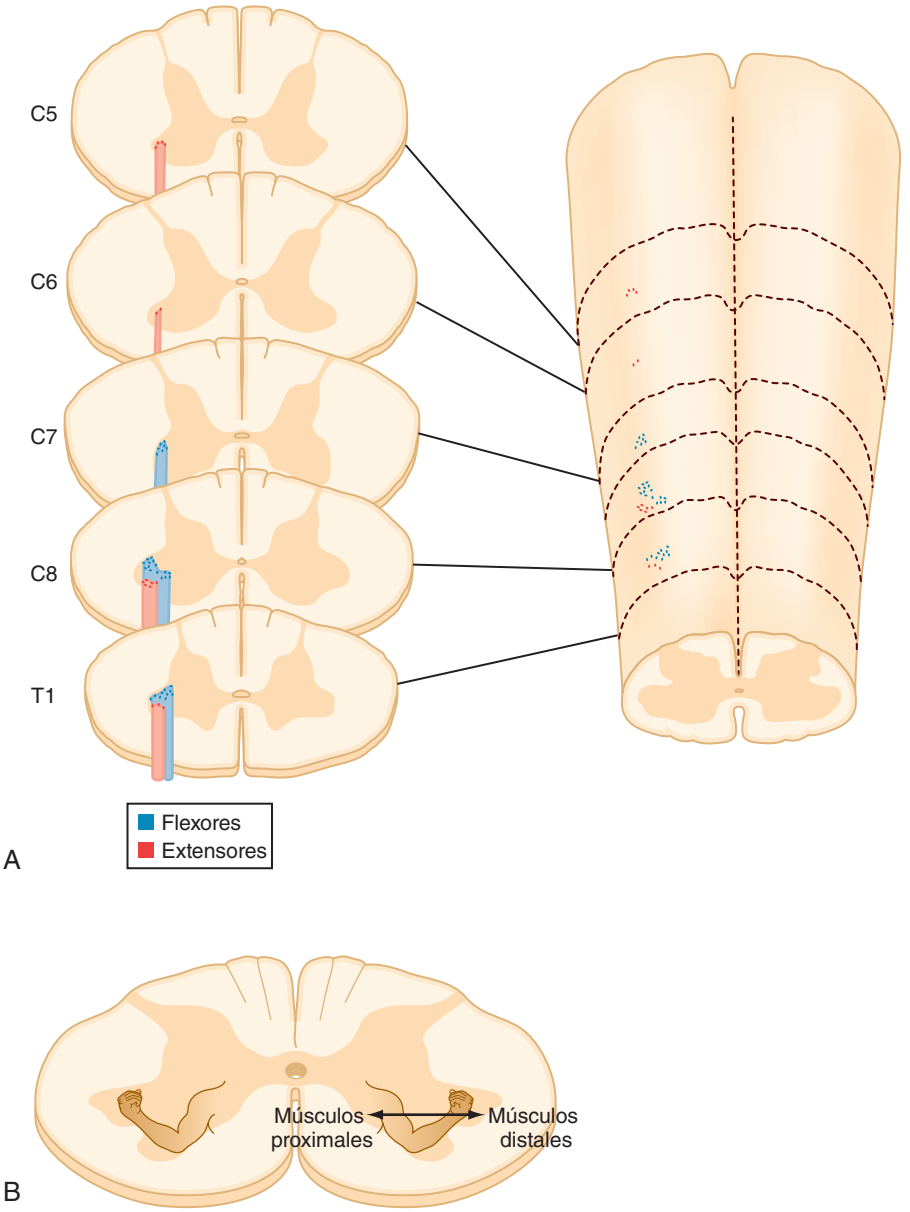
VÍAS MOTORAS DESCENDENTES

Clasificación de las vías motoras descendentes

Vías piramidales frente a extrapiramidales

Las vías motoras descendentes se subdividieron tradicionalmente en **tracto piramidal** y **vías extrapiramidales**. Esta terminología refleja una dicotomía clínica entre trastorno del tracto piramidal y trastorno extrapiramidal. En el trastorno del tracto piramidal está interrumpido el tracto **corticoespinal**, o piramidal. Los síntomas de este trastorno se atribuyeron originalmente a la pérdida de función del tracto piramidal (así llamado debido a que el tracto corticoespinal atraviesa la pirámide del

http://booksmedicos.org



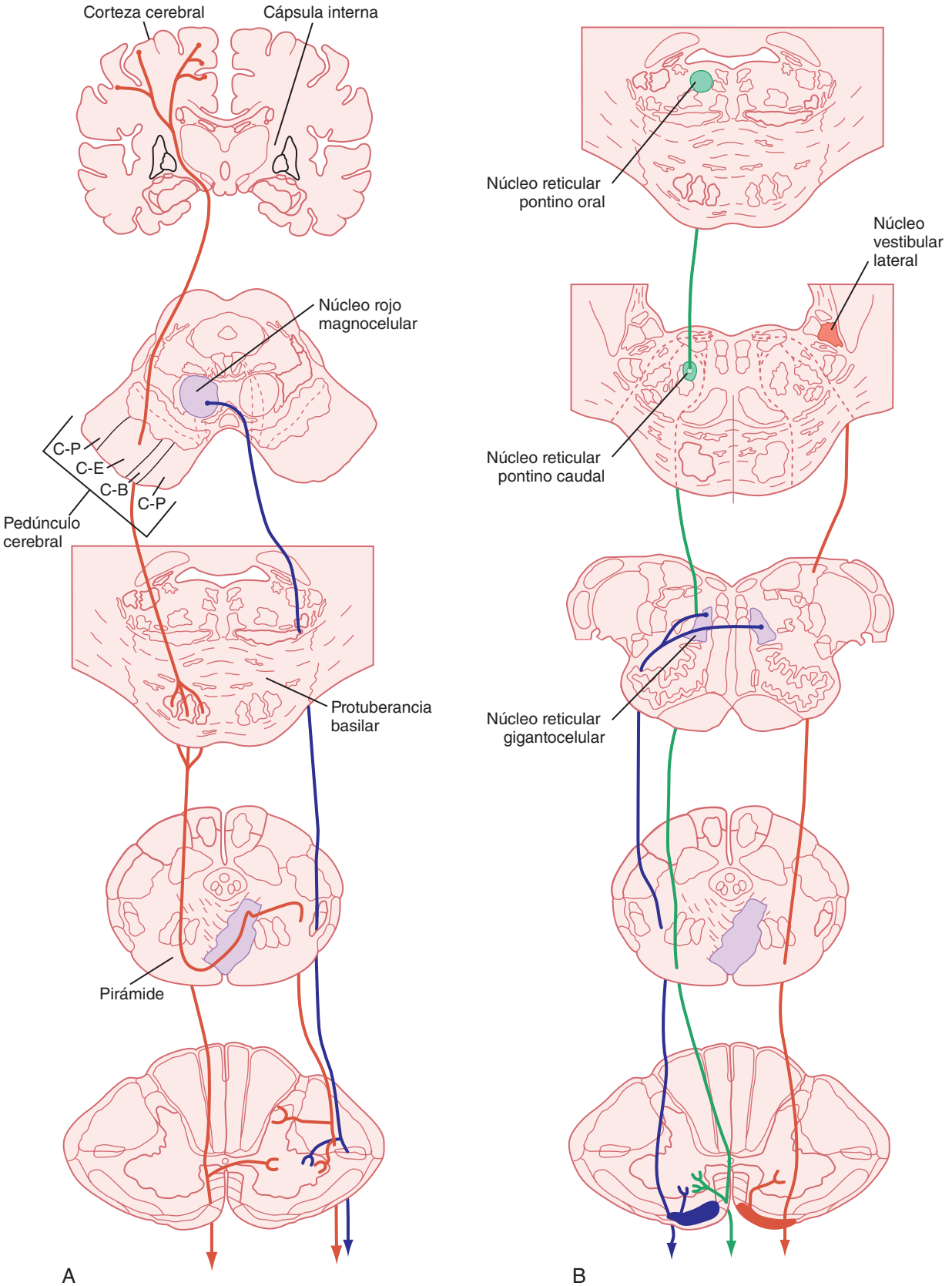
● **Figura 9-12.** Organización musculotópica de las motoneuronas en el asta ventral de la médula espinal. **A**, Esquema de la médula espinal cervicotorácica que muestra las localizaciones de las motoneuronas que inervan un flexor (*puntos azules*) y un extensor (*puntos rojos*). El inserto muestra la localización de las motoneuronas vistas en una sección transversal de la médula espinal. **B**, Sección transversal de la médula espinal con las localizaciones de los diferentes músculos representados mediante un dibujo del brazo. (Redibujado de Purves D et al. [eds]: Neuroscience, 3.ª ed. Sunderland, MA, Sinauer, 2004.)

tronco encefálico). Sin embargo, en muchos casos de trastorno del tracto piramidal, también están alteradas las funciones de otras vías, y la mayoría de los síntomas del tracto piramidal (v. la siguiente sección Déficit motores causados por lesiones en las vías motoras descendentes) parecen no estar causados por la pérdida del tracto corticoespinal o, por lo menos, se requieren daños en vías motoras adicionales. El término extrapiramidal es incluso más problemático. Por tanto, este sistema de clasificación no se emplea en este libro.

Sistemas motores laterales frente a mediales

Otro modo de clasificar las vías motoras se basa en sus regiones de finalización en la médula espinal y en las consecuentes diferencias en sus funciones en el control de la manipulación y la postura. Las **vías laterales** finalizan en las porciones laterales de la sustancia gris de la médula espinal (fig. 9-13). Las vías laterales pueden excitar motoneuronas directamente, aunque sus principales dianas son interneuronas. Influyen arcos reflejos que controlan el movimiento preciso de los extremos distales de las extremidades, así como aquellos que activan la musculatura de soporte en los extremos proximales de las extremidades. Las **vías mediales** finalizan en la región medial del asta ventral sobre interneuronas del grupo medial (v. fig. 9-13). Estas interneuronas conectan bilateralmente con motoneuronas que controlan la musculatura axial y, de este modo, contribuyen al equilibrio y la postura. Además, contribuyen al control de los músculos proximales de la extremidad. En este libro se emplea la terminología lateral/medial para clasificar las vías motoras descendentes. Si embargo, incluso este esquema no es perfecto, en parte debido a que aunque los cuerpos celulares de las motoneuronas forman columnas localizadas, los árboles dendríticos de las motoneuronas son bastante grandes y, clásicamente, ocupan la mayor parte del asta ventral. Por tanto, potencialmente, cualquier motoneurona puede recibir entradas desde las denominadas vías de los sistemas medial o lateral.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 9-13.** Vías motoras descendentes. Se muestran las principales vías que conectan las áreas motoras corticales y del tronco encefálico con la médula espinal. **A**, Vías del sistema lateral, vías corticoespinal (*rojo*) y rubroespinal (*azul*). Téngase en cuenta que la vía corticoespinal ventral es parte del sistema lateral, pero se muestra en **A** para mayor simplicidad. **B**, Vías del sistema medial, vías reticuloespinal raquídea (*azul*) y pontina (*verde*) y vía vestibuloespinal lateral (*rojo*). C-B: corticobulbar; C-P: corticopontina; C-E: corticoespinal.

http://booksmedicos.org

El sistema lateral

Tractos laterales corticoespinal y corticobulbar

Los tractos corticoespinal y corticobulbar se originan desde una amplia región de la corteza cerebral. Esta región incluye las áreas motora primaria, premotora, motora suplementaria y motora cingulada del lóbulo frontal y la corteza somatosensorial del lóbulo parietal. Las células de origen de estos tractos incluyen células piramidales tanto grandes como pequeñas de la capa V de la corteza, incluyendo las **células piramidales gigantes de Betz**. Aunque las células de Betz son una característica definitoria de la corteza motora, representan una pequeña minoría (< 5%) de las células que contribuyen a formar estos tractos, en parte debido a que se encuentran sólo en la corteza motora primaria, e incluso ahí representan una minoría de las células que contribuyen al tracto. Estos tractos abandonan la corteza y entran en la cápsula interna, después atraviesan el mesencéfalo por el pedúnculo cerebral, pasan a través de la protuberancia basilar, y surgen como las pirámides en la superficie ventral del bulbo raquídeo (fig. 9-13, *A*). Los axones corticobulbares abandonan el tracto a medida que éste desciende por el tronco del encéfalo y finalizan en los diferentes núcleos motores de los nervios craneales. Las fibras corticoespinales continúan caudalmente, y en la región más caudal de la médula, aproximadamente el 90% cruzan al lado opuesto. Después, descienden por el funículo lateral como el tracto corticoespinal lateral. Los axones corticoespinales laterales finalizan en todos los niveles de la médula espinal, principalmente sobre interneuronas, pero también sobre motoneuronas. Los axones restantes continúan caudalmente por el funículo ventral del mismo lado como el tracto corticoespinal ventral, que pertenece al sistema medial. Muchas de estas fibras, finalmente, se cruzan en el nivel de la médula espinal en el que finalizan.

El tracto corticoespinal lateral es un tracto relativamente pequeño en los mamíferos inferiores, pero se hace cuantitativa y funcionalmente muy importante en los primates y, en particular, en los humanos, donde contiene más de un millón de axones. Este número todavía representa una relativamente pequeña proporción del flujo de salida desde la corteza, debido a que hay aproximadamente 20 millones de axones en los pedúnculos cerebrales. A pesar de ello, la vía corticoespinal es crucial para el control independiente preciso de los movimientos de los dedos de la mano, en vista de que lesiones aisladas del tracto corticoespinal conducen clásicamente a una pérdida de esta capacidad, aunque hay a menudo una recuperación de otras capacidades de movimiento en este tipo de lesiones. En efecto, en los primates, las sinapsis corticoespinales directas sobre motoneuronas son particularmente corrientes en las motoneuronas que controlan los músculos de los dedos de la mano, y son probablemente la base de nuestra capacidad de realizar movimientos independientes y controlados de modo preciso con los dedos de la mano.

El tracto corticobulbar, que se proyecta hacia los núcleos motores de los nervios craneales, tiene subdivisiones que son comparables a los tractos corticoespinales lateral y ventral. Por ejemplo, parte del tracto corticobulbar finaliza contralateralmente en la porción del núcleo facial que inerva músculos de la parte inferior del rostro y en el núcleo hipogloso. Este componente del tracto corticobulbar se organiza como el tracto corticoespinal lateral. El resto del tracto corticobulbar finaliza bilateralmente.

Tracto rubroespinal

Este tracto se origina en la porción magnocelular del núcleo rojo, que se localiza en el tegmento mesencefálico. Estas fibras se cruzan en el mesencéfalo, descienden a través de la protuberancia y el bulbo raquídeo y, después, toman una posición justo ventral al tracto corticoespinal lateral en la médula espinal. Sus fibras afectan preferentemente a motoneuronas que controlan la musculatura distal, de manera similar a las fibras corticoespinales. Las neuronas del núcleo rojo reciben entradas desde el cerebelo y desde la corteza motora, lo que hace que sea un área de integración de actividad procedente de estos dos sistemas motores.

El sistema medial

El tracto corticoespinal ventral y gran parte del tracto corticobulbar pueden considerarse como vías del sistema medial. Estos tractos finalizan sobre el grupo medial de interneuronas de la médula espinal y sobre neuronas equivalentes en el tronco encefálico. Los músculos axiales están controlados por estas vías. Estos músculos a menudo se contraen bilateralmente para proporcionar soporte postural o alguna otra función bilateral, como la masticación o fruncir el ceño.

Otras vías del sistema medial se originan en el tronco encefálico. Éstas incluyen los tractos reticuloespinales pontino y raquídeo, los tractos vestibuloespinales lateral y medial, y el tracto tectoespinal.

Tractos reticuloespinales pontino y raquídeo

Las células que dan lugar al tracto reticuloespinal pontino se encuentran en la formación reticular pontina medial. El tracto desciende por el funículo ventral ipsolateral, y finaliza sobre el grupo medial de interneuronas. Su función es excitar motoneuronas de los músculos extensores proximales para mantener la postura.

Los tractos reticuloespinales raquídeos surgen desde neuronas del bulbo raquídeo medial, en particular del núcleo gigantocelular. Los tractos descienden bilateralmente por el funículo ventral lateral, y finalizan principalmente sobre interneuronas asociadas con grupos celulares de motoneuronas mediales. La función de la vía es principalmente inhibidora.

Tractos vestibuloespinales lateral y medial

El tracto vestibuloespinal lateral se origina en el núcleo vestibular lateral, también conocido como núcleo de Deiter. Este tracto desciende ipsolateralmente a través del funículo ventral de la médula espinal, y finaliza sobre interneuronas asociadas con grupos de motoneuronas mediales. El tracto vestibuloespinal lateral excita motoneuronas que inervan los músculos extensores de la parte proximal de la extremidad que son importantes para el control postural. Adicionalmente, esta vía inhibe las motoneuronas flexoras debido a que también excita a las interneuronas la recíprocas que reciben entradas la desde los músculos extensores, las cuales, por consiguiente, inhiben a las motoneuronas flexoras. Las entradas excitadoras al núcleo vestibular lateral proceden tanto de los canales semicirculares como de los órganos otolíticos, mientras que las entradas inhibidoras proceden de las células de Purkinje de la región de la vermis anterior de la corteza cerebelar. Una importante

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

función del tracto vestibuloespinal lateral es colaborar durante los ajustes posturales tras aceleraciones angulares y lineales de la cabeza.

El tracto vestibuloespinal medial se origina desde el núcleo vestibular medial. Este tracto desciende por el funículo ventral de la médula espinal hacia niveles cervicales y torácicos medios, y finaliza sobre el grupo medial de interneuronas. Las entradas sensoriales al núcleo vestibular medial desde el laberinto proceden principalmente de los canales semicirculares. Por tanto, esta vía media los ajustes en la posición de la cabeza como respuesta a la aceleración angular de la cabeza.

El tracto tectoespinal

El tracto tectoespinal se origina en las capas profundas del colículo superior. Los axones se decusan al lado contralateral, justo por debajo de la sustancia gris periacueductal. Después, descienden por el funículo ventral de la médula espinal para finalizar sobre el grupo medial de interneuronas de la médula espinal cervical superior. El tracto tectoespinal regula el movimiento de la cabeza como respuesta a estímulos visuales, auditivos y somáticos.

Vías monoaminérgicas

Además de los sistemas lateral y medial, otros sistemas menos específicamente organizados descienden desde el tronco encefálico hacia la médula espinal. Entre ellos se incluyen algunas vías que emplean monoaminas como transmisores sinápticos.

El locus coeruleus y el núcleo subcoeruleus son núcleos localizados en la protuberancia rostral, y están compuestos por neuronas que contienen noradrenalina. Estos núcleos se proyectan extensamente hacia la médula espinal a través de los funículos laterales. Sus terminales llegan a interneuronas y motoneuronas. El efecto dominante de la vía es inhibidor.

Los núcleos del rafe del bulbo raquídeo dan lugar a varias proyecciones rafeespinales hacia la médula espinal. Muchas de las células rafeespinales contienen serotonina. Los terminales sobre las interneuronas del asta dorsal son inhibidores, mientras que los terminales sobre las motoneuronas son excitadores. La proyección sobre el asta dorsal puede ayudar a reducir la transmisión nociceptiva, mientras que la proyección sobre el asta ventral puede favorecer la actividad motora.

En general, las vías monoaminérgicas pueden alterar la sensibilidad de los circuitos de la médula espinal, incluyendo los arcos reflejos. A este respecto, inducen cambios extensos en la excitabilidad, más que movimientos discretos o cambios específicos en el comportamiento.

Déficit motores causados por lesiones en las vías motoras descendentes

Una causa habitual de discapacidad motora en los seres humanos es la interrupción de las fibras corticales cerebrales eferentes de la cápsula interna; dichas interrupciones se producen en los infartos capsulares. El trastorno resultante, a menudo se denomina **síndrome del tracto piramidal** o **enfermedad de la motoneurona superior**, aunque estos nombres son equívocos. Los cambios motores característicos en este trastorno incluyen: *a*) reflejos de estiramiento fásico y tónico incrementados (espasticidad); *b*) debilidad, generalmente de los músculos distales, especialmente de los músculos de los dedos de la mano; *c*) reflejos patológicos, que incluyen al **reflejo de Babinski** (dorsiflexión del dedo gordo y apertura en abanico de los demás dedos cuando se presiona la planta del pie), y *d*) reducción de los reflejos superficiales, como los reflejos abdominal y cremastérico. Es importante destacar que si solamente está interrumpido el tracto corticoespinal, como puede ocurrir con una lesión de la pirámide bulbar, la mayoría de estos síntomas se hallan ausentes. En esta situación, los déficit más prominentes son la debilidad de los músculos distales, especialmente los de los dedos de la mano, y el reflejo de Babinski. No aparece espasticidad, y en vez de ello el tono muscular puede, de hecho, disminuir. Evidentemente, la espasticidad requiere que se haya dañado la función de otras vías, como los tractos reticuloespinales, como ocurriría después de la pérdida de la influencia cortical descendente sobre los núcleos del tronco encefálico que son origen de estos tractos.

Los efectos de la interrupción de las vías del sistema medial son bastante diferentes de los producidos por las lesiones del tracto corticoespinal. Los déficit principales asociados con la interrupción del sistema medial son la reducción inicial en el tono de los músculos posturales y la pérdida de los reflejos de enderezamiento. En los efectos a largo plazo se incluyen discapacidad locomotora y caídas frecuentes. Sin embargo, la manipulación manual de objetos es perfectamente normal.

La preparación descerebrada

La preparación descerebrada ha sido útil para investigar experimentalmente cómo varias vías descendentes interactúan con los circuitos de la médula espinal. La descerebración quirúrgica se consigue mediante la transección del mesencéfalo, a menudo en un nivel intercolicular, o por oclusión de los vasos sanguíneos que irrigan esta misma región. En este último caso, una importante diferencia es que también se lesiona la vermis anterior del cerebelo. Con la transección intercolicular, algunas vías descendentes, como las que se originan en la corteza cerebral, se interrumpen, mientras que otras, como las que se originan en el tronco encefálico, se mantienen intactas.

Sin embargo, hay que recordar que el tracto corticoespinal es solamente un componente minoritario de las fibras corticales descendentes. Muchas otras fibras corticales se proyectan hacia localizaciones a lo largo del tronco encefálico, incluyendo los núcleos de origen de las vías descendentes mediales. La pérdida de estos sistemas de control cortical provoca una actividad alterada de las vías descendentes intactas. Como resultado, los animales muestran hipertonía, supresión de algunos reflejos espinales, como el reflejo de flexión, y exageración de otros, como el reflejo de estiramiento, condición denominada **rigidez descerebrada**. La rigidez descerebrada provoca que los animales mantengan una postura que se ha denominado **postura exagerada**. Los pacientes humanos con lesión del tronco encefálico también pueden desarrollar un estado descerebrado que tiene muchas de las características reflejas de las preparaciones animales. El pronóstico de estos pacientes es malo si aparecen signos de descerebración.

La pérdida del control descendente sobre la formación reticular provoca un incremento de la actividad en la vía reticuloespinal pontina y una disminución de la actividad en la vía reticuloespinal raquídea. Este incremento y disminución de la actividad, respectivamente, produce excitación incrementada e inhibición disminuida (desinhibición) de las motoneuronas, lo que explica la rigidez observada. Es interesante destacar que esta hiper-

http://booksmedicos.org

tonía puede aliviarse mediante la sección de las raíces dorsales, lo que indica que los tractos reticuloespinales tienen un efecto fundamental sobre las motoneuronas γ, cuya actividad puede alterar la rigidez del músculo sólo incrementando la sensibilidad del huso muscular, causando de este modo un incremento de actividad de las aferencias Ia y II que inervan las motoneuronas α.

Cuando se emplea la oclusión vascular para generar el estado descerebrado, el tracto vestibuloespinal lateral se vuelve hiperactivo debido al daño sobre las células de Purkinje de la vermis anterior del cerebelo, que proporcionan la proyección inhibidora más importante hacia el núcleo vestibular lateral. Es interesante destacar que esta hipertonía no se pierde tras la transección de las raíces dorsales, lo que implica que el tracto vestibuloespinal lateral está actuando en una extensión significativa directamente sobre las motoneuronas α (monosinápticamente o a través de interneuronas).

CONTROL DE LA POSTURA Y EL MOVIMIENTO POR EL TRONCO ENCEFÁLICO

La importancia de las vías de control motor que se originan en el tronco encefálico resulta evidente a partir de las observaciones de la hipertonía extensora y los reflejos de estiramiento fásicos incrementados que aparecen en los animales descerebrados. Se han identificado sistemas particulares del tronco encefálico que influyen en la postura y la locomoción. Los circuitos del tronco encefálico están además implicados críticamente en el control de los movimientos oculares: estos circuitos se analizan en una sección independiente al final del capítulo.

Reflejos posturales

Algunos mecanismos reflejos se provocan cuando se mueve la cabeza o se gira el cuello. Existen tres tipos de reflejos posturales: los vestibulares, los tónicos del cuello y los de enderezamiento. Los receptores sensoriales responsables de estos reflejos incluyen el aparato vestibular, que se estimula por el movimiento de la cabeza, y receptores de estiramiento en el cuello.

Los **reflejos vestibulares** constituyen una clase de reflejo postural. La rotación de la cabeza activa los receptores sensoriales de los canales semicirculares (v. el capítulo 8). Además de generar movimientos oculares, la entrada sensorial hacia los núcleos vestibulares da como resultado ajustes posturales. Dichos ajustes están mediados por órdenes transmitidas hacia la médula espinal por los tractos vestibuloespinales medial y lateral, y los tractos reticuloespinales. El tracto vestibuloespinal lateral activa los músculos extensores que mantienen la postura. Por ejemplo, si la cabeza se gira hacia la izquierda, el soporte postural se incrementa en el lado izquierdo. Este incremento en el soporte previene que el sujeto se caiga hacia la izquierda si continúa la rotación de la cabeza. Cualquier trastorno que elimine la función laberíntica en el oído izquierdo causará que la persona tienda a caerse hacia la izquierda. En cambio, un trastorno que irrite (estimule) el laberinto izquierdo provocará que la persona tienda a caerse hacia la derecha. El tracto vestibuloespinal medial causa contracciones de los músculos del cuello que se oponen al movimiento inducido (**reflejo vestibulocólico**).

La inclinación de la cabeza cambia la aceleración lineal en las células ciliadas individualizadas de los órganos otolíticos del aparato vestibular. Los cambios resultantes en la actividad de las células ciliadas pueden producir movimientos oculares y ajuste postural. Por ejemplo, la inclinación de la cabeza y el cuerpo hacia delante (sin girar el cuello y, en consecuencia, sin evocar los reflejos tónicos del cuello) en un cuadrúpedo, como un gato, da como resultado la extensión de las extremidades anteriores y la flexión de las posteriores. Esta acción vestibular tiende a restaurar la posición del cuerpo hacia su orientación original. En cambio, si la cabeza y el cuerpo se inclinan hacia atrás (sin doblar el cuello), las extremidades anteriores se flexionan y las posteriores se extienden. Los órganos otolíticos contribuyen además a la **reacción de posicionamiento vestibular**. Si un animal, como un gato, se deja caer, la estimulación de los utrículos provoca la extensión de las extremidades anteriores como preparación para el aterrizaje.

Los **reflejos tónicos del cuello** son otro tipo de reflejo de posicionamiento. Estos reflejos son activados por los husos musculares que se encuentran en los músculos del cuello. Estos músculos contienen la mayor concentración de husos musculares de cualquier músculo del cuerpo. Si se dobla el cuello (sin inclinar la cabeza), los husos musculares del cuello evocan reflejos tónicos del cuello sin interferencia del sistema vestibular. Cuando se extiende el cuello, las extremidades anteriores se extienden y las posteriores se flexionan. Se producen los efectos contrarios cuando se flexiona el cuello. Obsérvese que estos efectos son opuestos a los provocados por el sistema vestibular. Además, si se dobla el cuello hacia la izquierda, los músculos extensores de las extremidades de la izquierda se contraen más, y los músculos flexores de las extremidades del lado derecho se relajan.

La tercera clase de reflejos posturales son los **reflejos de enderezamiento**. Estos reflejos tienden a restaurar una posición alterada de la cabeza y el cuerpo hacia la posición normal. Los receptores responsables de los reflejos de enderezamiento incluyen el aparato vestibular, los receptores de estiramiento del cuello, y los mecanorreceptores de la pared del cuerpo

Control troncoencefálico de la locomoción

La médula espinal contiene circuitos neurales que sirven como **generadores de patrón central** para la locomoción, como se expuso anteriormente. Estos circuitos GPC producen salidas rítmicas muy regulares que caracterizan el comportamiento estereotipado, como la marcha. Sin embargo, las irregularidades ambientales del mundo real a menudo requieren la modificación de esta salida estereotipada (p. ej., si se está caminando y se observa un agujero en el suelo donde se iba a pisar, puede extenderse el balanceo hacia delante de la pierna para que supere el agujero y encuentre suelo firme más allá de éste).

Este tipo de modificaciones pueden ser el resultado de las entradas sensoriales hacia la médula espinal, como se mostró en la figura 9-9, donde la estimulación de las fibras ARF de un nervio periférico provocaban un cambio de fase en el patrón locomotor. También pueden ser el resultado de órdenes descendentes a lo largo de las vías motoras, como se explicó anteriormente. En este caso, los datos sensoriales (p. ej., visuales) pueden ser utilizados por el encéfalo para realizar modificaciones anticipatorias en la actividad GPC para que los posibles obstáculos puedan evitarse. Adicionalmente, se puede controlar voluntaria-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mente la activación, o desconexión del GPC (es decir, decidir conscientemente cuándo comenzar y detener la marcha). Esta regulación voluntaria de los GPC se origina en la corteza cerebral; sin embargo, gran parte de la influencia cortical sobre la locomoción parece mediarse a través de proyecciones hacia regiones del tronco encefálico conocidas como regiones locomotoras. Una región locomotora puede definirse como un área encefálica que, al ser estimulada, provoca una locomoción mantenida.

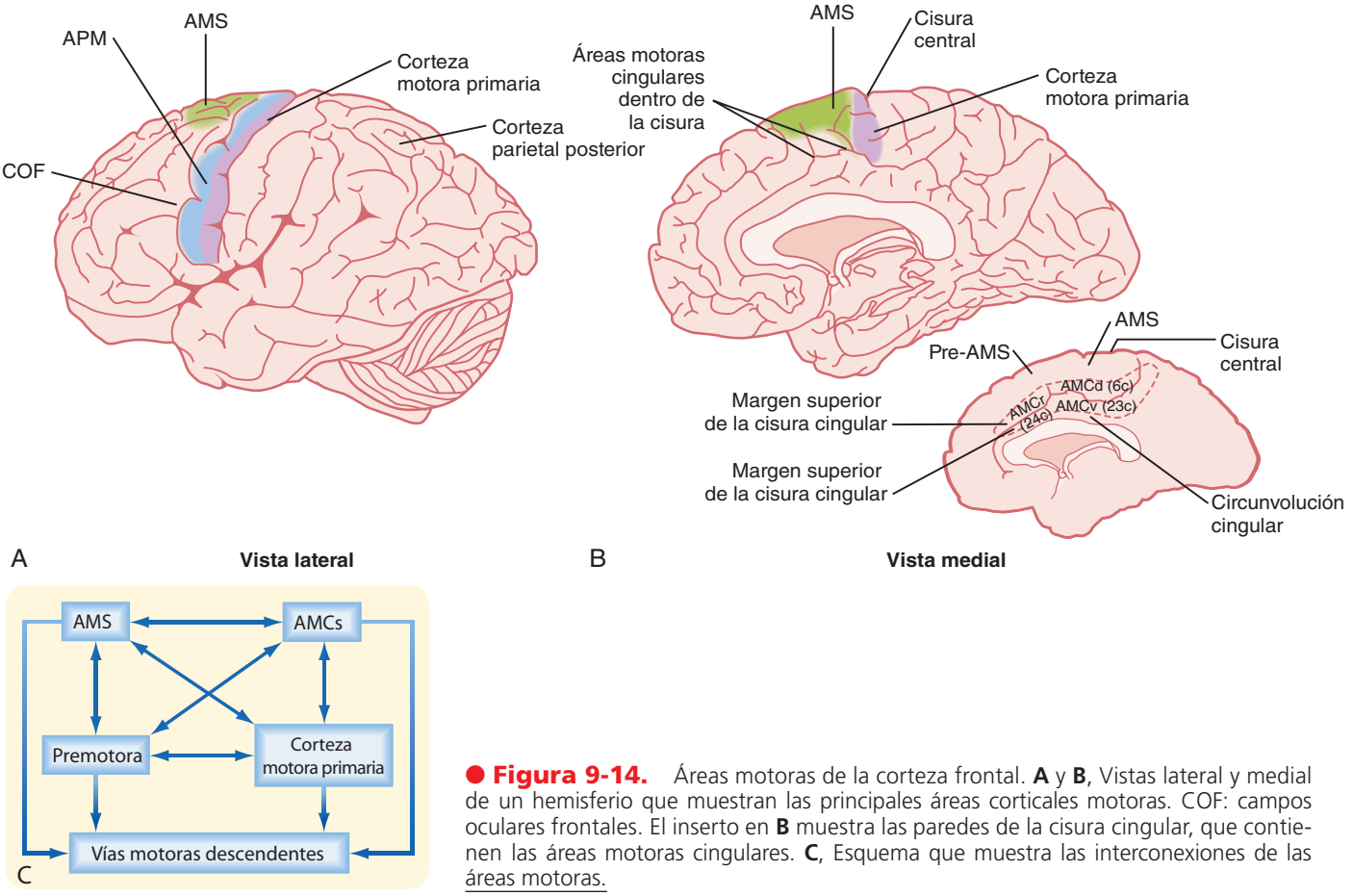
Existen varias regiones locomotoras de este tipo en el tronco encefálico, que se localizan a diferentes niveles desde el subtálamo hasta el bulbo raquídeo y están interconectadas entre ellas. La mejor conocida es la **región locomotora mesencefálica**, que se supone que organiza órdenes para iniciar la locomoción. Se localiza en el tegmento dorsal a nivel del colículo inferior del mesencéfalo. La actividad voluntaria que se origina en la corteza motora puede desencadenar la locomoción mediante la acción de fibras corticobulbares que se proyectan hacia la región locomotora mesencefálica. Las órdenes hacen relevo a través de la formación reticular y, después, hacia la médula espinal a través de los tractos reticuloespinales.

Control motor mediante la corteza cerebral

Hasta aquí, en este capítulo se ha hecho hincapié en los reflejos y en los tipos de movimientos relativamente automáticos. A continuación se expondrán las bases neurales del movimiento voluntario intencional más complejo. Dicho movimiento a menudo varía cuando es repetido, y con frecuencia se inicia como resultado de procesos cognitivos, más que como respuesta a un estímulo externo. Por tanto, requiere la participación de áreas motoras de la corteza cerebral.

Consideremos en primer lugar qué se necesita para generar un movimiento voluntario. Por ejemplo, para realizar un movimiento de alcance con el brazo, inicialmente se debe identificar el objetivo (o meta), y localizarla en el espacio exterior. A continuación, debe determinarse la trayectoria de la extremidad basándonos en la representación interna de nuestro brazo, y, particularmente, de nuestra mano, en relación al objetivo. Finalmente, deben procesarse una serie de fuerzas necesarias para generar la trayectoria deseada. Este proceso es a menudo considerado como una serie de transformaciones entre sistemas coordinados. Por ejemplo, la localización de un objetivo identificado visualmente se mide en un espacio retinotópico, pero su localización se percibe en un espacio externo o real (es decir, la posición de un objetivo inmóvil se percibe como estable, incluso cuando el ojo, y por tanto la imagen del objetivo en la retina, cambia). A continuación, el cálculo de la trayectoria implica un sistema centrado en el cuerpo o en la mano, y, finalmente, las fuerzas deben ser por último procesadas en un marco de referencia basado en el músculo.

Estos pasos forman una secuencia lineal, y tradicionalmente se ha considerado que los pasos sucesivos los lleva a cabo una jerarquía de áreas motoras. Por ejemplo, se considera que el objetivo del movimiento se identifica mediante el establecimiento de un fondo común de información sensorial en la **corteza cerebral parietal posterior** (fig. 9-14, *A*). Esta información sería después transmi-



● **Figura 9-14.** Áreas motoras de la corteza frontal. **A** y **B**, Vistas lateral y medial de un hemisferio que muestran las principales áreas corticales motoras. COF: campos oculares frontales. El inserto en **B** muestra las paredes de la cisura cingular, que contienen las áreas motoras cingulares. **C**, Esquema que muestra las interconexiones de las áreas motoras.

http://booksmedicos.org

tida hacia las áreas motora suplementaria y premotora, donde se desarrolla un plan motor y, después, es enviada hacia la corteza motora primaria, cuya actividad estaría relacionada con el estado final de ejecución (p. ej., generación de los niveles apropiados de fuerza). La corteza motora transmitiría después órdenes, a través de las vías descendentes expuestas anteriormente, hacia la médula espinal y los núcleos motores del tronco encefálico.

Aunque existen evidencias significativas que apoyan este punto de vista jerárquico de la generación del movimiento voluntario por parte del sistema motor cortical, resultados más recientes han sugerido una concepción diferente, y podría considerarse que las diferentes áreas motoras forman una red distribuida paralelamente, más que estrictamente de modo jerárquico (fig. 9-14, *C*). Por ejemplo, cada área motora cortical realiza su propia contribución significativa a las vías motoras descendentes, con la corteza motora primaria que contribuye solamente con la mitad de las fibras del tracto corticoespinal que surgen desde el lóbulo frontal. Además, las diferentes áreas motoras están todas conectadas bidireccionalmente entre ellas, y los estudios de registro de unidades independientes descritos posteriormente sugieren que cada una de las áreas desempeña un papel en algunos de los pasos de planificación y ejecución del movimiento. Este debate constituye uno de los temas de lo que se expondrá a continuación, debido a que en sus diferentes facetas, el debate de la red distribuida frente a la organización jerárquica se ha estado produciendo durante décadas y probablemente continuará durante algún tiempo.

Áreas motoras corticales

Las áreas motoras de la corteza cerebral se definieron originalmente basándose en experimentos en los que estímulos eléctricos aplicados a la corteza evocaban un movimiento discreto contralateral. El movimiento, sin embargo, puede además evocarse cuando otras áreas corticales se estimulan más intensamente. Así, las áreas motoras se definen como aquellas en las que puede evocarse movimiento con la más baja intensidad de estímulo. Basándose en estos estudios de estimulación, los efectos producidos por las lesiones, experimentos anatómicos, registros electrofisiológicos y modernos estudios de imagen en seres humanos, se han identificado varias áreas «motoras» de la corteza cerebral (v. fig. 9-14), incluyendo la **corteza motora primaria** en la circunvolución precentral, el **área premotora** inmediatamente rostral a la corteza motora primaria, la **corteza motora suplementaria** en la parte medial del hemisferio, y tres **áreas motoras cingulares** situadas sobre las paredes de la cisura cingular del lóbulo frontal. Existen además regiones corticales dispersas por todos los lóbulos corticales, cuya actividad está relacionada específicamente con el movimiento ocular (v. la sección Movimiento ocular).

Organización somatotópica de las áreas corticales motoras

Corteza motora primaria

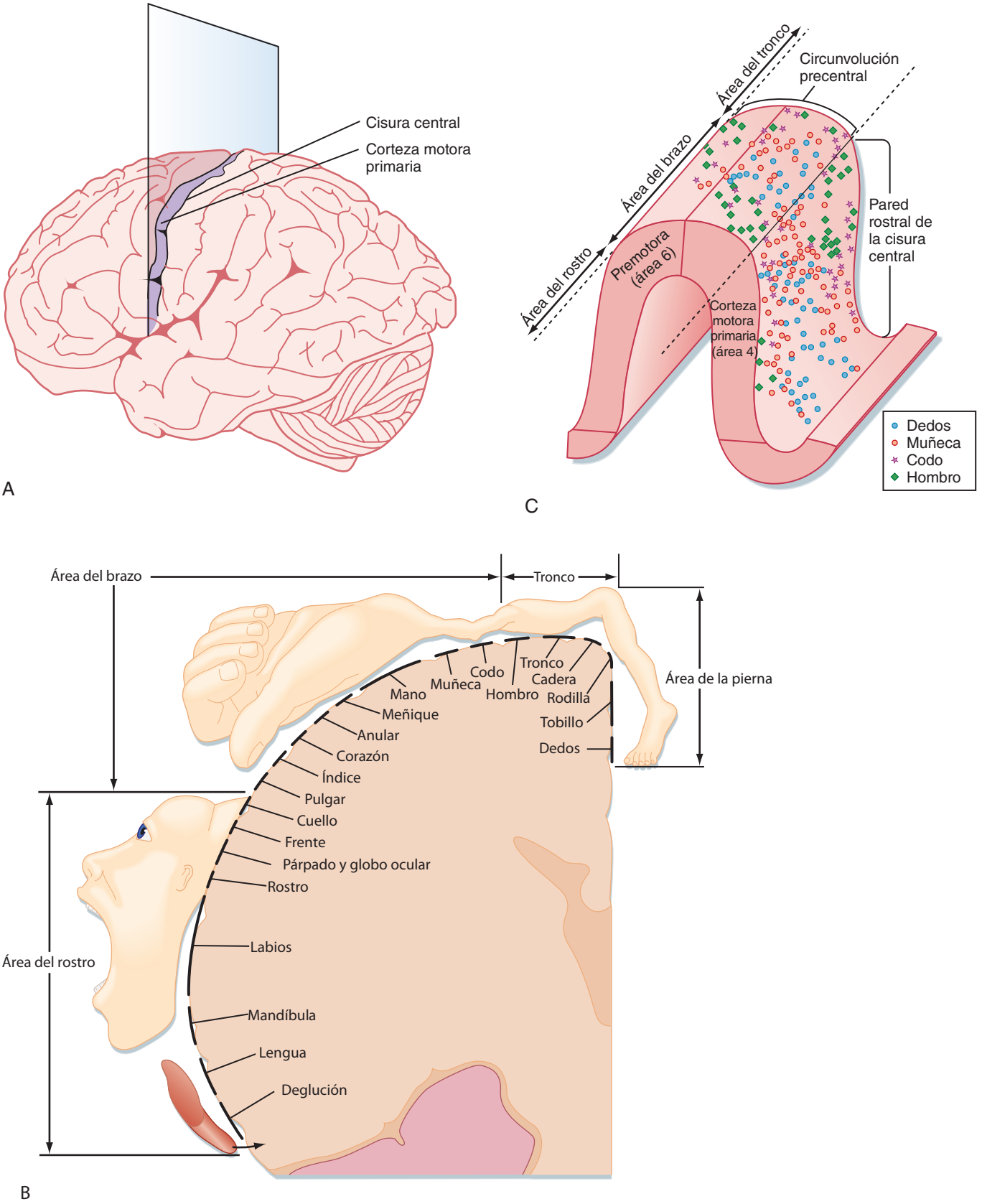
La corteza motora primaria (o simplemente, corteza motora) puede definirse como la región de la corteza desde la que se provocan movimientos con la mínima cantidad de estimulación eléctrica. Es esencialmente congruente con el área citoarquitectónica 4 de Brodmann. En los humanos se localiza en las partes de la circunvolución precentral que forman la pared rostral de la cisura central y la mitad caudal del ápice de la circunvolución. Basándose en los estudios iniciales de cartografía, que se hicieron mediante estimulación superficial, se describió que la corteza motora poseía una organización topográfica en paralelo a la de la corteza somatosensorial (fig. 9-15, *B*). El rostro, cuerpo y extremidad superior estaban representados en la superficie lateral con el rostro situado inferiormente, cerca de la fisura lateral, el torso más superiormente, y la extremidad superior mayoritariamente en la parte medial del hemisferio. Esta organización somatotópica se representa a menudo como una figurilla o forma gráfica denominada **homunculus motor**. La distorsión de las diferentes partes del cuerpo en el homunculus indica aproximadamente cuánta porción de la corteza está dedicada a su control motor. Este simple homunculus fue comparado con un teclado de piano, y se ajusta bien con las concepciones tradicionales de la corteza motora, como la etapa cortical final que actúa como relevo para enviar órdenes motoras hacia la médula espinal.

Entre 1960 y 1970, comenzaron a realizarse estudios de cartografiado utilizando microelectrodos insertados en las capas profundas, o de salida, de la corteza para aplicar estímulos. Con esta técnica, denominada **microestimulación intracortical (MEIC)**, pudieron emplearse intensidades de estimulación mucho más bajas para evocar movimientos y, así, permitir una cartografía de mayor resolución de la corteza motora, que reveló una topografía mucho más compleja de lo que se imaginaba previamente (fig. 9-15, *C*). Se descubrió que el movimiento de cada articulación era evocado por muchas columnas no contiguas a través de amplias regiones de la corteza motora. Así, las columnas celulares relacionadas con el movimiento de una articulación en particular están en realidad intercaladas entre columnas que controlan el movimiento de muchas otras articulaciones. En suma, aunque la corteza motora puede tener grandes subdivisiones correspondientes a una extremidad o a la cabeza, dentro de cada una de estas áreas existe un complejo entremezclado de columnas celulares que controlan a los músculos dentro de esa parte del cuerpo.

Esta mezcla de columnas celulares tiene sentido funcional debido a que la mayoría de los par movimientos requieren la acción coordinada de músculos por toda la extremidad, y la mayoría de la conectividad en la corteza se encuentra localizada (esto es, los colaterales axónicos que conectan diferentes columnas celulares están fundamentalmente confinados en una región de 1 a 3 mm rodeando la columna de la que se originaron). Por tanto, teniendo múltiples columnas celulares que controlan el movimiento de una articulación y entremezclándolas con columnas que controlan el movimiento de otras articulaciones, puede generarse, en conjunto, el movimiento multiarticular.

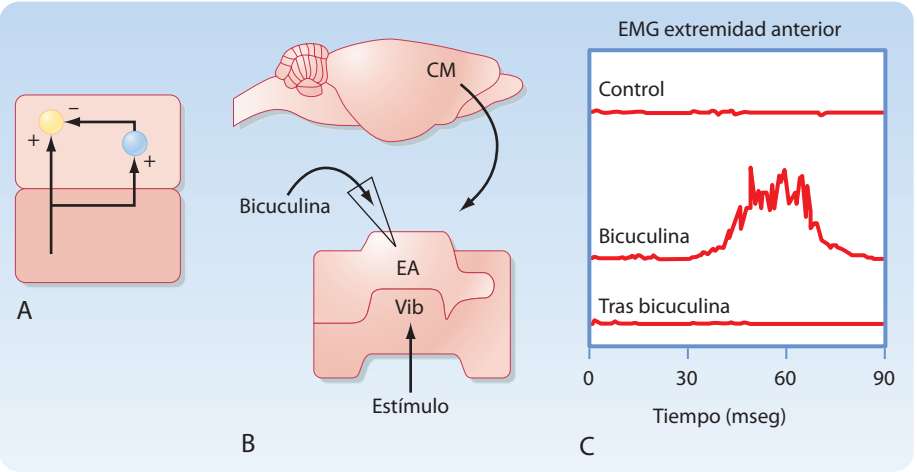
Aunque la somatotopía de la corteza motora está, en parte, determinada anatómicamente, se trata además de un mapa dinámico. Los colaterales axónicos enlazan las diferentes columnas celulares, por lo que la actividad de una columna podría provocar movimiento sobre varias articulaciones. De hecho, esto puede ocurrir, pero estas conexiones intercolumnares están moduladas por interneuronas GABAérgicas inhibidoras. Esto se demostró mediante el bloqueo local del GABA en una región de la corteza motora y la posterior estimulación de la región vecina. Antes del bloqueo, los estímulos evocaban contracciones en un conjunto de músculos, pero tras el bloqueo, las contracciones se evocaban también en músculos controlados por la región en que fue bloqueada la inhibición (fig. 9-16). Las conexiones funcionales entre columnas celulares pueden controlarse en

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 9-15.** Puntos de vista tradicional y moderno de la organización musculotópica de la corteza motora. **A**, Vista lateral del hemisferio encefálico que muestra el plano de sección a través de la circunvolución precentral (corteza motora primaria) para obtener la sección mostrada en **B**. **B**, Punto de vista clásico de la musculotopía de la corteza motora. **C**, Punto de vista moderno de la organización de la corteza motora en la que cada parte del cuerpo está representada múltiples veces a través de varias regiones discretas.

http://booksmedicos.org



● **Figura 9-16.** Naturaleza dinámica de un mapa musculotópico de la corteza motora. Las interneuronas GABAérgicas inhibidoras desempeñan un importante papel en dar forma a las respuestas motoras a la estimulación de cada región de la corteza motora. **A**, Esquema que muestra las conexiones excitadoras entre dos regiones de corteza motora primaria e interneuronas inhibidoras locales dentro de una región individual. **B**, Esquema de un encéfalo de rata en el que se indican las regiones de la corteza motora donde se aplicaron estímulos eléctricos para evocar movimientos (región Vib) y se aplicó bicuculina para bloquear las sinapsis GABAérgicas (en la región EA). EA: extremidad anterior; EP: extremidad posterior; Vib: vibrisa. **C**, Registros de electromiograma de EA que muestran la respuesta a la estimulación de la región Vib antes, después de la aplicación de bicuculina, y tras el lavado de la misma. Obsérvese que la estimulación en Vib evocaba movimiento de vibrisas en todas las condiciones, pero evocaba movimiento en la extremidad anterior sólo cuando estaban bloqueadas las interneuronas inhibidoras. (De Jacobs K, Donoghue J: Science 251:944, 1991.)

una escala temporal de milisegundos, y dependiendo de su estado, el mapa somatotópico puede variar radicalmente. También se sabe que se producen cambios plásticos a más largo plazo; por ejemplo, el uso (o desuso) de una parte del cuerpo puede afectar al tamaño de su representación.

Área motora suplementaria

El área motora suplementaria (AMS) se localiza principalmente sobre la superficie medial del hemisferio, inmediatamente anterior a la corteza motora primaria, y se corresponde con la porción medial del área 6 de Brodmann. Se subdivide en dos regiones: se hace referencia a la parte más caudal como AMS propiamente dicha, y la porción rostral se denomina pre-AMS. La AMS propiamente dicha es similar a otras áreas motoras ya indicadas: contiene un mapa somatotópico completo, contribuye al tracto corticoespinal, y está interconectada con las demás áreas motoras. Por el contrario, la pre-AMS no está fuertemente conectada con las demás áreas motoras y la médula espinal, sino que principalmente se conecta con la corteza prefrontal.

Los resultados de los estudios de estimulación muestran que, como en la corteza motora, existe un mapa somatotópico completo en el AMS. La estimulación del AMS puede evocar un movimiento aislado en articulaciones individuales, de modo similar a la estimulación de la corteza motora, pero se requiere una mayor intensidad y duración en la estimulación; además, los movimientos evocados son a menudo más complejos que los evocados por la estimulación de la corteza motora. Sin embargo, la estimulación de mayor duración de la corteza motora también puede evocar secuencias de movimiento complejas, aparentemente con propósito, por lo que la distinción no es absoluta. Adicionalmente, la estimulación del AMS puede producir vocalización o movimientos posturales complejos, pero también puede tener el resultado opuesto, es decir, una parada temporal del movimiento o del discurso oral. La extirpación de la corteza motora suplementaria retarda el movimiento de las extremidades del lado opuesto, y puede provocar movimientos de agarre forzados con la mano contralateral.

Área premotora

Este área se sitúa rostral a la corteza motora primaria, y está contenida en el área 6 de Brodmann sobre la superficie lateral del encéfalo. Puede distinguirse de la corteza motora primaria por las mayores intensidades de estimulación necesarias para evocar movimiento. El área premotora se ha dividido en dos subdivisiones funcionalmente diferentes: dorsal y ventral. Al igual que la corteza motora, ambas subdivisiones están organizadas somatotópicamente, y ambas contribuyen al tracto corticoespinal. La división dorsal (PMd) contiene un mapa relativamente completo que representa la pierna, el tronco, el brazo y el rostro. Por el contrario, el mapa somatotópico de la división ventral (PMv) está mayoritariamente limitado al brazo y al rostro, con sólo una pequeña representación de la pierna. Por tanto, la PMv parece estar especializada en el control del movimiento de la extremidad superior y la cabeza. Una segunda diferencia entre las subdivisiones es que la PMd contiene una representación mayor de los músculos proximales, mientras que la PMv posee una representación mayor de los músculos distales.

Áreas motoras cingulares

Estas áreas motoras se localizan aproximadamente dentro de la cisura cingular al mismo nivel anteroposterior que el AMS. Existen tres áreas motoras cingulares (dorsal, ventral y rostral) (v. fig. 9-14, *B*). Cada una contiene un mapa somatotópico y contribuye al tracto corticoespinal. La microestimulación en estas áreas evoca un movimiento similar al evocado por la estimulación de la corteza motora, excepto que, una vez más, se requieren intensidades de estímulo más altas. Los registros de células individuales durante los movimientos han mostrado que la actividad espontánea de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las neuronas en las áreas motoras cingulares está relacionada con la preparación y ejecución de los movimientos.

Conexiones de las áreas corticales motoras

Las áreas motoras de la corteza reciben entradas desde numerosos orígenes, corticales y subcorticales; sin embargo, el lugar individual de origen de sinapsis en un área es la propia área, específicamente, las conexiones intrínsecas locales. En segundo lugar, todas las áreas motoras descritas anteriormente están conectadas bidireccionalmente entre ellas con una alta especificidad topográfica (v. fig. 9-14, *C*). Por ejemplo, las regiones correspondientes al brazo de la corteza motora primaria y las áreas motoras cingulares se proyectan unas sobre otras. La información sensorial proviene de vías ascendentes que establecen relevo en el tálamo. Esta información puede alcanzar la corteza motora directamente desde el tálamo o indirectamente por medio de la corteza somatosensorial. La información tanto somatosensorial como visual es transportada hacia las áreas motoras desde la corteza parietal posterior. Las áreas motoras de la corteza, además, reciben información a través de circuitos que las interconectan con otras regiones encefálicas importantes implicadas en el control motor, es decir, el cerebelo y los ganglios basales. Estas dos estructuras se proyectan hacia diferentes partes del tálamo (los núcleos ventral lateral [VL] y ventral anterior [VA]), que después se proyectan hacia las áreas corticales motoras.

La salida de las áreas corticales motoras hacia la médula espinal y el tronco encefálico se conduce a través de varias vías descendentes. Estas vías incluyen no sólo proyecciones directas a través de los tractos corticoespinal y corticobulbar (hacia los núcleos de los nervios craneales) sino también proyecciones indirectas hacia el núcleo rojo y hacia varios núcleos de la formación reticular. Las proyecciones descendentes desde estos lugares en el tronco encefálico se revisaron anteriormente (v. la sección Vías motoras descendentes). El control de los músculos de la cabeza y el cuello está mediado por proyecciones hacia los diferentes núcleos de los nervios craneales. Las regiones motoras también proyectan hacia el cerebelo y los ganglios basales, completando así los bucles neuroanatómicos con estas estructuras. La principal conexión con el cerebelo se establece a través de las proyecciones corticopontinas hacia los núcleos pontinos basilares que, por su parte, se proyectan hacia el cerebelo. Adicionalmente, las áreas corticales motoras se proyectan, mayoritariamente, a través de vías disinápticas que realizan sinapsis en el mesencéfalo, hacia la oliva inferior, otro importante núcleo cerebelar. Las regiones corticales motoras se proyectan directamente hacia el estriado de los ganglios basales. Finalmente, hay proyecciones principales hacia el tálamo a través de las cuales la corteza regula la información que recibe.

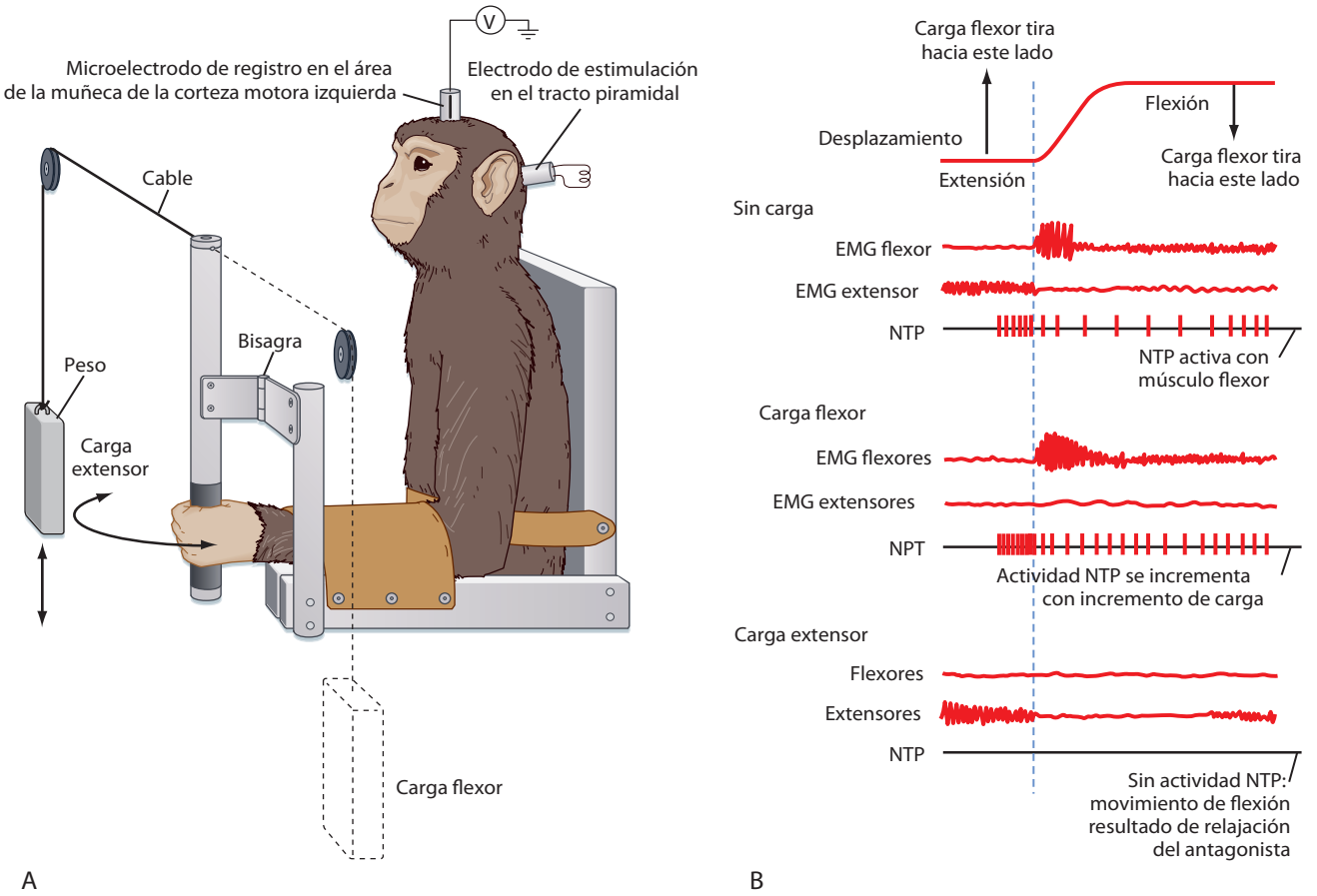
Actividad de las células de la corteza motora

El papel de las neuronas individuales de la corteza motora en el control del movimiento ha sido investigado extensamente en monos entrenados. En estos experimentos, se registran las descargas de una neurona en la corteza motora primaria durante la ejecución de un movimiento simple previamente aprendido, como la flexión de la muñeca, realizado de manera inmediata como respuesta a una indicación sensorial (fig. 9-17). Se observó que las neuronas de la corteza motora cambiaban su frecuencia de disparo antes de la iniciación del movimiento, y el inicio de este cambio estaba relacionado con el tiempo de reacción (esto es, el tiempo desde la indicación hasta el inicio del movimiento). Además, en esta tarea el cambio en la frecuencia de disparo de las neuronas de la corteza motora estaba a menudo correlacionado con la fuerza contráctil del músculo que generaba el movimiento y con la frecuencia de cambio en la fuerza, más que con la posición de la articulación. Estos descubrimientos sugieren que estas células están implicadas en las etapas finales de planificación y ejecución de los movimientos, lo que es consistente con el punto de vista jerárquico sobre las áreas corticales motoras.

Sin embargo, incluso en estos experimentos iniciales, las frecuencias de disparo de algunas células de la corteza motora parecían relacionarse con etapas de planificación más tempranas. Además, incluso cuando se entrenaba a un mono para retener el movimiento durante un cierto tiempo después de la indicación, las frecuencias de disparo de las neuronas de la corteza motora todavía cambiaban a pesar de la ausencia de cualquier movimiento. Dicha actividad «relacionada con la puesta a punto» ha sido ampliamente confirmada en diversas tareas, y se sugiere que la actividad de la corteza motora puede estar implicada en las etapas más tempranas de planificación junto con la actividad de otras áreas motoras de la corteza. Además, se sugiere la posibilidad de que puedan necesitarse otros sistemas, quizás subcorticales, para generar una señal de disparo para la iniciación del movimiento.

Estudios subsiguientes han empleado tareas en las que los animales fueron entrenados para mover una herramienta manipulable (un instrumento con un mango para asir y un pequeño círculo en su extremo) para capturar objetivos luminosos sobre una superficie frente a él (fig. 9-18, *A*). Estos experimentos demostraron que las células de la región del brazo de la corteza motora mostraban cambios en sus frecuencias de disparo al movimiento en muchas direcciones diferentes y, por ello, se describieron como sintonizadas en líneas generales (fig. 9-18, *B*). Esto es, una célula que mostraba un incremento máximo para el movimiento en una dirección específica, denominada su dirección preferente, mostraría además incrementos un tanto menores, o incluso descenso, para el movimiento en otras direcciones (fig. 9-18, *C*). Además, las direcciones preferentes de las diferentes células estaban distribuidas uniformemente en los 360 grados de las posibles direcciones de movimiento. Estos resultados implicaban que una célula en particular está probablemente implicada en la mayoría de los movimientos del brazo, pero también hacían patente el problema de cómo podrían efectuarse movimientos precisos con tales células sintonizadas, en líneas generales. Se sugirió que aunque los cambios en la actividad de las células individuales podrían no predecir o especificar de modo preciso la dirección del movimiento que se acerca, la actividad en red de toda la población celular podría hacerlo. Para valorar esta idea, se establecieron modelos en los que la actividad de cada célula se representa como un vector (fig. 9-18, *D*). La dirección de cada vector celular está determinada por la dirección preferencial de la célula, y la magnitud del vector para un movimiento en particular es proporcional a la frecuencia de disparo de la célula durante el tiempo que precede al movimiento. Los vectores celulares individuales (fig. 9-18, *D*, *líneas negras*) procedentes de cientos de células pueden entonces sumarse vectorialmente para obtener un vector resultante o poblacional (fig. 9-18, *D*, *líneas rojas*) que predice precisamente el movimiento que se aproxima.

http://booksmedicos.org



● **Figura 9-17.** **A**, Montaje experimental para el registro de una neurona corticoespinal mientras un mono realiza movimientos entrenados con su muñeca. **B**, La neurona del tracto piramidal (NTP) descarga antes del inicio del movimiento o de la actividad de EMG cuando los flexores necesitan generar fuerza (condiciones sin carga o carga en el flexor). Además, la frecuencia de disparo se relaciona con el nivel de fuerza del flexor que se necesita. En la situación de carga en el extensor, los flexores no necesitan contraerse para generar movimiento, y por tanto, no hay actividad en esta NTP. La línea superior ilustra el movimiento de la muñeca, que es esencialmente idéntico para las tres condiciones experimentales. Así, la actividad de esta célula codifica la magnitud de la fuerza y la dirección, pero no el desplazamiento. Figura basada en el trabajo de Evarts y colaboradores.

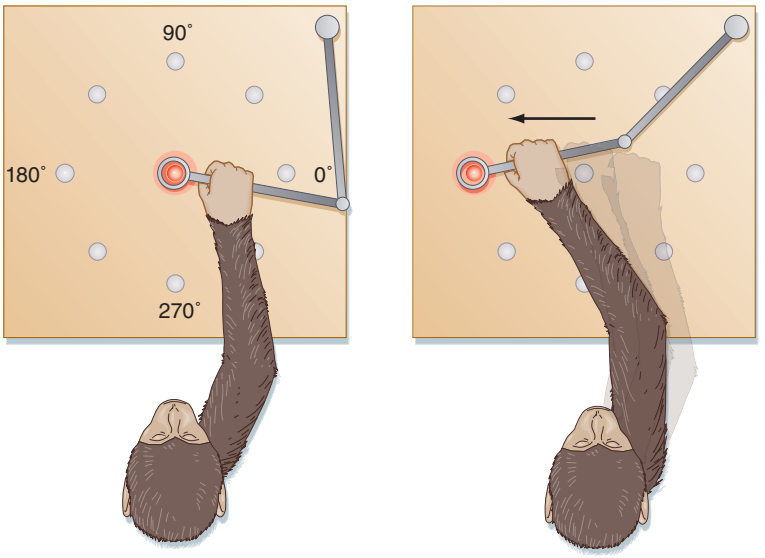
Una de las dificultades para establecer la relación entre la frecuencia de disparo de las células corticales y los diferentes parámetros del movimiento, como la fuerza, velocidad, desplazamiento, y localización del objetivo, es que estos parámetros suelen estar relacionados entre sí. Por ello, se han empleado variantes de las tareas descritas anteriormente para eliminar la relación entre estos diferentes parámetros (p. ej., empleando pesos para variar la fuerza necesaria para hacer un movimiento sin cambiar el desplazamiento, como se ilustra en la fig. 9-17, *A*, o rotando la muñeca de manera que se requieran diferentes músculos para generar la misma trayectoria en el espacio exterior). Los resultados de estos experimentos mostraron que la actividad de las células de la corteza motora puede estar relacionada con cada una de las diferentes etapas de planificación del movimiento. Además, la actividad de una célula individual puede relacionares inicialmente con un parámetro y, después, cambiar según se aproxima el momento de iniciación del movimiento.

Actividad en otras áreas corticales motoras

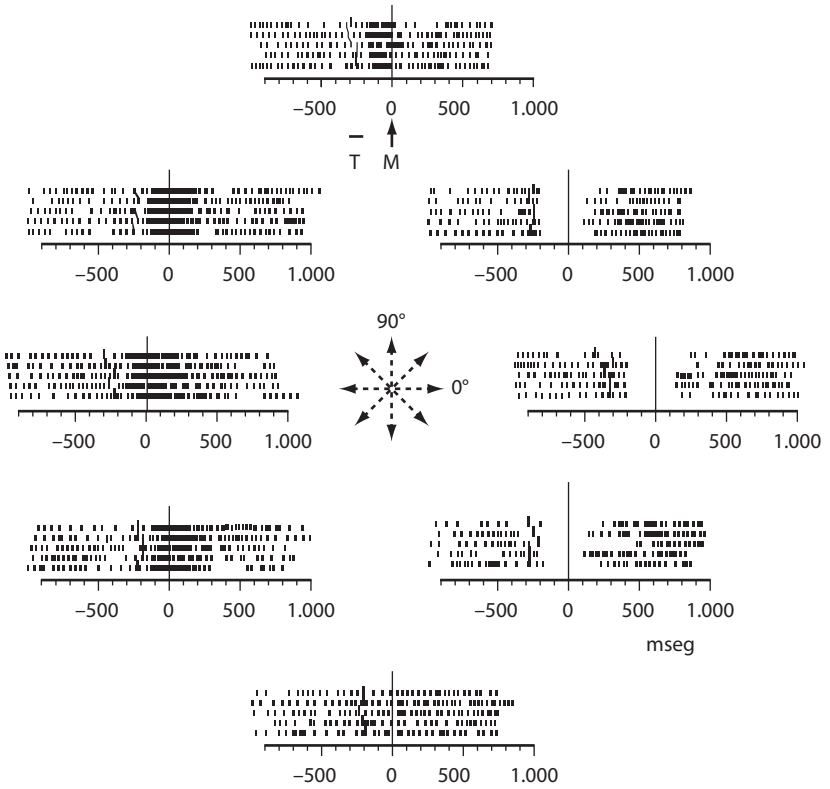
La actividad en las áreas premotora y motora suplementaria es, en muchos aspectos, similar a la de la corteza motora primaria. Las células de estas áreas muestran actividad relacionada con los movimientos que se aproximan, y la actividad se relaciona con parámetros del movimiento, como desplazamiento, fuerza y localización del objetivo, justo como puede estarlo en la corteza motora primaria, lo cual es consistente con el punto de vista de la red distribuida de las áreas motoras corticales. Sin embargo, también parece haber algunas diferencias verdaderas entre las áreas, aunque estas diferencias pueden ser más cuantitativas que cualitativas. Por ejemplo, muestran actividad relacionada con etapas de planificación motora tempranas un mayor porcentaje de células en las áreas premotora y motora suplementaria que en la corteza motora primaria. Además, las áreas premotora y motora suplementaria pueden distinguirse entre ellas por la aparentemente mayor implicación del área premotora en movimientos realizados frente a indicaciones externas (como en la tarea mostrada en la fig. 9-18) y la mayor implicación del área motora suplementaria en movimientos realizados como respuesta a indicaciones internas (esto es, autoiniciados).

Investigaciones recientes han revelado, además, que cada una de estas áreas es funcionalmente heterogénea y puede, por tanto, subdividirse; sin embargo, estos detalles van más allá del propósito de este libro.

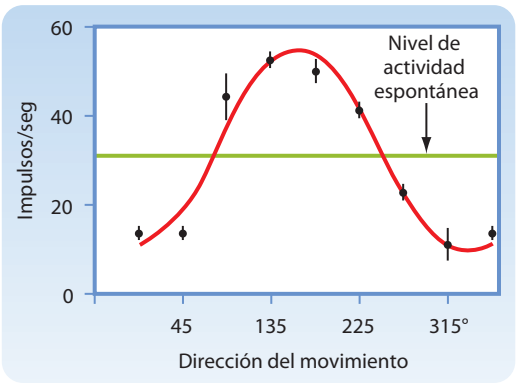
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



A



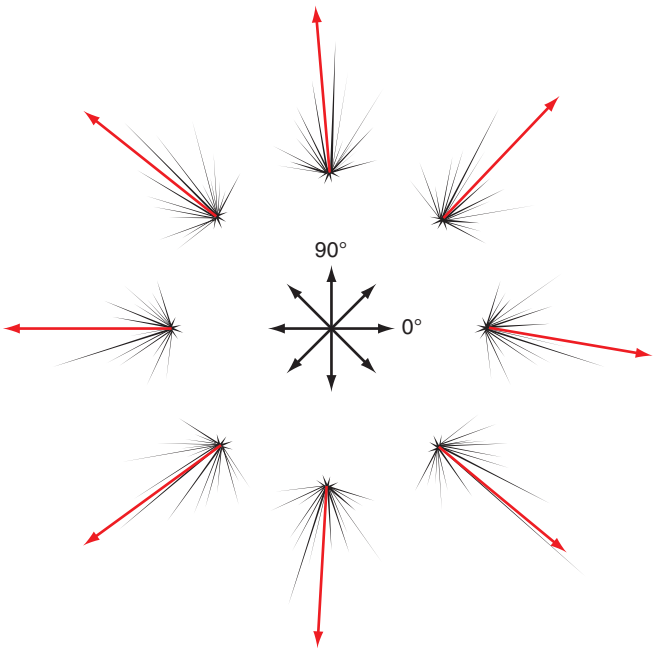
B



C

● **Figura 9-18.** **A**, Montaje experimental en el que un mono sujeta el brazo del aparato y captura puntos de luz con el extremo distal del brazo. El mono captura inicialmente el punto central de luz, y después captura cualquiera de las dianas circundantes que se ilumina. **B**, Las matrices de puntos muestran la actividad de una célula de la corteza motora durante el movimiento en ocho direcciones diferentes. T indica el tiempo al que la luz diana se enciende, mientras que M indica el tiempo en el momento del inicio del movimiento, que se produce hacia el centro de cada matriz. Cada marca en un matriz representa un disparo de una célula de la corteza motora, y cada línea de marcas muestra la actividad de la célula durante un intento. **C**, La función coseno se ajusta al nivel de disparo como función de la dirección de movimiento. La barra horizontal indica la frecuencia de disparo espontánea promedio en ausencia de un movimiento próximo. Obsérvese que, para la mayoría de las direcciones, la actividad en los períodos inmediatamente antes y durante el movimiento cambia significativamente respecto al valor de base.

http://booksmedicos.org



D

● **Figura 9-18,** (*cont.*) **D**, Modelo vectorial de actividad poblacional en la corteza motora. Las líneas negras son vectores de células individuales. Cuando todos ellos se suman para una dirección particular del movimiento, el vector poblacional resultante (*rojo*) apunta esencialmente en la dirección del movimiento próximo. (**B** y **C**, modificado de Georgopoulos AP et al: J Neurosci 2:1527, 1982; **D**, modificado de Georgopoulos AP et al. En: Massion J et al [eds]: Neuronal coding of motor performance. Exp Brain Res Suppl 7:327, 1983.)

CONTROL MOTOR POR PARTE DEL CEREBELO

Visión general del papel del cerebelo en el control motor

Hace más de 100 años, los científicos demostraron que las lesiones en el cerebelo conducían a déficit en la coordinación motora. Es decir, que una lesión o pérdida del cerebelo no conduce a parálisis, pérdida de sensibilidad o incapacidad para comprender la naturaleza de una tarea, sino que más bien conduce a una incapacidad de realizar bien los movimientos. No obstante, ha sido difícil definir de forma precisa el papel o papeles del cerebelo en la generación del movimiento a pesar de, paradójicamente, tener además un conocimiento más detallado de su organización anatómica y fisiológica aparentemente simple que de cualquier otra región del SNC. Se ha propuesto que el cerebelo desempeña un papel crucial en el aprendizaje y la ejecución tanto de movimientos voluntarios como de ciertos reflejos. Sin embargo, las hipótesis sobre estos papeles se enfrentan a importantes desafíos que impiden su aceptación. A continuación, se exponen los efectos comportamentales de las lesiones del cerebelo, seguidos de una descripción de su conectividad, tanto intrínseca como con el resto del SNC y, finalmente, su actividad.

Consecuencias comportamentales de la lesión cerebelar

La lesión del cerebelo impide la función motora en la parte ipsolateral del cuerpo. Esto refleja un doble cruce de la mayoría de las salidas relacionadas con el cerebelo según viajan hacia las motoneuronas. El primer cruce se produce clásicamente en la vía eferente cerebelar, mientras que el segundo tiene lugar en las vías motoras descendentes. Por ejemplo, el cerebelo proyecta hacia la corteza motora contralateral, a través del tálamo, y la vía corticoespinal vuelve a cruzar la línea media en el tronco encefálico inferior.

Los déficit motores específicos resultado de las lesiones cerebelares dependen de qué componente funcional del cerebelo es el más afectado. Si se lesiona el lóbulo floculonodular, los trastornos motores se asemejan a los producidos por una lesión en el aparato vestibular; estos trastornos incluyen dificultad en el equilibrio y modo de andar y, con frecuencia, nistagmo. Si está afectada la vermis, la alteración motora afecta al tronco, y si está implicada la región intermedia o el hemisferio, los trastornos motores aparecen en las extremidades. La parte de las extremidades que resulta afectada depende del lugar de la lesión; las lesiones hemisféricas afectan a los músculos distales más de lo que lo hacen las lesiones paravermales.

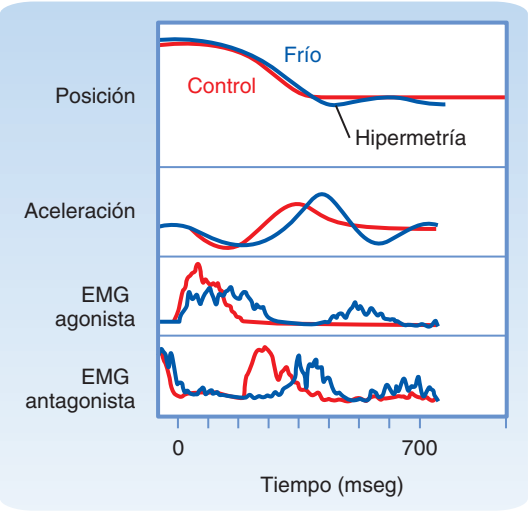
Los tipos de disfunción motora en dolencias cerebelares incluyen problemas de coordinación, equilibrio y tono muscular. La descoordinación se denomina **ataxia**, y a menudo se expresa como **dismetría**, una situación en la que los errores en la dirección y fuerza del movimiento impiden mover la extremidad suavemente hasta la posición deseada. La ataxia también puede expresarse como **disdiadocinesia**, en la que es difícil ejecutar la alternancia rápida entre supinación y pronación del brazo. Cuando se intenta un movimiento más complicado, se produce una **descomposición del movimiento**, en la que el movimiento se ejecuta en una serie de pasos discretos en vez de hacerlo en una secuencia continuada. El **temblor intencional** aparece cuando se pide al sujeto que toque un objeto; la mano (o el pie) afectada desarrolla un temblor que incrementa en magnitud según se aproxima al objetivo. Cuando se altera el equilibrio, puede observarse un equilibrio dañado, los individuos tienden a caer hacia el lado afectado y pueden caminar con una postura de piernas separadas. El discurso oral puede ser lento y distorsionado, defecto denominado **discurso en *scanning***. El tono muscular puede estar disminuido (**hipotonía**); el tono disminuido puede estar asociado con un **reflejo rotuliano pendular**. Esto puede demostrarse mediante la provocación de un reflejo de estiramiento fásico del músculo cuádriceps mediante el golpeo del tendón patelar. La pierna continúa balanceándose hacia atrás y adelante debido a la hipotonía, en contraste con la oscilación que se desvanece con rapidez en una persona sana.

Estos trastornos reflejan, en parte, una secuencia temporal anormal de las contracciones musculares. Habitualmente, los movimientos de las extremidades implican ráfagas EMG secuenciadas de manera precisa tanto en los músculos agonistas como en los antagonistas. Se produce una ráfaga agonista inicial, seguida de una ráfaga en el antagonista, y, finalmente, una segunda ráfaga agonista. Después de una lesión cerebelar, la secuencia temporal relativa de estas ráfagas es anormal (fig. 9-19).

Organización cerebelar

El cerebelo («pequeño cerebro») se localiza en la fosa posterior del cráneo, inmediatamente por debajo del lóbulo occipital, y está conectado con el tronco encefálico a través de tres pedúnculos cerebelares (superior, medio e inferior). Desde la superficie externa solamente es visible la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 9-19.** El trastorno de la actividad cerebelar altera la secuencia temporal de respuestas de EMG durante el movimiento. Los núcleos cerebelares fueron enfriados para bloquear su funcionamiento temporalmente, mientras que los monos desarrollaban movimientos alrededor de su codo. La pérdida de la actividad celular interrumpe la secuencia relativa de tiempo de las ráfagas de EMG agonista y antagonista. Esto conduce a una aceleración anormal de la extremidad y a una trayectoria de movimiento que excede la posición del objetivo (hipermetría). (Datos procedentes de Flament D, Hore J: J Neurophysiol 55:1221, 1986.)

corteza. Cubierta por la corteza se encuentra la sustancia blanca del cerebelo, y englobados en ella aparecen los cuatro núcleos cerebelares; de medial a lateral, los núcleos fastigial, globoso, emboliforme y dentado. Los dos núcleos del centro a menudo se agrupan haciéndose referencia a ellos como núcleo interpósito. En su mayor parte, las aferencias cerebelares hacia su corteza y núcleos entran en él a través de los pedúnculos cerebelares inferiores y medios, y las eferencias desde los núcleos cerebelares lo abandonan a través del pedúnculo superior.

La corteza cerebelar se subdivide en tres lóbulos dispuestos rostrocaudalmente: el **lóbulo anterior**, el **lóbulo posterior** y el **lóbulo floculonodular** (fig. 9-20, *A*). Los lóbulos cerebelares están separados por dos fisuras principales, la **fisura primaria** y la **fisura posterolateral**, y cada lóbulo está constituido por uno o más lobulillos. Cada lobulillo de la corteza cerebelar está compuesto por una serie de pliegues transversales denominados **laminillas**.

Además, la corteza cerebelar se ha dividido en compartimentos longitudinales (fig. 9-20, *B* y *C*). Inicialmente, la corteza cerebelar se dividió en tres compartimentos: la vermis, que se extiende sobre la línea media; la paravermis, que descansa adyacente a cada lado de la vermis, y los hemisferios laterales. Estas regiones actualmente se han subdividido en muchos compartimentos adicionales basándose en la **mieloarquitectura** (patrones de fascículos axónicos en la sustancia blanca) y los patrones de expresión de moléculas específicas, como la aldolasa C. Aunque el significado funcional de estos compartimentos no se conoce completamente, la topografía de las aferencias cerebelares, específicamente el sistema olivocerebelar, está alineado de modo preciso con ellas, y las propiedades de campo receptor de las células de Purkinje también tienden a seguir este esquema organizativo.

Corteza cerebelar

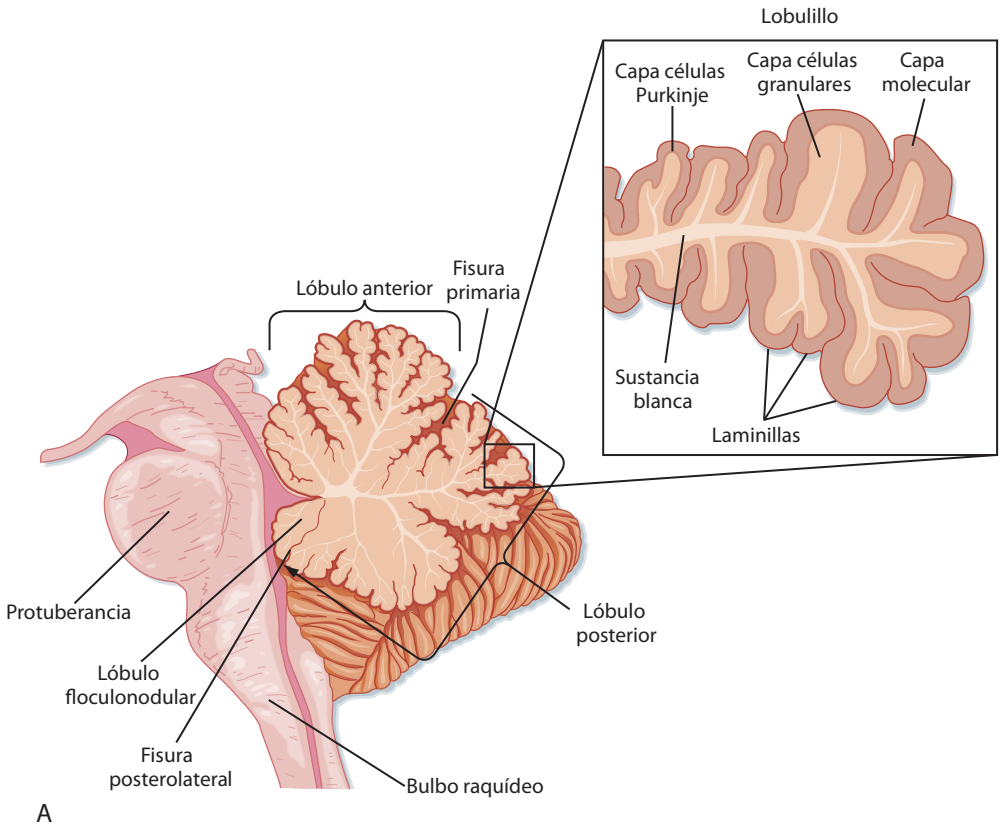
Sistemas aferentes

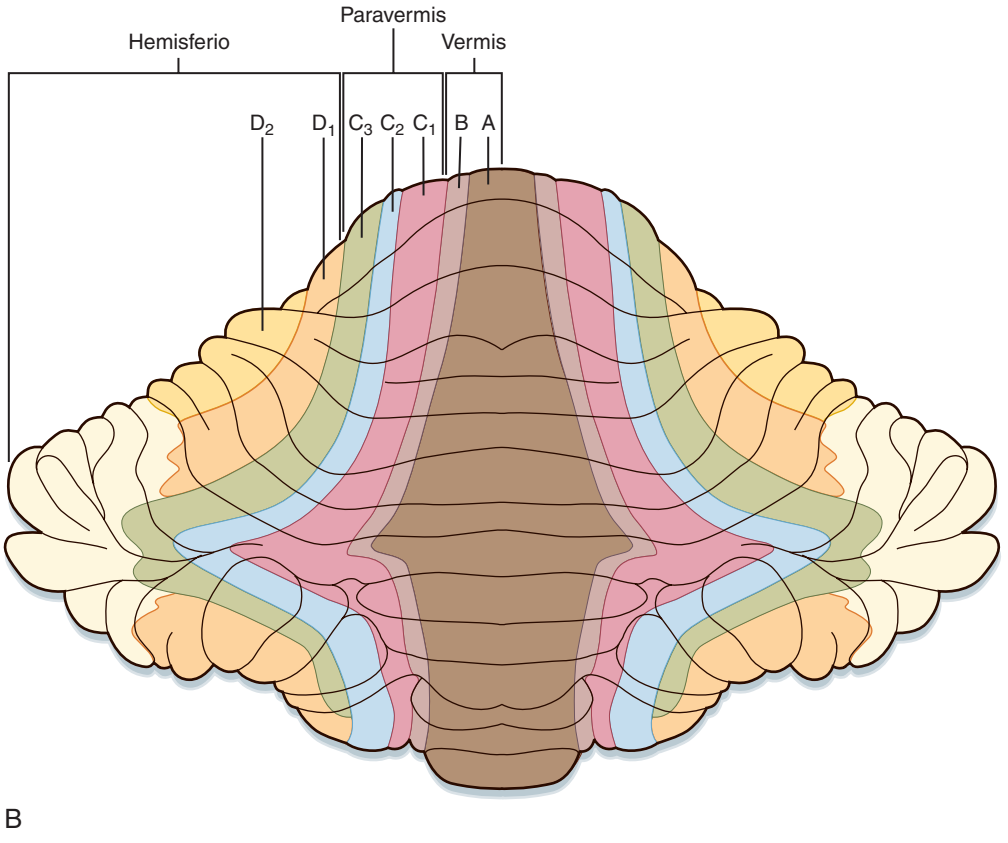
Existen dos sistemas aferentes cerebelares fundamentales: las fibras musgosas y las fibras trepadoras. Las fibras musgosas reciben su nombre de su apariencia distintiva en la corteza cerebelar: cuando una fibra musgosa atraviesa la capa de los gránulos, en ocasiones se hincha y emite un grupo de ramillas retorcidas y cortas. A estas entidades se las denomina rosetas, y son puntos de contacto sináptico entre estas fibras y las neuronas de la capa de las células granulares. Las fibras musgosas tienen diferentes orígenes, incluyendo la médula espinal (las vías espinocerebelares), núcleos de la columna dorsal, núcleo trigémino, núcleos de la formación reticular, aferentes vestibulares primarios, núcleos vestibulares, núcleos cerebelares y núcleos pontinos basilares. Los detalles de la proyección de fibras musgosas superan el propósito del presente capítulo; sin embargo, es importante tener en cuenta algunas cuestiones generales:

1. Las fibras musgosas son excitadoras.
2. Transportan información exteroceptiva y propioceptiva desde el cuerpo y la cabeza, y forman por lo menos dos mapas somatotópicos del cuerpo a través de la corteza cerebelar. Sin embargo, de manera similar a lo descrito para la corteza motora, estos mapas están fracturados en el sentido de que regiones contiguas del cuerpo no están necesariamente representadas en áreas contiguas de la corteza cerebelar; es más, los mapas son mosaicos complicados.
3. Las fibras musgosas que transportan información vestibular están restringidas al lóbulo floculonodular y a las regiones de la vermis. Esto conduce a que a veces se haga referencia al lóbulo floculonodular y la vermis como vestibulocerebelo. Sin embargo, estas mismas regiones reciben además fibras musgosas que transportan gran variedad de información (p. ej., visual, del cuello, oculomotora), por lo que su función no es exclusivamente vestibular.
4. El origen individual más importante de las fibras musgosas se localiza en los núcleos pontinos basilares, que sirven para hacer el relevo de la información procedente de áreas repartidas por gran parte de la corteza cerebral.
5. Las fibras musgosas entran en el cerebelo a través de los tres pedúnculos cerebelares, y emiten colaterales hacia los núcleos cerebelares antes de dirigirse hacia la corteza. En suma, a través del sistema de fibras musgosas, el cerebelo recibe una amplia variedad de información sensorial, además de actividad descendente motora.

En contraste con los orígenes diversos de las fibras musgosas, las fibras trepadoras se originan en su totalidad en un único núcleo: la oliva inferior, que se localiza en el bulbo raquídeo rostral, inmediatamente dorsal y lateral a las pirámides. Las neuronas olivares son casi todas células de proyección cuyos axones abandonan el núcleo sin dar lugar a colaterales, y después se cruzan en el tronco encefálico par entrar en el cerebelo principalmente a través del pedúnculo cerebelar inferior. Como las fibras musgosas, los axones olivocerebelares son excitadores y envían colaterales hacia los núcleos cerebelares según ascienden a través de la sustancia blanca cerebelar hacia la corteza. En

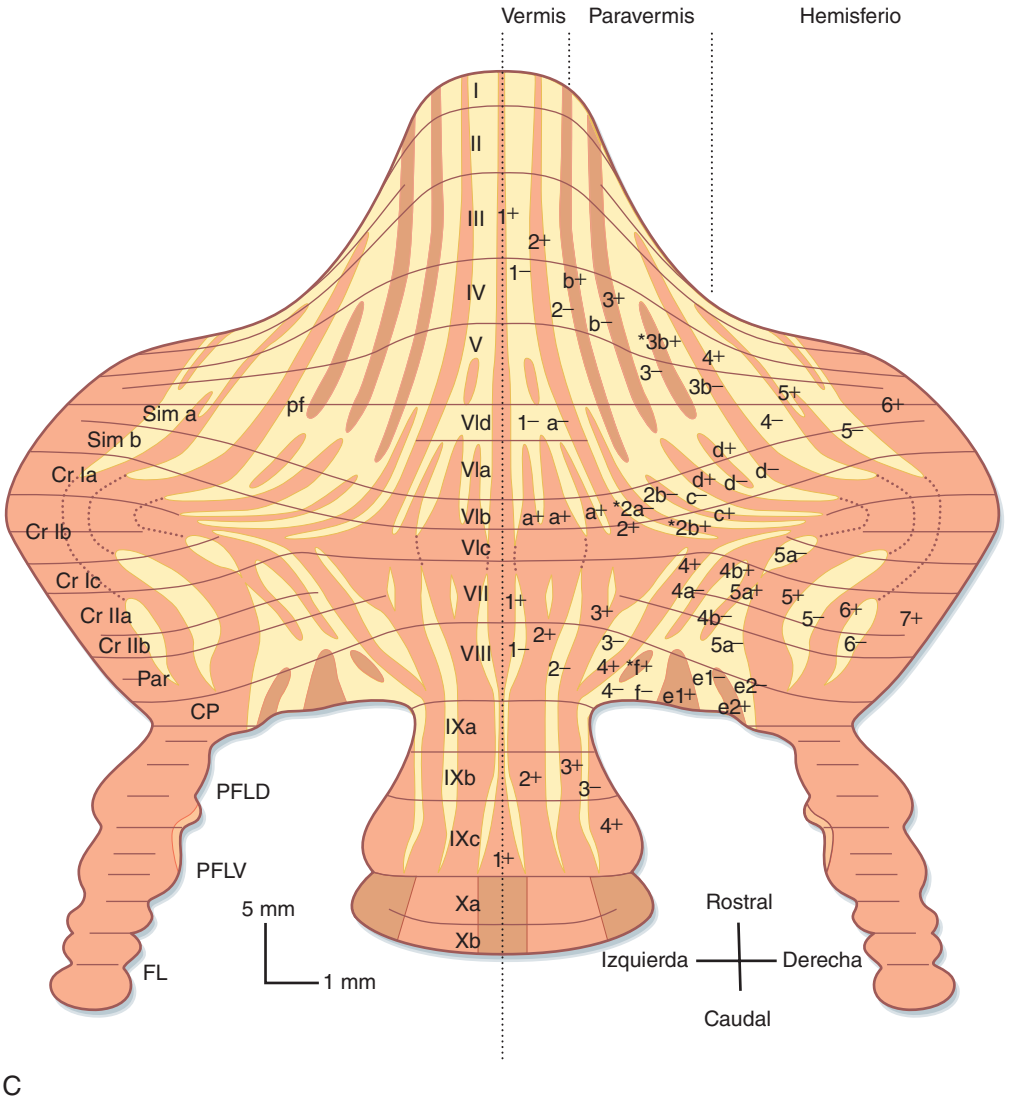
http://booksmedicos.org





● **Figura 9-20.** Divisiones anatómicas del cerebelo. **A**, Vista sagital medial que muestra el plegamiento de la corteza en lóbulos, lobulillos y laminillas. **B**, Vista esquemática de una corteza cerebelar desplegada de gato para ilustrar los esquemas de compartimentación antiguos que dividen la corteza cerebelar en tres (vermis, paravermis y hemisferio) y los actuales en siete zonas de recorrido longitudinal.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 9-20,** (*cont.*) **C**, Esquema de un cerebelo de rata desplegado que muestra su subdivisión en más de 20 compartimentos, basados en la tinción para marcadores moleculares, en este caso zebrina II (aldolasa C). Las letras y números en la mitad derecha del cerebelo indican el número del compartimento de zebrina. Los números romanos en el centro indican los lobulillos cerebelares. Los nombres en el hemisferio izquierdo indican nombres de lóbulos cerebelares. CP: cupula pyramis; Cr: Crus; PFLD: paraflóculo dorsal; FL: flóculo; Par: paramediano; fp: fisura primaria; Sim: simples; PFLV: paraflóculo ventral. (**B**, Modificado de Voogd J. En: Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development. Chicago, American Medical Association, 1969; **C**, cortesía del Dr. Izumi Sugihara.)

la corteza cerebelar, los axones olivocerebelares pueden realizar sinapsis con células en cesto, estrelladas y de Golgi, si bien forman una organización sináptica especial con las células de Purkinje. Cada célula de Purkinje recibe información por parte de una única fibra trepadora, la cual «trepa» hacia sus dendritas proximales y realiza cientos de sinapsis excitadoras. Así, se hace referencia a la porción terminal del axón olivocerebelar como una fibra trepadora. En cambio, cada axón olivar se ramifica para formar alrededor de 10 a 15 fibras trepadoras.

La oliva inferior es una región encefálica distintiva por varias razones. Como se ha indicado anteriormente, sus neuronas son todas prácticamente células de proyección, por lo que existe escasa interacción sináptica química local entre las células. En vez de ello, las neuronas olivares están acopladas eléctricamente entre ellas mediante uniones *gap*. De hecho, la oliva posee la densidad más alta de uniones *gap* neuronales de todo el SNC. Esto permite que las neuronas olivares tengan una actividad sincronizada que se transmite al cerebelo. Las aferencias hacia la oliva pueden dividirse en dos clases principales, entradas excitadoras, que surgen desde muchas regiones distribuidas por el SNC, y entradas inhibidoras GABAérgicas, procedentes de los núcleos cerebelares y unos cuantos núcleos del tronco encefálico. Aunque estas aferencias pueden modular las frecuencias de disparo de las neuronas olivares (como es característico en la mayoría de las regiones encefálicas), la conductancia de membrana de las neuronas olivares limita esta modulación a un rango de unos cuantos hercios, y dota a estas neuronas del potencial de ser osciladores intrínsecos. En vez de simplemente modular frecuencias de disparo, la actividad aferente olivar actúa para modificar la efectividad del acoplamiento eléctrico entre neuronas olivares y, por tanto, cambia los patrones de actividad sincrónica que serán enviados al cerebelo. La actividad aferente, además, puede modular la expresión del potencial oscilatorio de las neuronas olivares. Por tanto, la oliva inferior parece estar organizada para generar patrones de actividad sincrónica a través de la corteza cerebelar. El significado funcional de estos patrones todavía está controvertido. Una hipótesis sugiere que proporcionan una señal de apertura para órdenes de sincronización motora hacia varias combinaciones musculares.

Elementos celulares y eferencias de la corteza

A pesar de su enorme expansión a lo largo de la evolución de los vertebrados, la organización anatómica básica de la corteza cerebelar se ha mantenido prácticamente invaria-

http://booksmedicos.org

ble. Además, el circuito se halla entre los más regulares y estereotipados de cualquier región encefálica. La corteza cerebelar contiene ocho tipos neuronales diferentes: células de Purkinje, células de Golgi, células granulares, células de Lugaro, células en cesto, células estrelladas, células unipolares en cepillo y células en candelabro. Estas células se encuentran en todas las regiones de la corteza cerebelar, con excepción de las células unipolares en cepillo, que están limitadas principalmente a áreas cerebelares que reciben entradas vestibulares (es decir, el lóbulo floculonodular). Estos ocho tipos celulares se distribuyen en las tres capas que constituyen la corteza cerebelar de los vertebrados superiores. La capa externa o superficial es la **capa molecular**. Aquí se encuentran las **células estrelladas** y **en cesto**. La capa más profunda es la **capa de las células granulares**. Esta capa posee la máxima densidad celular del sistema nervioso y contiene células granulares, **de Golgi**, y **unipolares en cepillo**. Separando las capas molecular y de las células granulares se encuentra la **capa de células de Purkinje**, formada por los somas de las células de Purkinje, situadas en un estrato monocelular. Las **células en candelabro** también se localizan en esta capa. Las **células de Lugaro** se sitúan ligeramente más profundas en el borde superior de la capa de células granulares.

Las únicas eferencias desde la corteza son los axones de las células de Purkinje, que además tienen colaterales locales y son GABAérgicos e inhibidores. Por tanto, los siete tipos celulares restantes pertenecen a interneuronas locales. De entre ellos, las células estrelladas, en cesto, de Golgi y en candelabro también son neuronas GABAérgicas inhibidoras, mientras que las células granulares y las unipolares en cepillo son excitadoras.

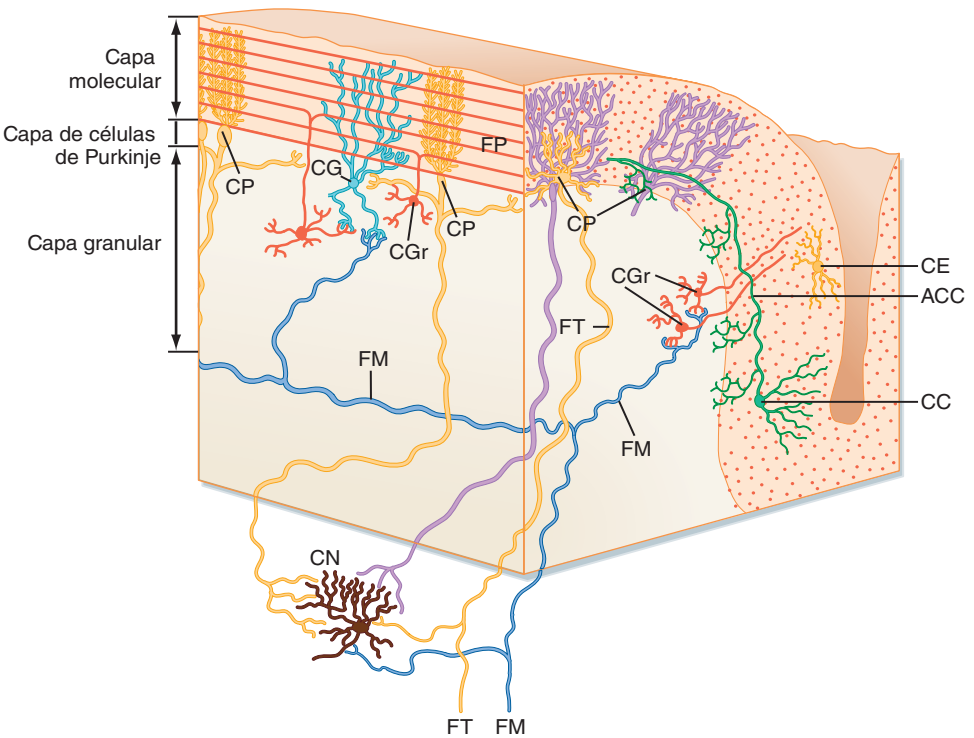
Microcircuito de la corteza

Las dendritas, los axones y los patrones de conexiones sinápticas de la mayoría de las neuronas de la corteza cerebelar se organizan con respecto a los ejes transversal (corto) y longitudinal (largo) de las laminillas (fig. 9-21). En la vermis, donde las laminillas se disponen perpendicularmente al plano sagital, estos ejes se disponen en los planos sagital y coronal, respectivamente. En los hemisferios, donde las laminillas se orientan en varios ángulos respecto al plano sagital, esta correspondencia se pierde, y los ejes locales de las laminillas deben servir, en este caso, como ejes de referencia.

El árbol dendrítico de la célula de Purkinje es el más grande del SNC. Se extiende desde la capa de células de Purkinje a través de la capa molecular hasta la superficie de la corteza cerebelar y a través de varios cientos de micras a lo largo del eje transversal de la laminilla, pero solamente de 30 a 40 µm en la dirección longitudinal. Por tanto, se asemeja a un disco plano que se sitúa en un plano paralelo al eje transversal de la laminilla. De modo acorde, un conjunto de troncos dendríticos de células de Purkinje puede verse como una pila de discos que discurren a lo largo del eje longitudinal de la laminilla.

Los árboles dendríticos de las interneuronas de la capa molecular (células estrelladas y en cesto) están orientados de manera similar al árbol dendrítico de las células de Purkinje, aunque son mucho menos extensos. Los axones de las células estrelladas y en cesto recorren transversalmente la laminilla y forman sinapsis con las células de Purkinje. Las células estrelladas y en cesto realizan sinapsis sobre las dendritas de las células de Purkinje. Adicionalmente, las células en cesto hacen sinapsis sobre el soma de las células de Purkinje y forman una estructura en forma de cesta alrededor de la base del soma, de lo que proviene su nombre.

Las células granulares son neuronas pequeñas con cuatro o cinco dendritas cortas y no ramificadas, cada una, que finalizan en una expansión en forma de garra que hace sinapsis con una roseta de una fibra musgosa y con termina-



● **Figura 9-21.** Vista tridimensional de la corteza cerebelar que muestra algunas de las neuronas cerebelares. La cara cortada a la izquierda sigue el eje mayor de la laminilla; la cara cortada a la derecha sigue un ángulo recto respecto al eje mayor. CC: célula en cesto; FT: fibra trepadora; CN: célula de núcleo cerebelar; CG: célula de Golgi; CGr: célula grano; FM: fibra musgosa; CP: célula de Purkinje; FP: fibra paralela; CE: célula estrellada.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ciones de los axones de las células de Golgi en una organización compleja denominada glomérulo. Los axones de las células granulares ascienden a través de la capa de células de Purkinje hacia la capa molecular, donde se bifurcan y forman las fibras paralelas. Las fibras paralelas discurren paralelas a la superficie cerebelar a lo largo del eje longitudinal de la laminilla (perpendiculares a los planos de los árboles dendríticos de las células de Purkinje, estrelladas y en cesto), y forman sinapsis excitadoras con las dendritas de las células de Purkinje, de Golgi, estrelladas y en cesto.

La relación ortogonal entre las fibras paralelas y los árboles dendríticos de las células de Purkinje y las interneuronas de la capa molecular (células en cesto y estrelladas) tiene consecuencias funcionales significativas. Esta organización permite que se produzca convergencia y divergencia máximas. Una única fibra paralela, que puede medir hasta 6 mm de longitud, pasará a través de más de 100 árboles dendríticos de células de Purkinje (y además, dendritas de interneuronas); sin embargo, tiene la posibilidad de formar solamente una o dos sinapsis con cualquier célula en particular, debido a que cruza a través de la dimensión corta del árbol dendrítico. En cambio, una determinada célula de Purkinje recibe sinapsis de unas 200.000 fibras paralelas. Así, un haz de fibras paralelas puede ser excitado experimentalmente, lo que excitará una hilera de células de Purkinje e interneuronas que estén alineadas con este haz (fig. 9-22). Adicionalmente, debido a que los axones de las interneuronas se disponen perpendicularmente a las fibras paralelas, este haz de excitación estará flanqueado por inhibición. Aunque este experimento electrofisiológico clásico demuestra claramente la conectividad funcional de la corteza cerebral, el hecho de que dichos haces de excitación acontezcan normalmente se mantiene como una cuestión controvertida.

Las células de Golgi son interneuronas inhibidoras en la capa de células granulares. La geometría de sus arborizaciones dendríticas y axónicas es una excepción en la organización ortogonal y en el plano de la corteza en el que sus axones y dentritas establecen territorios aproximadamente cónicos. Puede asimilarse a que se organizan como dos conos, vértice con vértice, donde el soma se sitúa en el punto en el que los dos vértices de los conos se encuentran. El árbol dendrítico forma el cono superior, el cual a menudo se extiende por el interior de la capa molecular, y el axón forma el cono inferior. Las células de Golgi son excitadas por las fibras musgosas y trepadoras y por los axones de las células granulares (fibras paralelas), y son inhibidas por colaterales del axón de células en cesto, estrelladas y de Purkinje. Por su parte inhiben a las células granulares. Por tanto, participan en bucles tanto de retroalimentación (cuando son excitadas por las fibras paralelas) como de sobrealimentación (cuando son excitadas por las fibras musgosas) que controlan la actividad en la vía fibra musgosa-fibra paralela hacia la célula de Purkinje.

Las células de Lugaro tienen un soma fusiforme del que emergen dos dendritas relativamente no ramificadas, una de cada lado, que recorren el eje transversal de la laminilla durante varios cientos de micras, por lo general inmedia-

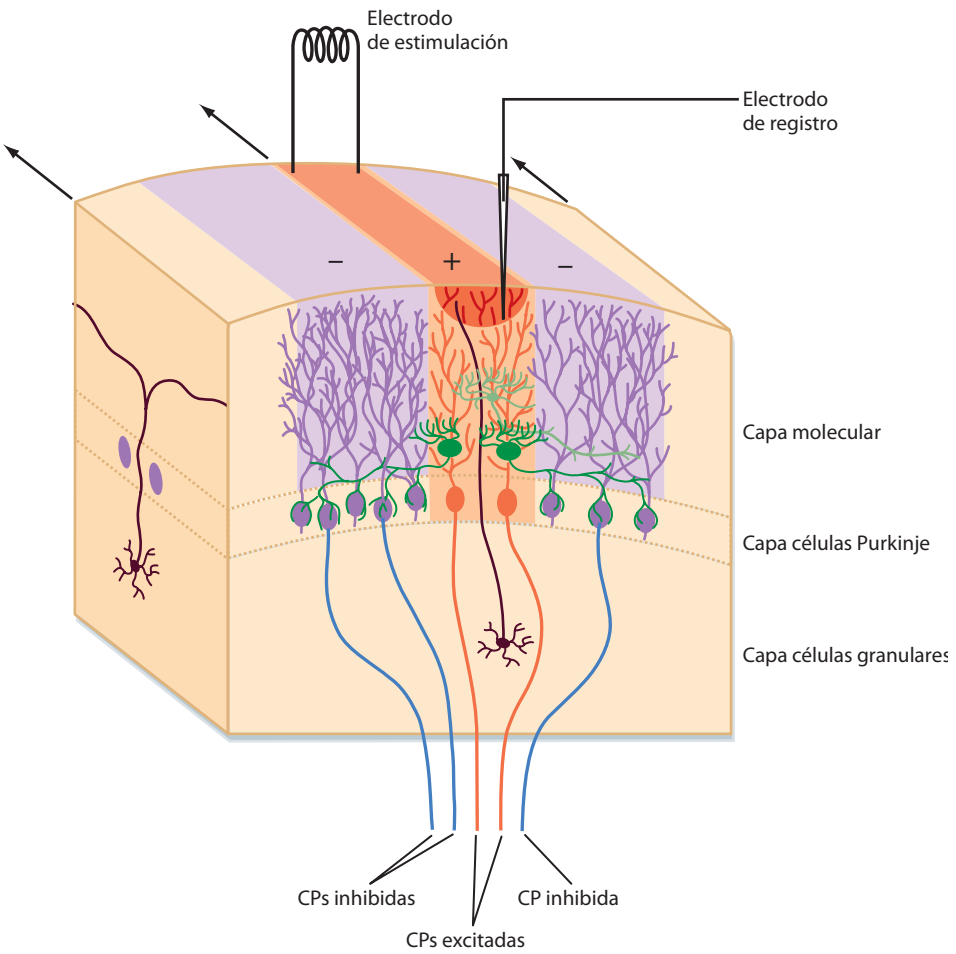


Figura 9-22. Conectividad funcional de la corteza cerebelar. La geometría de los circuitos corticales cerebelares hace posible la determinación electrofisiológica de la conectividad funcional de los elementos celulares. La figura muestra un paradigma clásico en el que la estimulación de la corteza cerebelar activa un haz de fibras paralelas (*rojo oscuro*). Los registros procedentes de la células estrelladas y en cesto (*células en verde*) y de las células de Purkinje (*células grises y negras*) alineadas con este haz muestran que son excitadas por las fibras paralelas. Por el contrario, las células de Purkinje situadas rostral o caudalmente al haz reciben solamente inhibición (*áreas azules*) como resultado de la relación espacial perpendicular de las fibras paralelas y los axones de las células estrelladas y en cesto.

http://booksmedicos.org

tamente bajo la capa de células de Purkinje. Los colaterales de los axones de las células de Purkinje proporcionan las entradas principales a estas neuronas, junto con entradas menores añadidas por las células granulares. Su axón finaliza principalmente en la capa molecular sobre células en cesto, estrelladas y, posiblemente, de Purkinje. Por tanto, estas células parecen ser una muestra de la actividad de las células de Purkinje y proporcionan señales de retroalimentación tanto positiva (inhiben a las interneuronas que inhiben a las células de Purkinje) como negativa (inhiben directamente a las células de Purkinje).

Las células unipolares en cepillo tienen una única dendrita que finaliza como un apretado penacho de pequeñas ramificaciones que asemejan un cepillo. Estas células reciben entradas excitadoras desde las fibras musgosas y entradas inhibidoras desde las células de Golgi. Se supone que forman sinapsis con las células granulares y de Golgi, lo que haría de ellas un enlace de sobrealimentación excitador en la vía fibra musgosa-fibra paralela.

Las células en candelabro son células GABAérgicas localizadas en la capa de Purkinje. Sus dendritas y axones finalizan en la capa molecular, donde su patrón de arborización axónico se parece a un candelabro.

Núcleos cerebelares

Los núcleos cerebelares son las dianas principales de la corteza cerebelar. Esta proyección se halla organizada topográficamene de modo que cada banda longitudinal de corteza se proyecta en una región específica de los núcleos cerebelares. De manera general, la vermis se proyecta hacia los núcleos fastigial y vestibulares, la región paravermal se proyecta hacia el interpósito, y el hemisferio lateral se proyecta hacia los núcleos dentados.

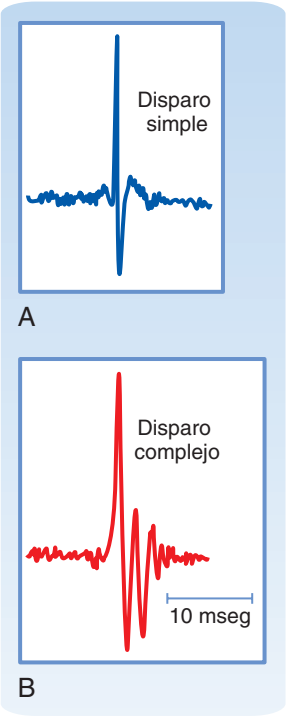
Las neuronas de los núcleos cerebelares, por su parte, originan la salida desde el cerebelo hacia el resto del encéfalo (con excepción de las células de Purkinje, que se proyectan hacia los núcleos vestibulares). Al analizar las salidas desde los núcleos cerebelares, es útil agrupar a las células que los constituyen teniendo en cuenta si son GABAérgicas, debido a que las células GABAérgicas se proyectan de vuelta hacia la oliva inferior y forman un bucle de retroalimentación negativa hacia una de las principales fuentes de aferencias al cerebelo. Es importante tener en cuenta que las células GABAérgicas se proyectan hacia la parte específica de la oliva inferior de la que reciben entradas y desde la que la correspondiente banda de corteza suprayacente recibe fibras trepadoras. Por tanto, la corteza cerebelar, los núcleos cerebelares y la oliva inferior están organizados funcionalmente como una serie de bucles cerrados. Las células de los núcleos excitadoras, no GABAérgicas, se proyectan hacia diferentes dianas desde la médula espinal hasta el tálamo. En general, cada núcleo da lugar a proyecciones cruzadas ascendentes y descendentes que abandonan el cerebelo a través del pedúnculo cerebelar superior. El núcleo fastigial, además, da lugar a un número significativo de fibras no cruzadas, así como a una segunda proyección cruzada denominada fascículo uncinado, que abandona el cerebelo a través del pedúnculo cerebelar inferior.

Aunque existen diferencias en las dianas específicas de cada núcleo, en general, las proyecciones cerebelares ascendentes alcanzan estructuras mesencefálicas, como el núcleo rojo, el colículo superior, y el núcleo VL del tálamo, que se conecta con la corteza motora primaria y, de ese modo, enlaza el cerebelo con las áreas motoras del hemisferio cerebral. (Las áreas motoras cerebrales están enlazadas de un modo similar con el cerebelo por múltiples vías, que incluyen las que establecen relevos en la protuberancia basilar y la oliva inferior.) Las fibras descendentes alcanzan principalmente los núcleos pontinos basilares, la oliva inferior y varios núcleos reticulares. Adicionalmente, existe una pequeña vía cerebeloespinal que surge principalmente desde el núcleo fastigial. Finalmente, el núcleo fastigial tiene proyecciones significativas hacia los núcleos vestibulares.

Actividad de las células de Purkinje de la corteza cerebelar en el contexto de la coordinación motora

Las entradas a través de las fibras musgosas, a través de la excitación sobre las células grano, provocan que la célula de Purkinje descargue potenciales de acción únicos, en forma de disparos simples (fig. 9-23). La tasa espontánea de disparos simples es, clásicamente, de entre 20 y 50 Hz, pero puede variar ampliamente (desde 0 hasta >100 Hz), dependiendo del equilibrio relativo entre la excitación desde las entradas procedentes de las fibras paralelas y la inhibición procedente de las interneuronas de la corteza cerebelar. Por tanto, esta actividad refleja el estado de la corteza cerebelar.

Por el contrario, la descarga de una fibra trepadora causa una ráfaga de alta frecuencia de potenciales de acción, denominada disparo complejo (v. fig. 9-23), en un modelo de todo o nada debido a la excitación masiva que es proporcionada por la fibra trepadora individual sobre la célula de Purkinje. Esta excitación es tan poderosa que existe esencialmente una relación uno a uno entre la descarga de



● **Figura 9-23.** Respuestas de una célula de Purkinje a entradas excitadoras registradas extracelularmente. **A**, Las células grano, a través de sus axones ascendentes y fibras paralelas, excitan a las células de Purkinje y provocan disparos simples. **B**, La fibra trepadora conduce a descargas de alta frecuencia (≈ 500 Hz) de dos a cuatro disparos conocidos como disparos complejos en la célula de Purkinje.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la fibra trepadora y el disparo complejo. Por tanto, los disparos complejos esencialmente soslayan lo que está sucediendo a nivel de la corteza y reflejan el estado de la oliva inferior. La tasa de disparo promedio de un disparo complejo espontáneo es solamente de alrededor de 1 Hz.

Debido a que las fibras trepadoras generan disparos complejos a tan baja frecuencia, no cambian sustancialmente las tasas de disparo promedio de las células de Purkinje, y, en consecuencia, se supone habitualmente que no tienen efecto directo en dar forma a la salida desde la corteza cerebelar y, por tanto, no están implicadas en el control motor en curso. En vez de ello, suele suponerse que su función es alterar la sensibilidad de las células de Purkinje a las entradas desde las fibras paralelas. En particular, bajo ciertas circunstancias, la actividad de disparo complejo produce una depresión prolongada en la eficacia sináptica de las fibras paralelas, denominada **LTD** (iniciales en inglés para la depresión a largo plazo). Este fenómeno es el mecanismo propuesto por el que las fibras trepadoras actúan en las hipótesis del aprendizaje motor. Dichas hipótesis, clásicamente, establecen que el sistema de fibras paralelas, y por tanto los disparos simples, están implicados en la generación del movimiento en curso y, cuando existe un desajuste entre el movimiento deseado y el real, este error activa la oliva inferior y da como resultado los disparos complejos, que entonces dirigen a la LTD de las sinapsis activas de las fibras paralelas. Este ajuste en la potencia sináptica cambiará la salida motora en el futuro. Si este cambio da como resultado un movimiento adecuadamente ejecutado, la activación de la oliva inferior no se produce y el programa motor permanece invariable, pero si todavía existe un error, el sistema olivocerebelar provoca disparos complejos adicionales que causarán cambios ulteriores en la eficacia sináptica, y así sucesivamente. Los desafíos más importantes a este punto de vista son que el aprendizaje motor puede producirse cuando está químicamente bloqueada la LTD, y que el comportamiento aprendido puede permanecer tras la eliminación de porciones del cerebelo donde se supone que se almacena la memoria.

Según un punto de vista alternativo, el sistema olivocerebelar está directamente implicado en el control motor (obsérvese que esto no excluye un papel en aprendizaje motor también) y, en particular, ayuda en el establecimiento de la secuencia temporal de órdenes motoras. Este punto de vista proviene de los tipos de déficit motores observados en la lesión cerebelar, y hace uso de las propiedades especiales de la oliva mencionadas anteriormente, a saber, que puede generar descargas de disparos complejos sincronizadas rítmicas a través de poblaciones de células de Purkinje. Estos disparos complejos después producirían corrientes postsinápticas inhibitorias (PPSI), sincronizados en las neuronas de los núcleos cerebelosos como resultado de la convergencia presente en el axón de la célula de Purkinje en su proyección hacia los núcleos cerebelares. Debido a las propiedades de membrana de las neuronas de los núcleos cerebelares, estos PPSI sincronizados podrían tener un efecto cualitativamente diferente en la tasa de disparo de las células de los núcleos, a la que tendrían los PPSI provocados por disparos simples más numerosos, pero asincrónicos. Específicamente, podrían disparar ráfagas de rebote en las células de los núcleos que podrían entonces ser transmitidos a otros sistemas motores como señales de apertura. De hecho, los movimientos voluntarios parecen estar compuestos de una serie de aceleraciones periódicas que reflejan un proceso oscilatorio central. Sin embargo, se requieren evidencias adicionales para saber si el sistema olivocerebelar ayuda a secuenciar las órdenes motoras.

CONTROL MOTOR A TRAVÉS DE LOS GANGLIOS BASALES

Los ganglios basales son los núcleos profundos de los hemisferios cerebrales. En asociación con otros núcleos del diencéfalo y del mesencéfalo, los ganglios basales difieren del cerebelo en el modo en que regulan la actividad motora. A diferencia del cerebelo, los ganglios basales no reciben entradas desde la médula espinal, aunque reciben entradas directas desde la corteza cerebral. La acción principal de los ganglios basales se ejerce sobre áreas motoras de la corteza a través del tálamo. Adicionalmente a su papel en el control motor, los ganglios basales contribuyen a funciones afectivas y cognitivas. Las lesiones de los ganglios basales producen movimiento y postura anormales.

Organización de los ganglios basales y de los núcleos relacionados

Los ganglios basales incluyen el **núcleo caudado**, el **putamen** y el **globo pálido** (fig. 9-24). El término **estriado**, derivado de la apariencia estriada de estos núcleos, hace referencia solamente al núcleo caudado y al putamen. Las estriaciones son producidas por los haces de fibras que se forman en la rama anterior de la cápsula interna según separa al núcleo caudado y al putamen. El globo pálido tiene clásicamente dos partes: un **segmento externo** y un **segmento interno**. La combinación del putamen y el globo pálido a menudo se denomina **núcleo lenticular**.

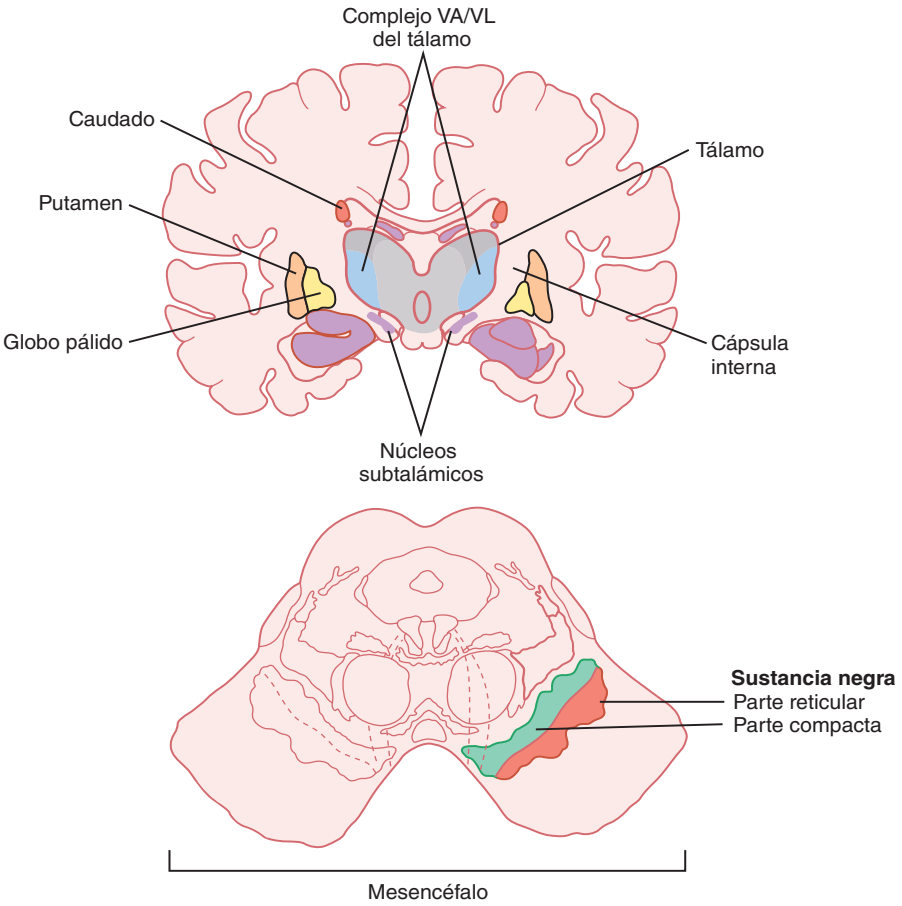
Hay varios núcleos talámicos asociados con los ganglios basales. En ellos se incluyen los **núcleos ventral anterior (VA)** y **ventral lateral (VL)** y algunos componentes del complejo intralaminar. Otros núcleos asociados son el **núcleo subtalámico** del diencéfalo y la **sustancia negra** del mesencéfalo (v. fig. 9-24). La sustancia negra debe su nombre al contenido del pigmento melanina. Muchas de las neuronas en la **parte compacta** de este núcleo contienen melanina, un producto derivado de la síntesis de la dopamina. La otra subdivisión de la sustancia negra es la **parte reticular**. Esta estructura puede considerarse como una extensión del segmento interno del globo pálido, debido a que estos núcleos tienen un origen idéntico y conexiones similares.

Conexiones y funcionamiento de los ganglios basales

Las neuronas del estriado comienzan a descargar antes de que suceda el movimiento. Esta secuencia sugiere que estas neuronas ayudan a seleccionar el movimiento que ha de realizarse. La actividad en el putamen se relaciona con la aparición del movimiento del cuerpo, mientras que la actividad en el núcleo caudado se relaciona con el movimiento ocular.

Con excepción de las cortezas visual y auditiva primarias, la mayoría de las regiones de la corteza cerebral se proyectan topográficamente con el estriado. Un componente importante de las entradas corticales hacia el estriado se origina en la corteza motora. La proyección corticoestriatal surge de neuronas en la capa V de la corteza. Las neuronas parecen emplear glutamato como

http://booksmedicos.org



● **Figura 9-24.** Componentes de los ganglios basales y otras regiones encefálicas relacionadas. Los componentes principales de los ganglios basales son el caudado, el putamen, el globo pálido y la parte reticular de la sustancia negra. El bucle motor de los ganglios basales se conecta con áreas motoras de la corteza frontal, los núcleos talámicos VA y VL, y el colículo superior. La entrada procedente de la parte compacta de la sustancia negra es crucial para la función normal de los ganglios basales.

neurotransmisor excitador. El estriado influye después en las neuronas en los núcleos VA y VL del tálamo a través de dos vías, directa e indirecta (fig. 9-25, *A*). Las neuronas talámicas, por su parte, excitan a las neuronas de las áreas motoras de la corteza cerebral.

Vía directa

La acción general de la vía directa a través de los ganglios de la base hacia áreas motoras de la corteza es aumentar la actividad motora. En la vía directa, el estriado se proyecta hacia el segmento interno del globo pálido (y hacia la parte reticular de la sustancia negra; v. fig. 9-25, *A*). Esta proyección es inhibidora, y el transmisor fundamental es el GABA. El segmento interno del globo pálido se proyecta hacia los núcleos VA y VL del tálamo. Estas conexiones también utilizan GABA y son inhibidoras. Los núcleos VA y VL envían conexiones excitadoras hacia las cortezas prefrontal, premotora y motora suplementaria. Estas entradas hacia la corteza influyen en la planificación del movimiento y, además, afectan a la descarga de las neuronas corticoespinales y corticobulbares.

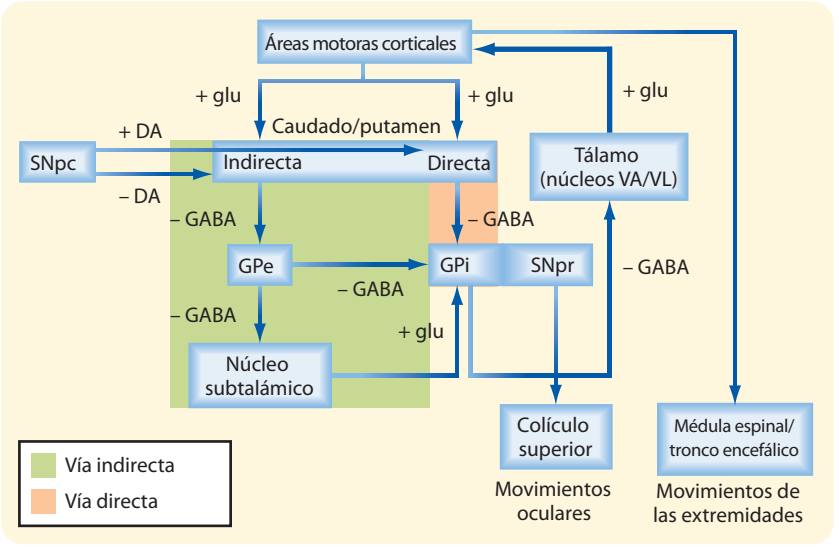
La vía directa parece funcionar del modo siguiente. Las neuronas del estriado poseen escasa actividad basal, pero durante el movimiento son activadas por sus entradas desde la corteza. Por el contrario, las neuronas del segmento interno del globo pálido poseen un alto nivel de actividad basal. Cuando se activa el estriado, sus proyecciones inhibidoras hacia el globo pálido frenan la actividad de las neuronas palidales. Sin embargo, las propias neuronas palidales son inhibidoras y, habitualmente, proporcionan inhibición tónica a las neuronas de los núcleos VA y VL del tálamo. Por tanto, la activación del estriado provoca la **desinhibición** de las neuronas de los núcleos VA y VL. Por ello, esta desinhibición excita estas neuronas y en consecuencia, excita sus neuronas diana en las áreas motoras de la corteza cerebral. Debido a que la corteza motora evoca movimiento a través de la activación de motoneuronas α y γ en la médula espinal y el tronco encefálico, los ganglios basales pueden regular el movimiento a través del aumento de la actividad de las neuronas en la corteza motora.

Vía indirecta

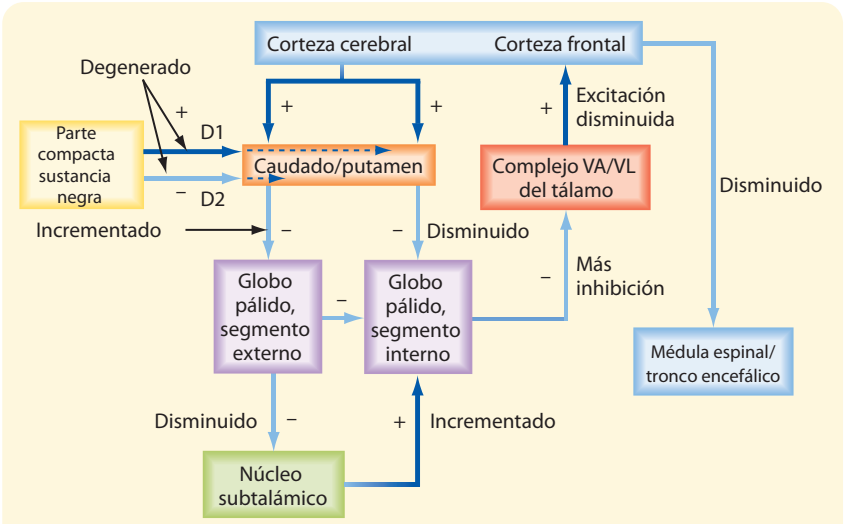
El efecto general de la vía indirecta es la reducción de la actividad de las neuronas en las áreas motoras de la corteza. La vía indirecta implica conexiones inhibidoras desde el estriado hacia el segmento externo del globo pálido que, por su parte, envía una proyección inhibidora hacia el núcleo subtalámico y hacia GPi. El núcleo subtalámico envía después una proyección excitadora de vuelta hacia el segmento interno del globo pálido (v. fig. 9-25, *A*).

En esta vía, las neuronas palidales del segmento externo son inhibidas por el GABA liberado desde terminales estriatales del globo pálido. El segmento externo del globo pálido suele liberar GABA en el núcleo subtalámico y, de ese modo, inhibe a las neuronas subtalámicas. Por tanto, la inhibición estriatal del segmento externo del globo pálido da como resultado la desinhibición de neuronas en el núcleo subtalámico. Las neuronas subtalámicas están habitualmente activas, y excitan a las neuronas en el segmento interno del globo pálido mediante la liberación de glutamato. Cuando las neuronas del núcleo subtalámico se

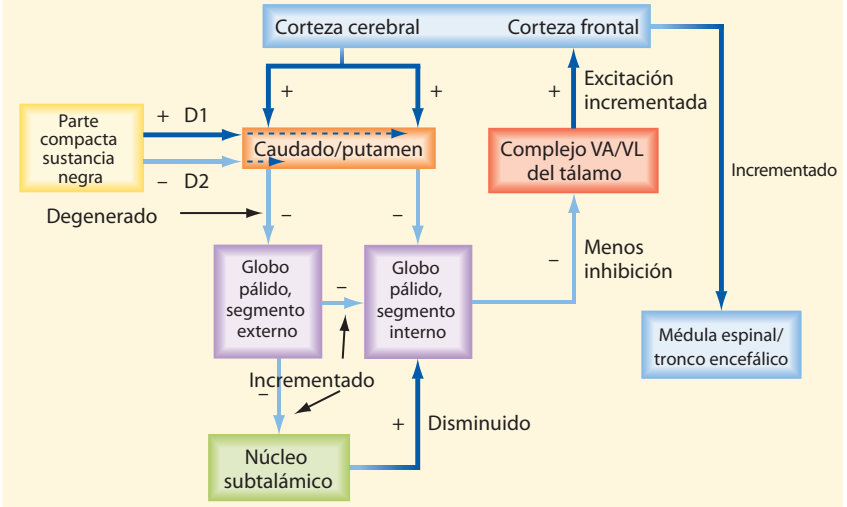
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



A



B Enfermedad de Parkinson (hipocinético)



C Enfermedad de Huntington (hipercinético)

● **Figura 9-25.** Conectividad funcional de los ganglios basales para el control motor. **A**, Conexiones entre varios componentes de los ganglios basales y otras áreas motoras asociadas. La entrada cortical excitadora hacia el caudado y el putamen influye en la salida desde el GPi y la SNpr a través de una vía directa y una vía indirecta. Obsérvese que los dos pasos inhibidores en la vía indirecta significan que la actividad a través de esta vía tiene un efecto sobre la salida de los ganglios basales hacia el tálamo y el colículo superior opuesto al de la vía directa. Obsérvese que DA es un neuromodulador que actúa sobre receptores D_1 y D_2 sobre neuronas estriatales que participan en las vías directa e indirecta, respectivamente. **B**, Cambios en el flujo de actividad que se producen en la enfermedad de Parkinson, en la que degenera la SNpc. **C**, Cambios en el flujo de actividad en la enfermedad de Huntington en la que se pierde el control inhibidor del GPe. Un símbolo (+) indica una compensación parcial excitadora, que por su parte, conducirá a una vía inhibidora (símbolo [–]). DA: dopamina; glu: glutamato; GPe, GPi: globo pálido externo e interno; SNpc, SNpr: parte compacta y parte reticular de la sustancia negra; VA/VL: núcleos ventral anterior y ventral lateral del tálamo.

http://booksmedicos.org

vuelven más activas a causa de su desinhibición, liberan más glutamato en el segmento interno del globo pálido. Este transmisor excita neuronas en el segmento interno y, en consecuencia, activa proyecciones inhibidoras que afectan a los núcleos talámicos VA y VL. Así, la actividad de las neuronas talámicas desciende, como lo hace la actividad de las neuronas corticales a las que influyen.

Las vías directa e indirecta tienen, pues, acciones opuestas; un incremento en la actividad de una de estas vías podría conducir a una descompensación en el control motor. Estas descompensaciones, que son características de las alteraciones de los ganglios basales, pueden alterar la salida motora desde la corteza.

Acciones de las neuronas de la parte compacta de la sustancia negra sobre el estriado

La dopamina es el neurotransmisor empleado por las neuronas de la parte compacta de la sustancia negra. En la vía nigroestriada, la liberación de dopamina tiene una acción general excitadora sobre la vía directa, e inhibidora sobre la vía indirecta. Esto es, sin embargo, un efecto de tipo modulador. Es decir, aparentemente la dopamina no está causando su acción mediante la generación de potenciales postsinápticos sino más bien alterando la respuesta de las células estriatales a otros neurotransmisores. Las diferentes acciones sobre las vías directa e indirecta son el resultado de diferentes tipos de receptores de dopamina expresados por las células espinosas de proyección del estriado que contribuyen a las vías directa e indirecta. Los receptores D_1 se encuentran en células estriatales que forman la vía directa proyectando hacia el segmento interno del globo pálido, mientras que los receptores D_2 se encuentran en células estriatales que participan en la vía indirecta y se proyectan hacia el segmento externo del globo pálido. La consecuencia general de la liberación de dopamina en ambos casos es la facilitación de la actividad en las áreas motoras de la corteza cerebral.

Subdivisión del estriado en estriosomas y matriz

Basándose en los neurotransmisores asociados, se ha subdividido el estriado en zonas denominadas **estriosomas** y **matriz**. Las proyecciones corticales relacionadas con el control motor finalizan en el área de la matriz. El sistema límbico se proyecta hacia los estriosomas. Se supone que los estriosomas forman sinapsis en la parte compacta de la sustancia negra e influyen en la vía nigroestriada dopaminérgica.

Papel de los ganglios basales en el control motor

Los ganglios basales influyen principalmente en la corteza motora. Por tanto, los ganglios basales tienen una influencia importante sobre el sistema lateral de las vías motoras. Esta influencia es consistente con algunas de las alteraciones en el movimiento observadas en los trastornos de los ganglios basales. Sin embargo, los ganglios basales pueden regular adicionalmente las vías motoras mediales, debido a que los trastornos de estos ganglios pueden afectar, además, a la postura y al tono de los músculos proximales.

Los déficit observados en los diferentes trastornos de los ganglios basales incluyen movimiento anormal (**discinesia**), tono muscular incrementado (**rigidez en rueda dentada**), y lentitud en la iniciación del movimiento (**bradicinesia**). El movimiento anormal incluye temblor, **atetosis**, **corea**, **balismo** y **distonía**. El temblor del trastorno de los ganglios basales es un temblor de «rodar la píldora» que se produce cuando la extremidad está en reposo. La atetosis consiste en movimientos lentos retorcidos de las partes distales de las extremidades, mientras que la corea se caracteriza por un movimiento rápido de coleteo de las extremidades y de los músculos faciales. El balismo se asocia con movimientos violentos de sacudida de las extremidades (movimiento balístico). Finalmente, el movimiento distónico es un movimiento lento del tronco que distorsiona las posiciones corporales.

La enfermedad de Parkinson es una alteración frecuente caracterizada por temblor, rigidez y bradicinesia. Esta enfermedad está causada por la pérdida de neuronas en la parte compacta de la sustancia negra. En consecuencia, el estriado sufre una pérdida grave de dopamina. Las neuronas del locus coeruleus y de los núcleos del rafe, así como las de otros núcleos monoaminérgicos, también se pierden. La pérdida de dopamina disminuye la actividad de la vía directa, e incrementa la actividad de la vía indirecta (v. fig. 9-25, *B*). El efecto neto es un incremento de la actividad de las neuronas en el segmento interno del globo pálido. Esto provoca una mayor inhibición de las neuronas de los núcleos VA y VL y una activación menos pronunciada de las áreas corticales motoras. La consecuencia es la lentitud en el movimiento (bradicinesia).

Antes de que las neuronas dopaminérgicas se hayan perdido completamente, la administración de L-DOPA puede aliviar algunos de los déficit motores de la enfermedad de Parkinson. La L-DOPA es un precursor de la dopamina, y puede cruzar la barrera hematoencefálica. Actualmente, se está explorando la posibilidad de trasplantar neuronas que sinteticen dopamina dentro del estriado. La investigación futura se centrará sin duda en el potencial de las células madre embrionarias humanas para desempeñar este papel terapéutico.

Otra alteración de los ganglios basales es la enfermedad de Huntington, que aparece como resultado de un defecto genético que implica a un gen autonómico dominante. Este defecto conduce a la pérdida de neuronas GABAérgicas y colinérgicas del estriado (y también a la degeneración de la corteza cerebral, con el resultado de demencia). La pérdida de inhibición del globo pálido externo presumiblemente conduce a una actividad disminuida de neuronas del núcleo subtalámico (v. fig. 9-25, *C*). A partir de ahí, la excitación de neuronas del segmento interno del globo pálido se reducirá. Ello desinhibirá neuronas en los núcleos VA y VL. El aumento resultante de la actividad en las neuronas de las áreas motoras de la corteza cerebral puede ayudar a explicar los movimientos coreiformes de la enfermedad de Huntington. La rigidez en la enfermedad de Parkinson puede ser, en cierto sentido, el opuesto de la corea debido a que el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson con L-DOPA puede provocar corea.

El hemibalismo está causado por una lesión del núcleo subtalámico en un lado del encéfalo. En este trastorno, pueden producirse movimientos involuntarios violentos de coleteo en las extremidades en el lado del cuerpo contralateral a la lesión. Debido a que el núcleo subtalámico excita las neuronas del segmento interno del globo pálido, una lesión en el núcleo subtalámico reduciría la actividad de estas neuronas palidales. Por

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tanto, las neuronas de los núcleos VA y VL del tálamo estarían menos inhibidas, y se incrementaría la actividad de las neuronas en la corteza motora.

En todas estas alteraciones de los ganglios basales, la disfunción motora es contralateral al componente alterado. Esto es comprensible debido a que la salida final principal de los ganglios basales hacia el cuerpo está mediada por el tracto corticoespinal.

Diferencias entre el bucle motor de los ganglios basales y el cerebelar

La organización de los bucles motores que conectan los ganglios basales y el cerebelo con las regiones motoras de la corteza cerebral difiere en varios aspectos. Los ganglios basales reciben entradas desde la mayoría de las áreas de la corteza cerebral, mientras que la entrada hacia el cerebelo desde la corteza cerebral es más restringida. La salida desde los ganglios basales también es más amplia, y alcanza a la corteza prefrontal, así como a las áreas premotoras. El circuito cerebelar influye solamente en las cortezas premotora y motora. Finalmente, los ganglios basales no reciben información somatosensorial desde las vías ascendentes de la médula espinal, y tienen pocas conexiones con el tronco encefálico. Por el contrario, el cerebelo es la diana de algunas vías somatosensoriales, y tiene conexiones ricas con los núcleos del tronco encefálico.

MOVIMIENTO OCULAR

El movimiento ocular tiene una serie de características que lo distinguen de otros comportamientos motores. Cuando se compara con el movimiento que pueden desarrollar las extremidades, con sus múltiples articulaciones y músculos, el movimiento ocular es relativamente simple. Por ejemplo, cada ojo está controlado por sólo tres pares agonista-antagonista de músculos: los rectos medial y lateral, los rectos superior e inferior, y los oblicuos superior e inferior. Estos músculos permiten al ojo rotar con respecto a tres ejes: horizontal, vertical y torsional (movimiento respecto al eje dirigido a lo largo de la línea de la mirada). Los rectos medial y lateral controlan el movimiento respecto al eje horizontal; los otros cuatro músculos generan movimiento respecto a los ejes vertical y torsional. Otra característica simplificadora es que no hay cargas externas que se deban compensar. Además, el movimiento ocular se puede descomponer en unos cuantos tipos diferentes, cada tipo controlado por su propio circuito especializado. Así, el movimiento ocular ofrece una serie de ventajas como sistema modelo para estudiar el control motor. Además, los déficit en movimiento ocular proporcionan indicios clínicos importantes para el diagnóstico de problemas neurológicos. Inicialmente, se revisarán los diferentes tipos de movimientos oculares y, después, se tratarán los circuitos neurales en los que subyace su generación.

Tipos de movimientos oculares

Reflejo vestíbulo-ocular

El movimiento ocular probablemente evolucionó inicialmente para mantener el ojo estable, contrariamente al movimiento de la extremidad, donde clásicamente desea generarse movimiento con respecto al mundo externo. La razón es que la agudeza visual se degrada rápidamente cuando hay movimiento ocular relativo al mundo externo (es decir, cuando la escena visual se desliza sobre la retina). La principal causa para dicho deslizamiento es el movimiento de la cabeza. El reflejo vestíbulo-ocular (RVO) es uno de los mecanismos principales a través de los cuales se compensa el movimiento de la cabeza para permitir que se mantenga una escena visual estable sobre la retina.

Para mantener una escena visual estable sobre la retina, el RVO produce un movimiento de los ojos que es igual y opuesto al movimiento de la cabeza. Este reflejo se inicia mediante la estimulación de los receptores (células ciliadas) en el sistema vestibular (v. el capítulo 8). Hay que recordar que los órganos vestibulares son sensibles a la aceleración de la cabeza, sin indicaciones visuales, y por ello, el RVO se produce tanto con luz como en la oscuridad. Funcionalmente, consiste en lo que se denomina un sistema de bucle abierto en el que se genera una salida (movimiento ocular) como respuesta a un estímulo (aceleración de la cabeza), pero su comportamiento inmediato no está regulado por retroalimentación sobre el éxito o fracaso de la salida. Es importante observar que, sin embargo, por lo menos con iluminación, cualquier error del RVO en hacer coincidir la rotación del ojo y el de la cabeza, dará como resultado lo que se denomina deslizamiento retiniano (esto es, deslizamiento de la imagen visual sobre la retina), y esta señal de error puede retroalimentar los circuitos del RVO a través de otras vías neuronales y, con tiempo suficiente, puede conducir a ajustes en la fortaleza del RVO para eliminar el error. Esta adaptación del ROV es un importante modelo para el estudio de la plasticidad en el encéfalo.

Como se ha establecido anteriormente, las señales de aceleración inician el RVO. La salida del RVO, sin embargo, debe ser un cambio en la posición del ojo dentro de la órbita. Por tanto, el problema que se debe resolver por parte del sistema nervioso es traducir las señales de aceleración detectadas por los órganos vestibulares en señales de posición correctas para los ojos. Matemáticamente, esto puede considerarse como una doble integración. La primera integración la realiza el aparato receptor vestibular, debido a que aunque las células ciliadas responden a la aceleración de la cabeza, las señales en las aferencias vestibulares son proporcionales a la velocidad de la cabeza (por lo menos para la mayoría de estímulos con los que nos encontramos fisiológicamente). La segunda integración, de velocidad a posición, acontece en los circuitos del SNC que se describirán más adelante.

La cabeza puede moverse en seis diferentes direcciones, a veces denominadas los seis gados de libertad: tres traslacionales y tres rotacionales. Para compensar estos diferentes tipos de movimiento existen RVO tanto traslacionales como angulares, así como subsistemas separados para controlar el movimiento acerca de direcciones diferentes (p. ej., rotación respecto a un eje horizontal o vertical).

Reflejo optocinético

El reflejo optocinético (ROC) es un segundo mecanismo a través del cual el sistema nervioso estabiliza la escena visual sobre la retina y, a menudo, funciona en conjunción con el RVO. Mientras que el RVO es activado solamente por el movimiento de la cabeza, el ROC es activado por el movimiento de la escena visual, ya sea por el movimiento de la propia escena o por el movimiento de la cabeza. Esto es, el estímulo sensorial para este reflejo es el deslizamiento de la escena visual sobre la retina según se detecta mediante células ganglionares retinianas sensibles al movimiento. Un

http://booksmedicos.org

ejemplo de lo primero es cuando se está sentado en un tren y el tren de la vía adyacente comienza a moverse, los ojos rotan para mantener estable la imagen del vagón vecino. Ello a menudo conduce a una sensación de movimiento (esto no es enteramente sorprendente, debido a que los circuitos del ROC se introducen en los mismos circuitos que son empleados por el sistema vestibular).

El ROC puede funcionar en conjunción con el RVO para estabilizar la imagen visual, y es particularmente importante para mantener una imagen estable cuando los movimientos de la cabeza son lentos, debido a que el RVO trabaja pobremente en estas condiciones. Adicionalmente, como ya se mencionó, los circuitos del VOR en sí mismos actúan en un modo de bucle abierto y, por tanto, no tienen posibilidad de corregir errores o de calibrar su actividad (esto es, detectar un desajuste entre la rotación de la cabeza y el ojo). El ROC permite correcciones y calibración mediante mecanismos de disparo para ajustar su sensibilidad. Estos desajustes se producen mientras la cabeza crece durante la infancia o cuando nos ponemos las gafas.

Sacudidas

En los animales cuyos ojos tienen fóvea, se convierte en particularmente ventajoso poder mover el ojo con respecto al mundo (es decir, la escena visual principal) de manera que los objetos de importancia puedan enfocarse sobre la fóvea y escrutarse con esta parte de alta resolución de la retina. Son dos clases de movimientos los que subyacen a esta capacidad: el movimiento sacádico y la búsqueda uniforme. Los movimientos que traen a una región particular del mundo visual sobre la fóvea se denominan sacudidas. Por ejemplo, para leer esta frase se realizan una serie de sacudidas para traer las palabras sucesivas sobre la fóvea y así ser leídas. Sin embargo, incluso los animales carentes de fóvea realizan sacudidas, y, por tanto, las sacudidas también pueden utilizarse para explorar rápidamente el entorno visual.

Las sacudidas son movimientos oculares extremadamente rápidos. En los humanos, la velocidad del ojo durante una sacudida puede alcanzar los 800 grados/s, que se comparan con velocidades de movimiento de menos de 10 grados/s generadas como respuesta a estímulos típicos de RVO y ROC (pueden producirse velocidades de hasta 120 grados/s por estímulos de ROC en los humanos; sin embargo, todavía son mucho más lentas que las velocidades máximas de sacudida). Las sacudidas pueden efectuarse voluntariamente o de modo reflejo. Además, aunque se realizan usualmente como respuesta a objetivos visuales, también pueden realizarse hacia indicaciones auditivas o de otro tipo sensorial, en la oscuridad, o hacia objetivos memorizados.

Es interesante destacar que el procesamiento visual parece suprimirse inmediatamente antes y durante las sacudidas, particularmente en la vía visual magnocelular que se encarga del movimiento visual. Este fenómeno se conoce como supresión sacádica, y puede funcionar para prevenir las sensaciones de movimiento rápido y repentino del mundo visual que aparecerían durante la sacudida en ausencia de dicha supresión. Los mecanismos subyacentes a la supresión sacádica no son completamente conocidos, pero en áreas de la corteza relacionadas con el procesamiento visual, la sensibilidad de las células a los estímulos visuales está reducida y alterada durante las sacudidas.

Búsqueda uniforme

Una vez que una sacudida ha traído un objeto móvil de interés sobre la fóvea, el sistema de búsqueda uniforme permite mantenerla estable sobre la fóvea a pesar de su movimiento continuo. Esta capacidad parece estar limitada a los primates, y permite la observación continua y prolongada de un objeto móvil. Obsérvese que, en algunos aspectos, la búsqueda uniforme parece similar al ROC, y de hecho no debe haber una línea divisoria absoluta debido a que, según crece el tamaño del objetivo, se pierde la distinción entre objetivo y fondo; sin embargo, para objetivos pequeños móviles, la búsqueda uniforme requiere la supresión del ROC. Puede observarse el efecto de esta supresión moviendo el dedo atrás y adelante frente a este texto mientras se le sigue con los ojos. El dedo se mantendrá enfocado mientras que las palabras de esta página se harán ilegibles según se deslicen sobre la retina.

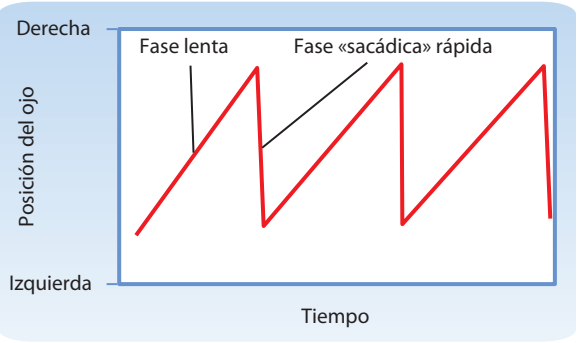
Nistagmo

Cuando hay un estímulo de ROC o RVO prolongado (p. ej., si se gira de modo continuado en un sentido), estos reflejos inicialmente contrarrotarán los ojos en un intento por mantener una imagen estable en la retina, como se describió anteriormente. Sin embargo, con un estímulo prolongado, los ojos alcanzarán su límite mecánico, no será posible más compensación, y la imagen comenzará a deslizarse sobre la retina. Para evitar esta situación, se produce un movimiento rápido de tipo sacudida de los ojos en sentido opuesto, que, en esencia, reinicia los ojos para comenzar la observación de la escena visual de nuevo. Entonces la contrarrotación lenta inducida por el ROC o el RVO comenzará de nuevo. Esta alternancia de movimiento rápido y lento en sentidos opuestos es el nistagmo, y puede mostrarse en un nistagmograma (fig. 9-26). Por tanto, el nistagmo puede definirse como un movimiento oscilante o rítmico del ojo en el que hay una fase rápida y otra lenta. El nistagmo se denomina de acuerdo con la dirección de la fase rápida.

Además de inducirse fisiológicamente por estímulos de RVO o de ROC, el nistagmo puede aparecer como resultado de lesiones en los circuitos vestibulares, bien en la periferia (p. ej., nervio VIII) o centralmente (p. ej., núcleos vestibulares), y puede utilizarse como un útil síntoma diagnóstico.

Convergencia

El movimiento conjugado de los ojos es el movimiento de ambos ojos en la misma dirección y en igual cantidad.



● **Figura 9-26.** Nistagmograma que muestra los movimientos oculares que se producen durante el nistagmo. El gráfico muestra un nistagmo izquierdo, ya que la fase rápida se dirige hacia la izquierda (hacia abajo en el gráfico).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Dicha coordinación permite mantener un objetivo en ambas fóveas durante el movimiento ocular, y es necesario para mantener la visión binocular sin experimentar diplopía (visión doble). Sin embargo, cuando los objetos están próximos (< 30 m), el mantenimiento del objetivo en ambas fóveas requiere movimientos en los ojos que no podrán ser idénticos. Dichos movimientos disyuntivos o de convergencia también son necesarios para la fijación de ambos ojos sobre objetos que están aproximándose o alejándose. Durante los movimientos de convergencia, también se producen acomodación del cristalino para visión de cerca y constricción pupilar. En suma, los estímulos para los movimientos de convergencia son la diplopía y las imágenes borrosas.

Circuito neural y actividad subyacente al movimiento ocular

Motoneuronas y músculos extraoculares

Tres núcleos de nervios craneales inervan los músculos extraoculares: los núcleos oculomotor, troclear y abducens. Obsérvese que nos referiremos a veces a estos tres músculos colectivamente como los núcleos oculomotores; sin embargo, el contexto dejará claro si nos referimos al núcleo oculomotor específico o al conjunto de los tres. Las motoneuronas para los músculos recto inferior y medial ipsolaterales, oblicuo inferior ipsolateral, y recto superior contralateral residen en el núcleo oculomotor; las correspondientes al músculo oblicuo superior contralateral residen en el núcleo troclear; y aquellas correspondientes al músculo recto lateral ipsolateral se localizan en el núcleo abducens. Estas motoneuronas forman algunas de las unidades motoras más pequeñas (relación nervio-músculo de 1:10), lo que es consistente con el control muy delicado que se necesita para el movimiento ocular preciso.

Un punto importante respecto a las motoneuronas de los músculos extraoculares es que la mayoría tienen una actividad espontánea cuando el ojo está en la posición primaria (mirando de frente), y su frecuencia de disparo se relaciona con la posición y velocidad del ojo. Esta actividad espontánea permite a los pares de músculos antagonistas actuar en un «tira y afloja», lo que incrementa la sensibilidad del sistema. Esto es, según son activadas las motoneuronas que inervan un músculo causando un incremento en la contracción, las de su antagonista son inhibidas y conducen a la relajación.

Adicionalmente a las motoneuronas, el núcleo abducens tiene neuronas internucleares. Estas neuronas se proyectan, a través del fascículo longitudinal medial, hacia las motoneuronas del recto medial en el núcleo oculomotor contralateral. Como se verá, esta proyección facilita la acción coordinada de los rectos medial y lateral que se necesita para los movimientos conjugados, como el RVO.

Circuitos subyacentes al reflejo vestíbulo-ocular

El RVO actúa para oponerse al movimiento de la cabeza, causando la rotación de los ojos en sentido opuesto. Existen circuitos separados para los movimientos rotacionales y traslacionales de la cabeza. Los sensores para los primeros son los canales semicirculares, y los sensores para los últimos son los otolitos (el utrículo y el sáculo). Los circuitos para el RVO angular son más directos (¡pero aún así complejos!), por lo que nos centraremos en estas vías para ilustrar cómo trabaja este reflejo; sin embargo, el esquema básico es el mismo; las aferencias vestibulares van hacia los núcleos vestibulares, los núcleos vestibulares, por su parte, se proyectan hacia los diferentes núcleos oculomotores, y las motoneuronas en los núcleos oculomotores dan lugar a axones que inervan los músculos extraoculares. Lo que varía son los núcleos vestibulares y oculomotores específicos que están implicados.

Centrándonos en las vías de RVO angular, la vía para la generación del movimiento ocular horizontal se origina en los canales horizontales, y la análoga para el movimiento vertical se origina en los canales anterior y posterior. La figura 9-27, *A*, muestra el circuito básico para el RVO horizontal. Obsérvese que solamente se muestran los principales circuitos centrales que se originan en el canal horizontal izquierdo y los núcleos vestibulares; sin embargo, surgen vías especulares desde el canal derecho y los núcleos vestibulares. Las aferencias vestibulares implicadas en la vía RVO forman principalmente sinapsis en el núcleo vestibular medial, que proyecta con el núcleo abducens bilateralmente; las neuronas inhibidoras se proyectan ipsolateralmente, y las excitadoras se proyectan contralateralmente. El control del músculo medial recto se lleva a cabo por neuronas internucleares del abducens que proyectan desde éste hacia la parte del núcleo oculomotor que controla el músculo recto medial. Obsérvese el doble cruce de esta vía, que da como resultado el alineamiento de las respuestas de los sinergistas funcionales (p. ej., el recto medial izquierdo con el recto lateral derecho).

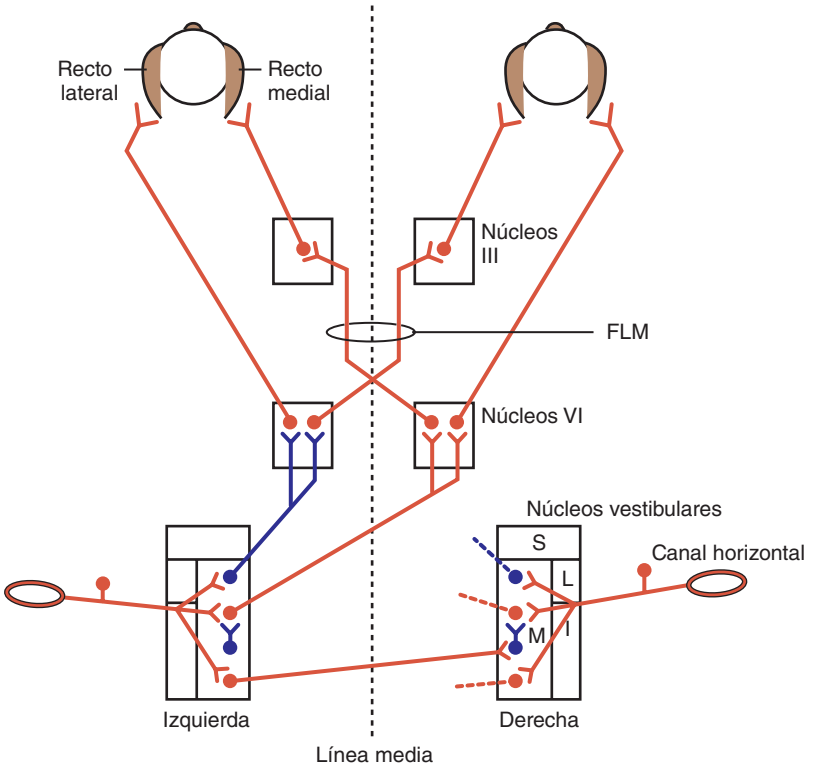
La vía del RVO vertical implica prncipalmente al núcleo vestibular superior, que tiene proyecciones bilaterales directas hacia el núcleo oculomotor.

Consideremos lo que sucede en la vía del canal horizontal cuando se produce una rotación de la cabeza hacia la izquierda, como se muestra en la figura 9-27, *B*. La rotación de la cabeza hacia la izquierda causaría que la imagen visual se deslizase hacia la derecha. Sin embargo, la compensación mediante el RVO se desencadenará por la despolarización de las células ciliadas del canal izquierdo como respuesta a la aceleración angular. Las células ciliadas despolarizadas causarán un incremento de la actividad en las aferencias vestibulares izquierdas y, de este modo, excitarán neuronas del núcleo vestibular medial izquierdo. Entre ellas se incluyen las neuronas excitadoras que proyectan hacia el núcleo abducens contralateral y forman sinapsis tanto con motoneuronas como con neuronas internucleares. La excitación de las motoneuronas conducirá a la contracción del recto lateral derecho y a la rotación del ojo derecho hacia la derecha, mientras que la excitación de las neuronas internucleares del núcleo abducens derecho conducirá a la excitación de las motoneuronas del recto medial en el núcleo oculomotor izquierdo, causando así que el ojo izquierdo también rote hacia la derecha.

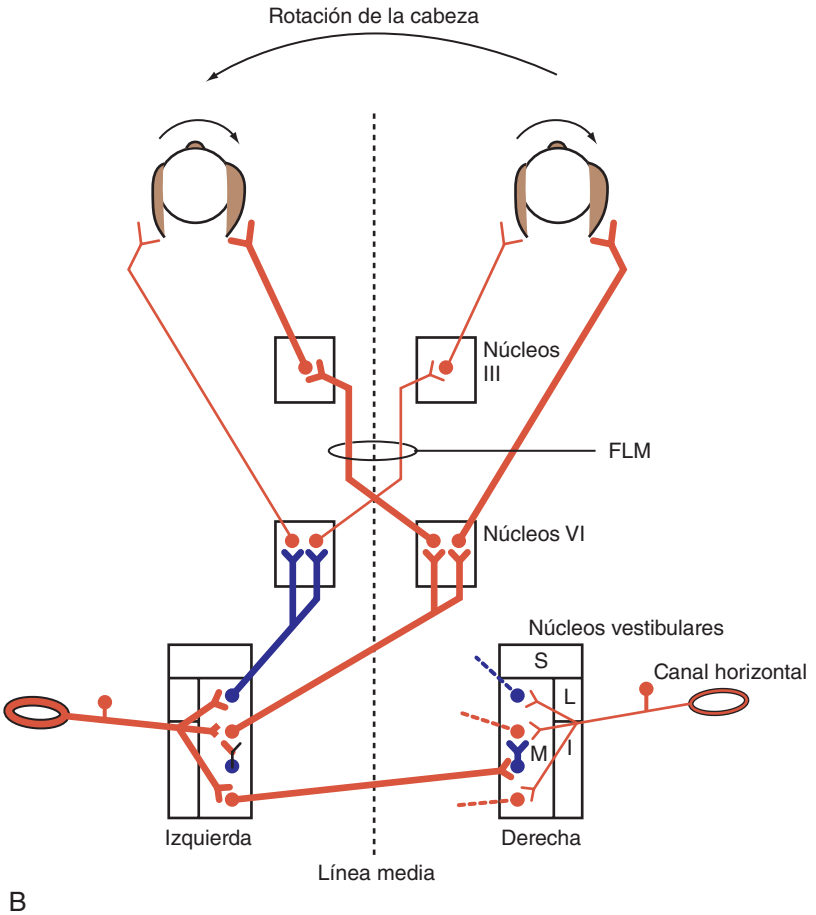
Si ahora seguimos la vía que comienza con las neuronas vestibulares inhibidoras que se proyectan desde el núcleo vestibular medial izquierdo hacia el núcleo abducens ipsolateral, podemos ver que la actividad de estas células conduce a la inhibición de las motoneuronas del recto lateral izquierdo y de las motoneuronas del recto medial derecho (las últimas a través de neuronas internucleares que conectan con el núcleo oculomotor derecho). Por consiguiente, estos músculos se relajarán, facilitando de este modo la rotación de los ojos hacia la derecha. Por tanto, se está «tirando» del ojo mediante el incremento de tensión de un conjunto de músculos, y «empujando» por la liberación en la tensión en el conjunto antagonista de músculos.

http://booksmedicos.org

● Figura 9-27. Circuitos subyacentes al reflejo vestíbulo-ocular (RVO). **A**, Los núcleos vestibulares reciben entrada excitadora desde las aferencias del canal horizontal y se proyectan hacia el núcleo abducens (VI). El núcleo VI inerva al recto lateral y se proyecta hacia el núcleo oculomotor (III) contralateral, que controla al recto medial. Las neuronas excitadoras se muestran en rojo, las inhibidoras, en azul. Nótese que sólo se muestran las vías principales que se originan en los núcleos vestibulares izquierdos. Para mayor claridad, sólo se muestran los inicios de las vías especulares desde los núcleos vestibulares izquierdos (*líneas discontinuas*). **B**, Flujo de actividad en el circuito del RVO inducido por rotación de la cabeza hacia la izquierda. El tamaño de soma agrandado y el engrosamiento del axón indican incremento de la actividad; los axones más delgados indican el descenso de la actividad en comparación con los niveles en reposo (**A**). Obsérvese que la rotación hacia la izquierda provoca tanto un incremento en la actividad de las aferencias vestibulares izquierdas como un descenso en la actividad de las de la derecha. FLM: fascículo longitudinal medial. Núcleos vestibulares: I: inferior; L: lateral; M: medial; S: superior.



A



B

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Obsérvese que las vías especulares que se originan desde el canal derecho no se han incluido en la figura 9-27 para mayor claridad, pero los cambios en la actividad a través de ellos tras la rotación hacia la izquierda sería exactamente la opuesta, y por tanto funcionarían sinérgicamente con los que se muestran. Como ejercicio, el lector puede analizar los cambios resultantes en la actividad a través de estos circuitos. Recuérdese que la rotación de la cabeza hacia la izquierda hiperpolariza las células ciliadas del canal derecho, conduciendo de ese modo a un descenso de la actividad de las aferencias vestibulares derechas y la desfacilitación de las neuronas del núcleo vestibular derecho.

Consideremos ahora las fibras comisurales que conectan los dos núcleos vestibulares mediales. Estas fibras son excitadoras, pero finalizan en interneuronas inhibidoras locales del núcleo vestibular contralateral y, por tanto, inhiben a las neuronas de proyección de ese núcleo. Esta vía refuerza las acciones de las aferencias vestibulares contralaterales sobre sus neuronas diana en el núcleo vestibular. En el ejemplo expuesto, las células comisurales del núcleo vestibular izquierdo se activarán y, por tanto, provocan la inhibición activa de las neuronas de proyección de los núcleos vestibulares mediales derechos, lo que refuerza la desfacilitación causada por el descenso de la actividad aferente derecha. En realidad, esta vía comisural es lo suficientemente poderosa como para modular la actividad de los núcleos vestibulares contralaterales incluso tras laberintectomía unilateral, que destruye la entrada aferente vestibular directa hacia estos núcleos.

Finalmente, es importante reseñar que el cerebelo se superpone a los circuitos del tronco encefálico. Partes de la vermis y del lóbulo floculonodular reciben aferencias vestibulares primarias, o secundarias (axones de las neuronas de los núcleos vestibulares), o ambas, y por su parte se proyectan de vuelta hacia los núcleos vestibulares directamente y a través de una vía disináptica en la que participa el núcleo fastigial. El papel exacto de estos circuitos cerebelares en la generación del RVO es muy debatido, pero es crucial, visto que la lesión de los mismos conduce a movimientos oculares anormales, como nistagmo espontáneo, y otros síntomas de disfunción vestibular.

Circuitos subyacentes al reflejo optocinético

El estímulo que provoca el ROC es visual (deslizamiento retiniano), por lo que los fotorreceptores son el inicio del arco reflejo. Los centros clave del tronco encefálico para este reflejo residen en el tegmento y en la región pretectal del mesencéfalo rostral. Son el núcleo del tracto óptico (NTO) y un grupo de núcleos conocidos colectivamente con núcleos ópticos accesorios (NOA). La principal fuente aferente que transporta información visual hacia este núcleo son las células ganglionares selectivas para la dirección y para el movimiento. Adicionalmente, tienen entradas desde las áreas corticales visuales primarias y de orden superior de los lóbulos occipital y temporal. Estos últimos orígenes de aferencias se convierten en especialmente importantes en los primates y en los seres humanos. Las células del NT y del NOA tienen campos receptores grandes, y sus respuestas son selectivas para la dirección y velocidad del movimiento de la escena visual. Es interesante destacar que las direcciones preferidas de movimiento de las células de NT/NOA se corresponden estrechamente con el movimiento causado por la rotación sobre ejes perpendiculares a los canales se-

APLICACIÓN CLÍNICA

Cuando se irrita el laberinto de un oído, como en la **enfermedad de Ménière**, o cuando un laberinto se convierte en no funcional, como puede suceder como resultado de un traumatismo cefálico o un trastorno del laberinto, se desequilibran las señales transmitidas a través de las vías del RVO desde los dos lados. Puede aparecer entonces el nistagmo vestibular. Por ejemplo, la irritación del laberinto del oído izquierdo puede incrementar la descarga de las aferencias que inervan el conducto semicircular horizontal izquierdo. La señal producida se asemeja a la generada habitualmente cuando la cabeza se gira hacia la izquierda. Debido a que el estímulo es continuado, aparece un nistagmo izquierdo, con una fase lenta hacia la derecha (causada por la vía del RVO) y una fase rápida hacia la izquierda. La destrucción del laberinto en el oído derecho produce efectos similares a los inducidos por la irritación del laberinto izquierdo. Es interesante destacar que el nistagmo es temporal, lo que demuestra la capacidad de estos circuitos de adaptarse a lo largo del tiempo.

APLICACIÓN CLÍNICA

El examen clínico de la función laberíntica se realiza habitualmente girando al paciente en una silla de Bárány para activar los laberintos de ambos oídos, o introduciendo aguan fría o caliente dentro del canal auditivo externo de un oído (**prueba calórica**). Cuando se hace girar a una persona en una silla de Bárány, se desarrolla nistagmo durante la rotación. La dirección de la fase rápida del nistagmo es la misma que la de la rotación. Cuando se detiene la rotación de la silla, el nistagmo se desarrolla en la dirección opuesta (nistagmo posrotatorio) debido a que detener una rotación es equivalente a producir una aceleración en la dirección opuesta.

La prueba calórica es más útil debido a que puede distinguir el mal funcionamiento de los laberintos de los dos lados. La cabeza se dobla hacia atrás unos 60 grados, de manera que los dos canales horizontales están prácticamente en posición vertical. Si se introduce agua caliente dentro del oído izquierdo, la endolinfa en la porción externa del bucle del canal semicircular izquierdo tiende a subir según desciende la gravedad específica de la endolinfa debido al calor. Esto organiza un flujo de convección de endolinfa y, como resultado, los cinocilios de las células ciliadas de la cresta ampular izquierda se desvían hacia el utrículo, igual que si hubiese una rotación de la cabeza hacia la izquierda, se incrementa la descarga de las aferencias que inervan este canal, y se produce un nistagmo con la fase rápida hacia la izquierda. El nistagmo causa la sensación de que el entorno está girando hacia la derecha, y el sujeto tiende a caer hacia la izquierda. Se producen los efectos opuestos si se introduce agua fría en el oído. Una regla mnemotécnica que puede ayudar a recordar la dirección del nistagmo en la prueba calórica es FOCI («frío opuesto, caliente igual»). En otras palabras, el agua fría provoca una fase rápida de nistagmo hacia el lado opuesto, y el agua caliente causa una fase rápida hacia el mismo lado.

http://booksmedicos.org

micirculares, facilitando de esta manera la coordinación del RVO y del ROC para producir imágenes retinianas estables. Las conexiones eferentes de estos núcleos son numerosas y complejas, y no están completamente comprendidas. Hay vías polisinápticas hacia los núcleos oculomotor y abducens, y entradas monosinápticas hacia los núcleos vestibulares, lo que permite la interacción con el RVO. Hay proyecciones hacia varios núcleos precerebelares, incluyendo la oliva inferior y los núcleos pontinos basilares. Estas vías establecen después un bucle a través del flóculo y de vuelta hacia los núcleos vestibulares. En suma, a través de varias vías que operan en paralelo, la actividad definitivamente llega a los diferentes núcleos oculomotores cuyas motoneuronas son activadas, lo que tiene como resultado la contrarrotación apropiada de los ojos.

Circuitos subyacentes a las sacudidas

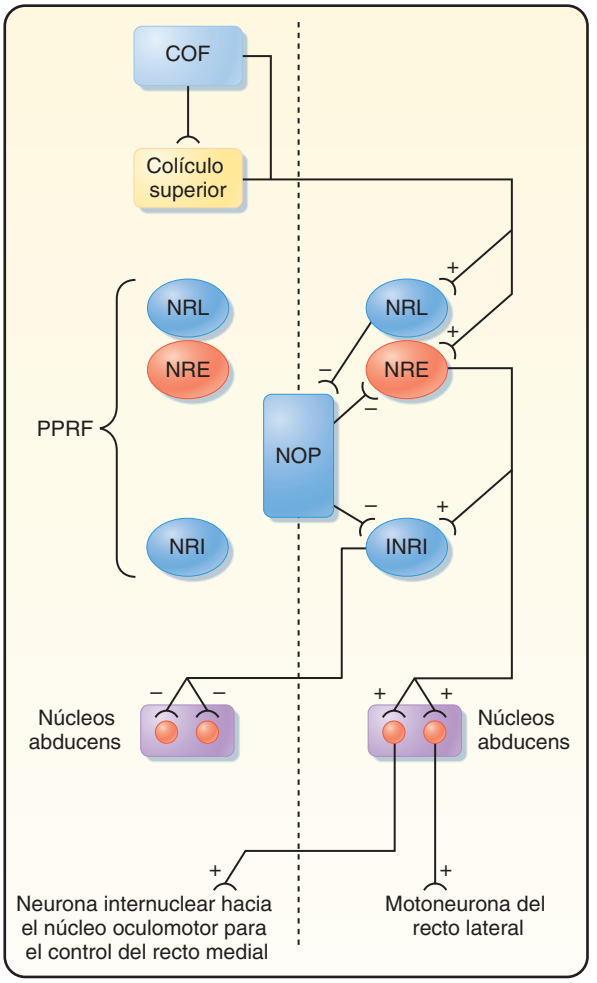
Las sacudidas se generan como respuesta a la actividad en el colículo superior o de la corteza cerebral (campos oculares del lóbulo frontal y áreas parietales posteriores). La actividad en el colículo superior está relacionada con el procesamiento de la dirección y la amplitud de la sacudida. De hecho, las capas profundas del colículo superior contienen un mapa motor topográfico de las localizaciones de las sacudidas. Desde el colículo superior, la información se lanza hacia diferentes lugares de control de las sacudidas horizontales y verticales, denominados centros de fijación horizontal y de fijación vertical, respectivamente. El centro de fijación horizontal está constituido por neuronas de la formación reticular pontina paramediana (FRPP), en la vecindad del núcleo abducens (fig. 9-28, *A*). El centro de fijación horizontal se localiza en la formación reticular del mesencéfalo, específicamente en el núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medial y en el núcleo intersticial de Cajal. Se expone aquí con detalle el centro de fijación horizontal debido a que se conocen mejor su circuito y funcionamiento que los del centro de fijación vertical. Sin embargo, se han descrito células que muestran patrones similares de actividad en el centro de fijación vertical.

La figura 9-28, *A* es una representación general del circuito neural a través del cual se generan las sacudidas, y la figura 9-28, *B* muestra la actividad de ciertos tipos de neuronas que se encuentran en el centro de fijación y que son responsables de las sacudidas horizontales. Cada centro de fijación horizontal tiene neuronas de ráfaga excitadoras que se proyectan hacia motoneuronas del núcleo abducens ipsolateral y hacia las neuronas internucleares (las cuales excitarán las motoneuronas del recto medial en el núcleo oculomotor contralateral). Tiene, además, neuronas de ráfaga inhibidoras que inhiben al abducens contralateral. Estas neuronas de ráfaga son capaces de generar ráfagas de disparos extremadamente altas (de hasta 1.000 Hz). Además, el centro de fijación tiene neuronas que muestran una actividad tónica y una actividad ráfaga-tónica.

Habitualmente, las neuronas de ráfaga, tanto las inhibidoras como las excitadoras, están inhibidas por neuronas omnipausa localizadas en el núcleo del rafe dorsal. Cuando va a efectuarse una sacudida, la actividad desde los campos oculares del lóbulo frontal o del colículo superior, o desde ambos, conduce a la inhibición de las células omnipausa y a la excitación de las células de ráfaga del lado contralateral. Las ráfagas de alta frecuencia resultantes en las neuronas de ráfaga excitadoras proporcionan un poderoso empuje hacia las motoneuronas del recto lateral ipsolateral y del recto medial contralateral (v. fig. 9-28, *A*), mientras que, al mismo tiempo, las neuronas de ráfaga inhibidoras permiten la relajación de los antagonistas. Las ráfagas iniciales de estas neuronas permiten la contracción fuerte de los músculos extraoculares apropiados, lo que vence la viscosidad del músculo extraocular, y permite que se produzca el movimiento rápido.

Circuitos subyacentes a la búsqueda uniforme

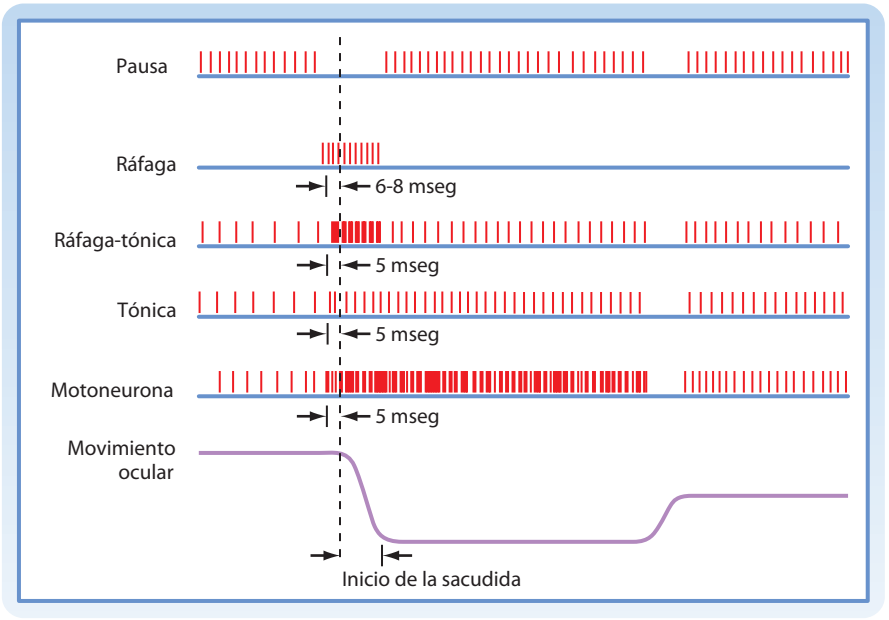
La búsqueda uniforme implica el seguimiento de un objetivo móvil con los ojos (fig. 9-29). La información visual sobre la velocidad del objetivo es procesada por una serie de áreas corticales, que incluyen la corteza visual del lóbulo occipital, varias áreas del lóbulo temporal, y los campos oculares del lóbulo frontal. Debe destacarse que en el pasado se pensaba que los campos oculares del lóbulo frontal estaban relacionados solamente con el control de las sacudidas, pero evidencias recientes han mostrado que hay regiones diferentes dentro de los campos oculares del lóbulo frontal dedicadas a la producción de sacudidas o a la búsqueda uniforme. De hecho,



A

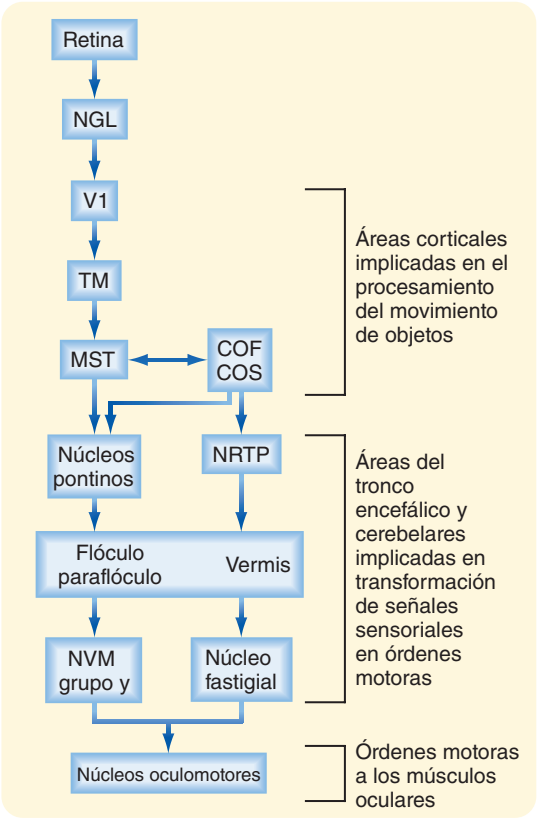
● **Figura 9-28.** Vías de sacudidas horizontales. **A**, Diagrama del circuito de las vías principales. NRE: neurona de ráfaga excitadora; COF: campo ocular frontal; NRI: neurona de ráfaga inhibidora; NRL: neurona de ráfaga de conducción larga; NOP: neurona omnipausa; FRPP: formación reticular pontina paramediana.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



B

● **Figura 9-28,** *(cont.)* **B**, Patrones de disparo de algunas de las neuronas implicadas en la realización de sacudidas. La excitación de las neuronas de ráfaga del centro de fijación horizontal derecho causa que se activen las motoneuronas del abducens en la derecha y las motoneuronas del recto medial en la izquierda. La vía ascendente hacia el núcleo oculomotor se produce a través del fascículo longitudinal medial. El centro de fijación horizontal izquierdo es inhibido simultáneamente.



● **Figura 9-29.** Vías de búsqueda uniforme. El estímulo para el movimiento ocular de búsqueda uniforme es un objetivo visual móvil. Éste provoca que fluya actividad a través del circuito esquematizado en la figura, y conduce al mantenimiento de la fóvea sobre el objetivo. COF: campo ocular frontal; NGL: núcleo geniculado lateral; NVM: núcleo vestibular medial; NRTP: núcleo reticular tegmental protuberancial; COS: campo ocular suplementario; V1: corteza visual primaria. TM y TMS son áreas de asociación visuales de orden superior.

deben existir dos redes corticales diferentes, cada una especializada en uno de estos tipos de movimiento ocular. La actividad cortical procedente de múltiples áreas corticales alimenta al cerebelo a través de partes de los núcleos pontinos y el núcleo reticular tegmental protuberancial. Áreas específicas en el cerebelo, a saber, partes del lóbulo posterior de la vermis, el flóculo y el paraflóculo, reciben estas entradas y, por su parte, se proyectan hacia los núcleos vestibulares. Desde los núcleos vestibulares, la actividad puede ser enviada después hacia los núcleos oculomotor, abducens y troclear, como se describió anteriormente para el RVO.

Circuitos subyacentes a la convergencia

Los circuitos neuronales subyacentes a los movimientos de convergencia no son bien conocidos. Existen neuronas premotoras (neuronas que actúan sobre motoneuronas) localizadas en áreas del tronco encefálico rodeando a los diferentes núcleos oculomotores. En algunas áreas corticales visuales y en los campos oculares del lóbulo frontal hay neuronas cuya actividad está relacionada con la disparidad de la imagen en las dos retinas o que varía durante los movimientos de convergencia. No está claro cómo las señales de convergencia de estas áreas corticales acceden a las neuronas premotoras del tronco encefálico. También el cerebelo parece participar en los movimientos de convergencia, debido a que las lesiones cerebelares afectan a este tipo de movimiento ocular.

■ CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Las motoneuronas α inervan las fibras musculares esqueléticas extrafusales. Una unidad motora está constituida por una única motoneurona α y todas las fibras musculares con las que establece sinapsis. El tamaño de las unidades motoras varía mucho entre músculos; las unidades motoras pequeñas permiten un control más preciso de la fuerza muscular.
2. El principio de tamaño hace referencia al reclutamiento ordenado de motoneuronas α de acuerdo con su tamaño, desde las más pequeñas a las más

http://booksmedicos.org

grandes. Debido a que las motoneuronas pequeñas conectan con unidades motoras más débiles, la precisión relativa del control motor es similar para las contracciones fuertes y las débiles.

3. Un reflejo es una respuesta motora simple y estereotipada a un estímulo. Un arco reflejo consta de las fibras aferentes, interneuronas y motoneuronas responsables del reflejo.

4. Los husos musculares son receptores sensoriales complejos que se encuentran en el músculo esquelético. Se colocan en paralelo a las fibras musculares normales, y contienen fibras musculares intrafusales de saco nuclear y de cadena nuclear. Al estar en paralelo con el músculo, el huso puede detectar cambios en la longitud del músculo.

5. Las fibras aferentes del grupo Ia forman terminaciones primarias sobre fibras de cadena nuclear, saco1 nuclear y saco2 nuclear, mientras que las fibras del grupo II forman terminaciones secundarias sobre fibras de cadena nuclear y de saco2 nuclear.

6. Las terminaciones primarias muestran respuestas tanto estáticas como dinámicas que indican la longitud del músculo y la frecuencia de cambio de la longitud del músculo. Las terminaciones secundarias sólo muestran respuestas estáticas e indican solamente longitud muscular.

7. Las motoneuronas γ inervan las fibras musculares intrafusales asociadas con los husos musculares. La contracción de las fibras intrafusales no causa directamente cambios significativos en la tensión o longitud del músculo; sin embargo, las motoneuronas γ, al ajustar el nivel de tensión de estas fibras, influyen en la sensibilidad del huso muscular al estiramiento.

8. Los órganos tendinosos de Golgi se localizan en los tendones de los músculos y están, por tanto, colocados en serie con el músculo. Están inervados por fibras aferentes del grupo Ib. Su relación en serie significa que los órganos tendinosos pueden detectar el nivel de fuerza generado por el músculo, ya sea debido a estiramiento pasivo o a contracción activa del músculo.

9. El reflejo de estiramiento fásico (o miotático) consta de: *a*) una vía excitadora monosináptica desde las fibras aferentes del huso muscular del grupo Ia hacia motoneuronas α que inervan a dicho músculo y sus sinergistas, y *b*) una vía inhibidora disináptica hacia las motoneuronas antagonistas.

10. El reflejo miotático inverso es provocado por los órganos tendinosos de Golgi. Las descargas aferentes en fibras del grupo Ib desde un músculo determinado causan la inhibición disináptica de las motoneuronas α que inervan dicho músculo, y excitan motoneuronas α de músculos antagonistas.

11. El reflejo de la flexión se desencadena por descargas en las fibras aferentes que inervan diferentes receptores, incluidos los nociceptores. En este reflejo se excitan las motoneuronas flexoras ipsilaterales mientras que se inhiben las motoneuronas extensoras mediante vías polisinápticas. En el lado contralateral puede producirse el patrón contrario.

12. Las vías descendentes pueden subdividirse en: *a*) un sistema lateral, que finaliza sobre motoneuronas de los músculos de las extremidades y sobre el grupo lateral de interneuronas, y *b*) un sistema medial que finaliza sobre el grupo medial de interneuronas.

13. El sistema lateral incluye el tracto corticoespinal lateral y parte del tracto corticobulbar. Estas vías influyen en las motoneuronas contralaterales que inervan la musculatura de las extremidades, especialmente de los dedos, y los músculos de la parte inferior del rostro y la lengua.

14. El sistema medial incluye los tractos corticoespinal ventral, vestibuloespinales lateral y medial, reticuloespinal y tectoespinal. Estas vías principalmente afectan a la postura, y proporcionan los antecedentes motores para el movimiento de las extremidades y los dedos.

15. La locomoción se inicia por órdenes que hacen relevos a través del centro locomotor del mesencéfalo. Sin embargo, los generadores de patrón central formados por los circuitos de la médula espinal e influidos por las entradas aferentes proporcionan la organización detallada de la actividad locomotora.

16. Los movimientos voluntarios dependen de interacciones entra áreas motoras de la corteza cerebral, el cerebelo y los ganglios basales.

17. Las áreas motoras de la corteza cerebral se organizan como una red distribuida en paralelo, contribuyendo cada una de ellas a las diferentes vías motoras descendentes. Las áreas principalmente implicadas en el movimiento del cuerpo y la cabeza incluyen la corteza motora primaria, el área premotora, la corteza motora suplementaria y las áreas motoras cingulares. Los campos oculares del lóbulo frontal son importantes para el movimiento ocular y ayudan a iniciar las sacudidas voluntarias.

18. Las neuronas corticoespinales individuales descargan antes de que se produzcan las contracciones voluntarias de los músculos con ellas relacionados. Las descargas están clásicamente relacionadas con la fuerza contráctil, más que con la posición de la articulación. Sin embargo, la actividad de una neurona individual puede codificar diferentes parámetros de un movimiento en momentos diferentes relativos a la ejecución de dicho movimiento.

19. La actividad de la población de neuronas de la corteza motora puede emplearse para predecir la dirección de movimientos próximos.

20. El cerebelo influye en la tasa, rango, fuerza y dirección de los movimientos. Además, influye en el tono muscular y en la postura, así como en el movimiento ocular y el equilibrio.

21. El circuito intrínseco del cerebelo es remarcablemente uniforme. Las diferencias en función de diferentes partes del cerebelo surgen como resultado de diferentes orígenes para sus aferentes y destinos para sus eferencias.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

22. Tradicionalmente, el cerebelo se dividió en tres zonas basándose en los tipos de aferencias: vestibulocerebelo, espinocerebelo y corticocerebelo. Aunque estos nombres aún se emplean, actualmente se conoce que la base para los mismos no es estrictamente correcta.

23. Técnicas anatómicas y fisiológicas modernas indican que la corteza cerebelar puede dividirse en decenas de compartimentos longitudinales funcionalmente diferentes.

24. La mayor parte de entradas hacia el cerebelo se produce a través de vías que finalizan como fibras musgosas. Las fibras musgosas excitan a las células granulosas, que, por su parte, pueden provocar potenciales de acción individuales, denominados disparos únicos, en las células de Purkinje.

25. Las proyecciones de la oliva inferior hacia el cerebelo finalizan como fibras trepadoras, y son el único origen para las mismas. Cada célula de Purkinje recibe entradas masivas desde una sola fibra trepadora. Como resultado, cada descarga de la fibra trepadora produce una descarga de alta frecuencia de dos a cuatro potenciales de acción, conocido como disparo complejo, en la célula de Purkinje.

26. Aunque la actividad de disparo complejo es relativamente infrecuente en comparación con la actividad de disparo simple, los disparos complejos están sincronizados de modo preciso entre poblaciones de células de Purkinje, y debido a la convergencia de estas células sobre las neuronas de los núcleos cerebelares, esta sincronización puede permitir que la actividad de disparo complejo afecte de manera significativa a las salidas cerebelares. La sincronización de disparos complejos es el resultado del acoplamiento eléctrico de las neuronas de la oliva inferior mediante uniones *gap*.

27. Los ganglios basales incluyen varios núcleos profundos teleencefálicos (incluyendo al núcleo caudado, putamen y globo pálido). Los ganglios basales interactúan con la corteza cerebral, el núcleo subtalámico, la sustancia negra y el tálamo.

28. La actividad transmitida desde la corteza cerebral a través de los ganglios basales puede bien facilitar o bien inhibir a las neuronas talámicas que se proyectan hacia áreas motoras de la corteza, dependiendo del equilibrio entre las vías directa e indirecta de los ganglios basales. Cuando hay un desequilibrio entre estas dos vías, se producen trastornos hipercinéticos o hipocinéticos.

29. Algunos tipos de movimiento ocular ayudan a estabilizar el mundo visual. Esto es crucial debido a que la agudeza visual se reduce drásticamente cuando el mundo visual se mueve, o se desliza, sobre la retina. Los movimientos vestibulooculares y optocinéticos ayudan a estabilizar el mundo visual sobre la retina compensando el movimiento de la cabeza o del mundo exterior (o ambos). Los movimientos de búsqueda uniforme permiten seguir a un objetivo visual para que éste permanezca en la fóvea.

30. Las sacudidas hacen mover una parte de la escena visual que es de interés hacia la fóvea, el área retiniana de mayor agudeza, para la inspección detallada.

31. Existen áreas y circuitos especializados en el tronco encefálico para el control de los movimientos oculares verticales y horizontales. Estas áreas son utilizadas tanto por la corteza (cuando se ejecutan movimientos oculares voluntarios) como por las entradas sensoriales que inician movimientos oculares reflejos.

http://booksmedicos.org

Funciones superiores del sistema nervioso

Las interacciones entre las diferentes partes de la corteza cerebral, así como entre la corteza cerebral y otras partes del cerebro, son las responsables de muchas de las funciones superiores que caracterizan al ser humano. En este capítulo se exponen los fundamentos neurales de algunas de estas funciones superiores.

CORTEZA CEREBRAL

La corteza cerebral humana ocupa un volumen de aproximadamente 600 cm^3 y presenta una superficie de 2.500 cm^2. La superficie de la corteza muestra un plegamiento importante, con formación de crestas denominadas **circunvoluciones**. Las circunvoluciones están separadas entre sí por zonas deprimidas denominadas **cisuras** o **surcos** (cuando son superficiales) o **fisuras** (cuando son profundas). Este plegamiento incrementa de manera importante la superficie cortical, que puede quedar incluida en el volumen limitado y fijo que existe en el interior del cráneo. Así, la mayor parte de la corteza no es visible en la superficie cerebral debido al plegamiento de esta estructura (fig. 10-1).

La corteza cerebral puede dividirse en los hemisferios izquierdo y derecho, y subdividirse en varios lóbulos (v. fig. 10-1), como los lóbulos **frontal**, **parietal**, **temporal** y **occipital** en cada hemisferio. La denominación de estos lóbulos procede del nombre de los huesos craneales con los que están relacionados. Cada lóbulo frontal está separado de cada lóbulo parietal por la cisura central, al tiempo que se mantiene separado de cada lóbulo temporal por la fisura lateral. Los lóbulos occipital y parietal están separados entre sí (en la superficie interna del hemisferio) por la fisura parietooccipital (v. fig. 10-1). En el interior de la fisura lateral se localiza otro lóbulo cerebral, la **ínsula** (v. fig. 4-7, *A*). El **lóbulo límbico** está constituido por la corteza localizada en la parte medial del hemisferio que limita con el tronco encefálico. Parte del lóbulo límbico, la **formación del hipocampo**, presenta un plegamiento en la **circunvolución parahipocampal** del lóbulo temporal y no se puede observar desde la superficie del cerebro.

La actividad de la corteza cerebral de los dos hemisferios está coordinada por las interconexiones existentes a través de las comisuras cerebrales. La mayor parte de la neocorteza de ambos hemisferios está conectada entre sí a través de una estructura de gran tamaño denominada **cuerpo calloso** (v. fig. 10-1). Diversas partes de los lóbulos temporales se conectan entre ellos a través de la comisura anterior, mientras que la formación del hipocampo de cada hemisferio se comunica con la del hemisferio contralateral a través de la comisura del hipocampo (que se forma entre los fórnix existentes en cada hemisferio a medida que se aproximan la una a la otra en la parte posterior del septo pelúcido y atraviesan la línea media por debajo del cuerpo calloso).

Funciones de los lóbulos de la corteza cerebral

Las funciones específicas de la corteza cerebral se pueden poner en relación con los diferentes lóbulos de los hemisferios cerebrales.

Lóbulo frontal

Una de las funciones principales del **lóbulo frontal** es el comportamiento motor. Como se expone en el capítulo 9, las áreas motoras, premotora, motora de la circunvolución del cuerpo calloso y motora suplementaria, se localizan en el lóbulo frontal, de la misma manera que el campo ocular frontal. Estas áreas son clave para la planificación y ejecución del comportamiento motor. El **área de Broca**, esencial para la producción del habla, se localiza en la circunvolución frontal inferior del hemisferio dominante respecto al lenguaje humano (casi siempre, el hemisferio izquierdo, como se explica más adelante). Por otra parte, la corteza prefrontal localizada en la parte anterior del lóbulo frontal desempeña una función importante en la personalidad y en el comportamiento emocional.

Las lesiones bilaterales de la corteza prefrontal pueden ser debidas a una enfermedad o a una lobotomía frontal por motivos quirúrgicos. Estas lesiones causan déficit de atención, dificultades para la planificación y la resolución de los problemas, y un comportamiento social inapropiado. También reducen el comportamiento agresivo y dan lugar a la desaparición del componente motivacional-afectivo del dolor, a pesar de que se mantiene la sensación dolorosa. Las lobotomías frontales no suelen llevarse a cabo hoy día debido a la existencia de tratamientos farmacológicos adecuados frente a las enfermedades mentales y al dolor crónico.

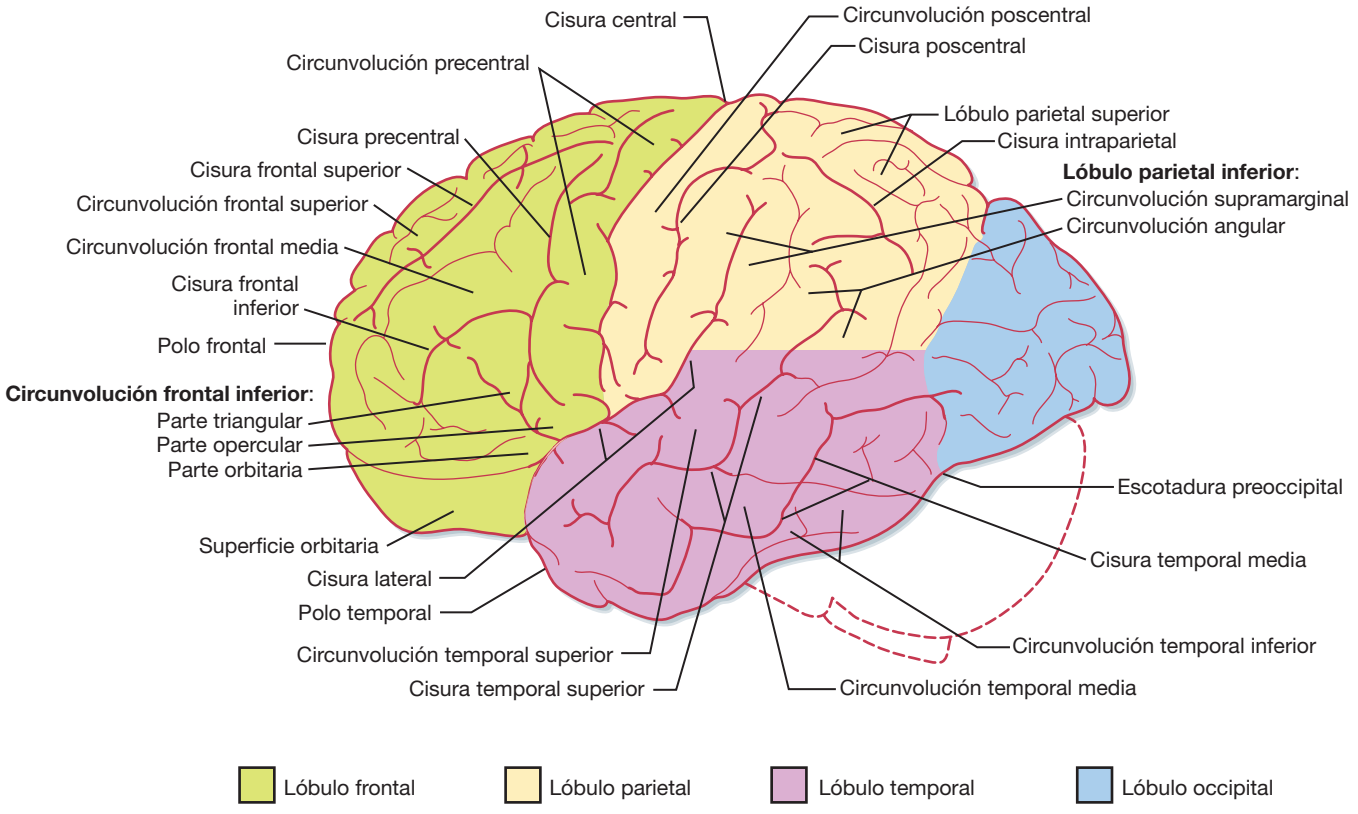
Lóbulo parietal

El **lóbulo parietal** contiene la **corteza somatosensorial** y la **corteza de asociación parietal** adyacente (v. el capítulo 7). Este lóbulo está implicado en el procesamiento y la percepción de la información sensitiva. Las conexiones establecidas con el lóbulo frontal permiten que la información somatosensorial influya sobre la actividad motora voluntaria. La información visual procedente del lóbulo occipital alcanza la corteza de asociación parietal y el lóbulo frontal, donde participa en el control de los movimientos voluntarios. La información somatosensorial también puede ser transferida a los centros del lenguaje (como el área de Wernicke) del hemisferio dominante, como se describe más adelante. El lóbulo parietal del hemisferio no dominante está implicado en la determinación del contexto espacial, según se desprende de los efectos causados por lesiones específicas (v. los capítulos 7 y 9).

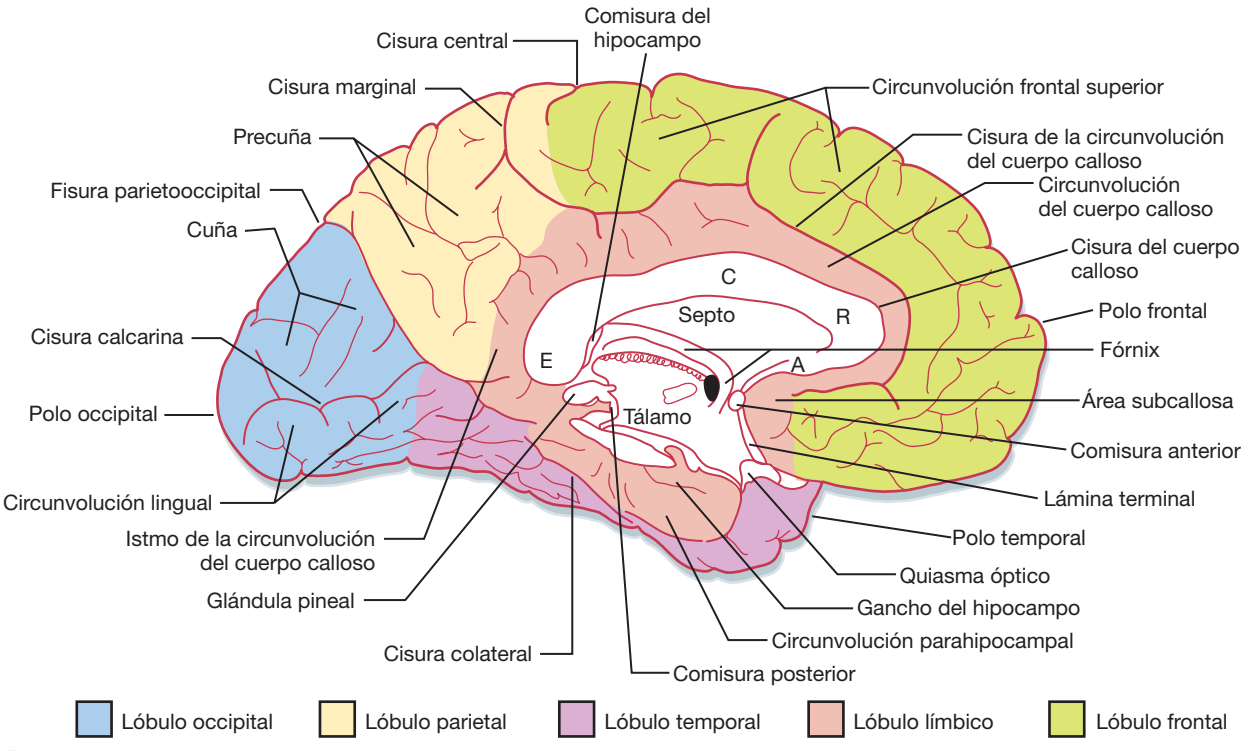
Lóbulo occipital

La función principal del **lóbulo occipital** es la correspondiente al procesamiento y la percepción visuales (v. el capítulo 8). Las conexiones con los campos oculares fronta-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



A



B

● **Figura 10-1.** Proyecciones lateral y medial del hemisferio izquierdo del cerebro humano, con indicación de las estructuras principales y con presentación de los distintos lóbulos en colores diferentes. Las letras A, R, C y E indican, respectivamente, la parte anterior, la rodilla, el cuerpo y el esplenio del cuerpo calloso. (De Haines DE [ed.]. Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications, 3.ª ed. Filadelfia, Churchill Livingstone, 2006.)

http://booksmedicos.org

les influyen en los movimientos oculares, y la proyección que se establece con el tronco encefálico facilita el control de los movimientos oculares de convergencia, de constricción pupilar y de acomodación, y todos ellos tienen lugar cuando los ojos se ajustan para la visión cercana.

Lóbulo temporal

El **lóbulo temporal** desempeña muchas funciones diferentes. Una de estas funciones es la audición, que depende del procesamiento y la percepción de la información relacionada con los sonidos (v. el capítulo 8). Otra función es el procesamiento de la información vestibular. En el lóbulo temporal se han descubierto varias áreas visuales, por lo que este lóbulo también está implicado en el procesamiento visual de nivel alto (v. el capítulo 8). Por ejemplo, la corteza infratemporal (localizada en la superficie inferior) está implicada en el reconocimiento de las caras. Por otra parte, el circuito de Meyer (que forma parte de la vía óptica) pasa a través del lóbulo temporal. Por tanto, las lesiones del lóbulo temporal pueden dar lugar a alteraciones de la visión en parte de los campos visuales. De la misma forma, parte del área de Wernicke (que desempeña una función esencial en la comprensión del lenguaje) se localiza en la región posterior del lóbulo temporal.

El lóbulo temporal medial pertenece al sistema límbico, que participa en el comportamiento emocional y regula el sistema nervioso autónomo (v. el capítulo 11). La formación del hipocampo está implicada en el aprendizaje y la memoria (véase más adelante).

Capas y subdivisiones de la neocorteza

La corteza cerebral puede subdividirse, desde un punto de vista filogenético, en la **arquicorteza**, la **paleocorteza** y la **neocorteza**. En el ser humano, el 90% de la corteza corresponde a neocorteza.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las funciones de los diferentes lóbulos de la corteza cerebral han sido definidas a partir de los efectos de las lesiones causadas por las enfermedades o las intervenciones quirúrgicas realizadas para el tratamiento de pacientes, y también a partir de experimentos efectuados en animales. Otra estrategia ha sido el análisis de las manifestaciones físicas de las **convulsiones epilépticas**, que se correlacionan con las localizaciones cerebrales que originan las propias convulsiones **(focos epilépticos)**. Por ejemplo, los focos epilépticos localizados en la corteza motora causan movimientos en el lado contralateral; los movimientos precisos están en relación con la localización somatotópica del foco epiléptico. Las convulsiones que se originan en la corteza somatosensorial dan lugar a un **aura epiléptica** en la que el paciente experimenta una sensación concreta. De la misma forma, las convulsiones que se inician en la corteza visual causan un aura visual (destellos, colores), mientras que las que se inician en la corteza auditiva dan lugar a un aura auditiva (zumbidos, ruidos), y las que se inician en la corteza vestibular inducen una sensación de vértigo o de desequilibrio. Las convulsiones que se originan en las áreas de asociación del lóbulo temporal van acompañadas de comportamientos complejos; además, cuando está afectada la corteza olfatoria aparece un aura de mal olor **(crisis uncinada)**.

Las diferentes subdivisiones filogenéticas de la corteza cerebral se pueden reconocer en función de su patrón de capas. La neocorteza se caracteriza en términos generales por poseer seis capas corticales (fig. 10-2). Por el contrario, la arquicorteza solamente posee tres capas, y la paleocorteza, cuatro a cinco capas.

Tipos de neuronas en la neocorteza

En la neocorteza se han descrito diversos tipos de neuronas (v. fig. 10-2). Las **neuronas piramidales** constituyen el tipo celular más abundante, y representan aproximadamente el 75% de las neuronas neocorticales. Las **neuronas estrelladas** y otros tipos diversos de neuronas no piramidales representan el resto. Las neuronas piramidales poseen un cuerpo celular triangular y de gran tamaño, una dendrita apical larga y dirigida hacia la superficie cortical, y varias dendritas basales. El axón se origina en la parte del cuerpo celular opuesta a la dendrita apical, y en el caso de las neuronas piramidales de tamaño grande se proyecta hacia la sustancia blanca subcortical. El axón puede originar ramas colaterales a medida que desciende a través de la corteza. Las neuronas piramidales utilizan como neurotransmisor un aminoácido excitador (glutamato o aspartato). Las neuronas estrelladas, denominadas a menudo **neuronas granulares**, son interneuronas. Poseen un cuerpo celular pequeño y numerosas dendritas ramificadas, aunque muchas de ellas poseen una dendrita apical y, por tanto, tienen un aspecto relativamente parecido al de las neuronas piramidales. Algunas son interneuronas excitadoras; estas células son abundantes en la capa IV de la corteza (véase más adelante). Sus acciones permanecen en la misma región cortical y, a menudo, ascienden hacia las capas supragranulares. Otras células estrelladas son las interneuronas inhibidoras que utilizan como neurotransmisor el ácido γ-aminobutírico (GABA).

Citoarquitectura de las capas corticales

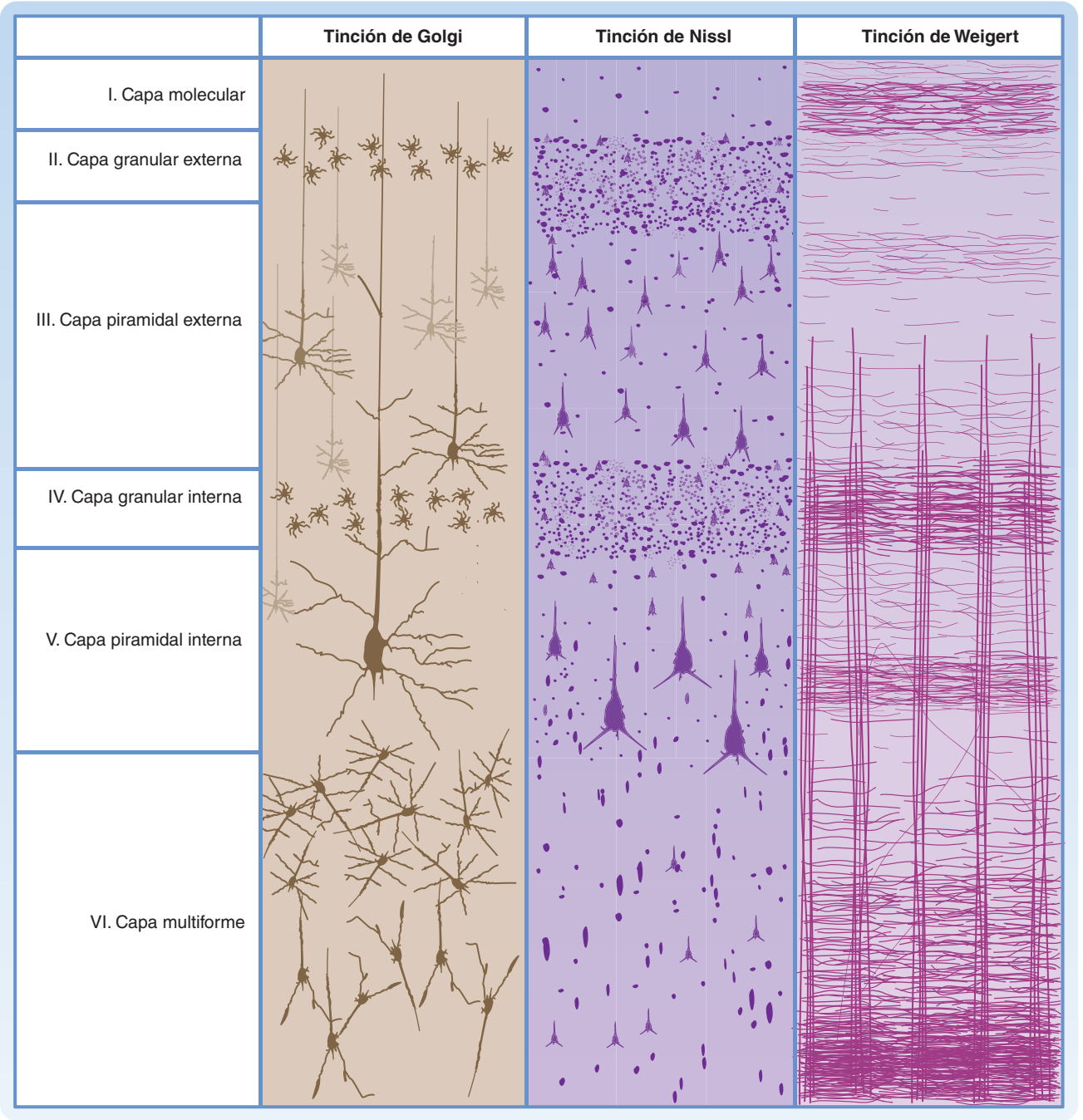
Cada una de las seis capas de la neocorteza posee un contenido celular característico (v. fig. 10-2). La capa I (capa molecular) tiene pocos cuerpos celulares neuronales y, en vez de ello, contiene principalmente terminaciones axonales y sinapsis en las dendritas. La capa II (capa granular externa) contiene principalmente neuronas estrelladas. La capa III (capa piramidal externa) está constituida principalmente por neuronas piramidales pequeñas. La capa IV (capa granular interna) contiene básicamente neuronas estrelladas, incluyendo las de tipo excitador. La capa V (capa piramidal interna) está formada en su mayor parte por neuronas piramidales grandes que son la fuente principal de las eferentes corticales hacia la mayor parte de las regiones subcorticales. La capa VI (capa multiforme) contiene neuronas piramidales y fusiformes, así como otros tipos celulares. Esta capa también es un elemento importante de origen de eferentes corticales que alcanzan los núcleos talámicos.

Fibras aferentes y eferentes corticales

Las fibras aferentes talamocorticales procedentes de los núcleos talámicos que emiten proyecciones corticales específicas (cartografía topográfica) finalizan principalmente en las capas III, IV y VI. Las neuronas correspondientes a otros núcleos talámicos (especialmente los que reciben aferencias de la formación reticular) se proyectan de manera difusa y finalizan en las capas I y VI.

Hay varios núcleos extratalámicos que muestran proyecciones difusas (incluyendo el núcleo basal de Meynert, el locus cerúleo y el núcleo del rafe dorsal) que se dirigen

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 10-2.** Una zona pequeña de la neocorteza teñida con tres métodos diferentes. La tinción de Nissl (*centro*) muestra los cuerpos celulares de todas las neuronas y revela la forma con la que los diferentes tipos neuronales se distribuyen en las seis capas. La tinción de Golgi (*izquierda*) muestra únicamente una parte de la población neuronal, pero revela los detalles de sus dendritas. La tinción de Weigert para la demostración de la mielina (*derecha*) muestra los haces verticales de axones que entran y salen de la corteza, así como los axones horizontales que conectan entre sí las neuronas de cada capa. (De Brodmann K. Vergleichende Lokalisation lehre der Grosshirnrinde in ihren prinzipien Dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig, Alemania, JA Barth, 1909.)

hacia todas las capas corticales. Estas proyecciones, junto con las que van desde el tálamo hasta las capas I y VI, modulan de manera global la actividad cortical, quizás de manera coordinada con las modificaciones en el estado de consciencia (p. ej., el sueño o el despertar).

Los axones eferentes corticales se originan a partir de las neuronas piramidales. Las neuronas piramidales de las capas II y III se proyectan hacia otras áreas corticales ipsolaterales o contralaterales, a través del cuerpo calloso. Las neuronas piramidales de la capa V se proyectan en numerosas vías descendentes, y establecen sinapsis en la médula espinal, el tronco encefálico, el estriado y el tálamo. Las neuronas piramidales de la capa VI forman las proyecciones corticotalámicas que alcanzan los núcleos talámicos que muestran proyecciones corticales específicas. Es probable que las interconexiones talamocorticales y corticotalámicas recíprocas realicen una contribución importante al electroencefalograma (EEG) (véase más adelante).

http://booksmedicos.org

Variaciones regionales en la estructura neocortical

Es posible reconocer varias subdivisiones de la neocorteza en función de las diferencias en la citoarquitectura. La mayor parte de la corteza está constituida por seis capas claramente distinguibles. Las áreas primaria y premotora se denominan en ocasiones **corteza agranular**. Sin embargo, esta denominación es errónea debido a que todas las áreas corticales, incluyendo las áreas motoras citadas, poseen porcentajes similares de neuronas piramidales y no piramidales (alrededor del 75 y el 25%, respectivamente). Sin embargo, en las áreas motoras frontales los cuerpos celulares de las neuronas no piramidales no se agrupan constituyendo capas «granulares» bien diferenciadas. Además, las interneuronas inhibidoras locales desempeñan una función importante en la organización somatotópica de la corteza motora primaria (v. el capítulo 9).

De hecho, la corteza motora primaria se caracteriza por la presencia de las neuronas piramidales de tamaño mayor existentes en la corteza, denominadas **neuronas de Betz**. Estas grandes neuronas poseen axones que contribuyen a los tractos corticoespinales, y un cuerpo celular de tamaño muy grande (diámetro superior a 150 µm) que es necesario para el mantenimiento metabólico de un axón de tanta envergadura. (La mayoría de los axones corticoespinales procede de las neuronas piramidales, debido a que los axones de las neuronas de Betz representan menos del 5% de todos los axones corticoespinales.)

Otro tipo de corteza posee una capa IV muy prominente, y se denomina **corteza granular**. Como se observa en la capa IV de la figura 10-2, en esta corteza predominan las neuronas estrelladas, y está especializada en el procesamiento de los estímulos aferentes. Por tanto, este tipo de corteza se observa en las áreas sensoriales primarias de recepción: la corteza somatosensorial (SS), la corteza auditiva primaria y la corteza visual primaria (estriada). La corteza estriada recibe esta denominación debido a que posee una banda horizontal especialmente prominente de axones en la capa IV, denominada **estría de Gennari**.

La mayoría de las demás regiones de la corteza muestran variaciones menos llamativas y, a menudo, parecen mostrar una graduación desde un tipo de morfología de capas hasta el siguiente, si se compara con las áreas corticales adyacentes. En función de un análisis citoarquitectónico detallado, Brodmann clasificó la corteza en 52 áreas bien definidas (fig. 10-3). Entre las más citadas están las **áreas 3**, **1** y **2 de Brodmann** (la corteza SS de la circunvolución poscentral); el **área 4** (la corteza motora primaria de la circunvolución precentral); el **área 6** (la corteza premotora y la corteza motora suplementaria); las **áreas 41** y **42** (la corteza auditiva primaria localizada en la circunvolución temporal superior), y el **área 17** (la corteza visual primaria localizada principalmente en la superficie medial del lóbulo occipital). En estudios detallados, se ha confirmado que las áreas de Brodmann son realmente diferentes entre ellas tanto en lo que se refiere a sus interconexiones como en lo relativo a sus funciones, aunque en estudios más recientes se ha demostrado que presentan cierta plasticidad respecto a su tamaño y a su organización interna (véase más adelante).

Arquicorteza y paleocorteza

Aproximadamente el 10% de la corteza cerebral humana es arquicorteza y paleocorteza. La arquicorteza posee una estructura en tres capas, mientras que la paleocorteza posee de cuatro a cinco capas. La paleocorteza se localiza en el límite entre la arquicorteza y la neocorteza.

Formación del hipocampo

En el ser humano, la formación del hipocampo forma parte de la arquicorteza. Presenta un plegamiento en el lóbulo temporal, y solamente se puede visualizar tras la disección del cerebro. La formación del hipocampo está constituida por varias partes, incluyendo el hipocampo (asta de Ammon), la circunvolución dentada y el subículo. Estas estructuras aparecen bien definidas en los cortes transversales realizados a través de la formación del hipocampo (fig. 10-4).

El hipocampo posee tres capas: capa molecular, capa de neuronas piramidales y capa polimorfa, que tiene similitud con las capas I, V y VI de la neocorteza. El plegamiento del hipocampo hace que muestre un aspecto invertido debido a que la sustancia blanca queda situada en la superficie del ventrículo lateral (v. fig. 10-4). La sustancia blanca que cubre el hipocampo se denomina **álveo**, y contiene axones aferentes y eferentes procedentes del hipocampo. Los axones del álveo discurren formando un haz de axones que se denomina **fimbria** y que se continúa con el fórnix.

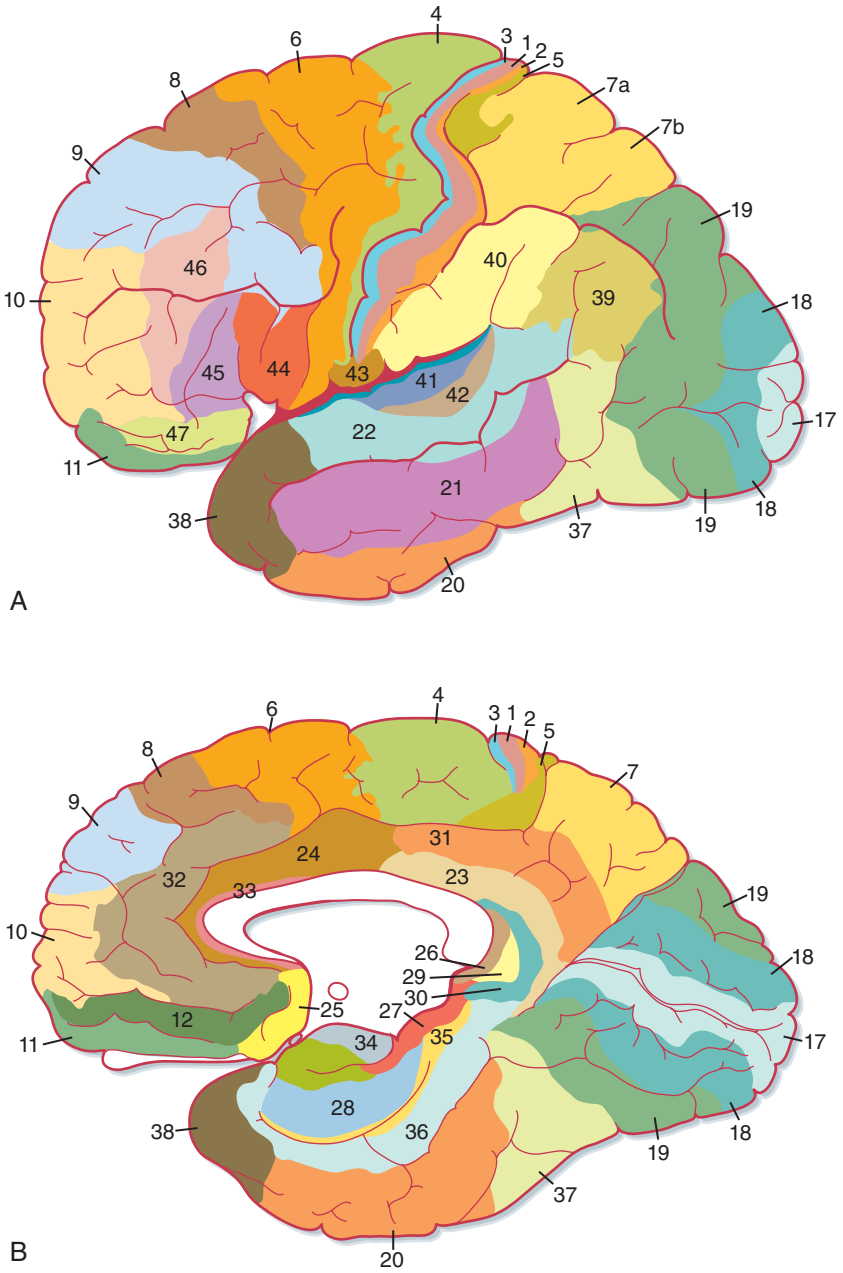
La formación del hipocampo recibe su aferencia neural principal desde la corteza entorrinal de la circunvolución parahipocampal. Un aspecto importante es que, en términos generales, se establecen conexiones recíprocas entre las neuronas piramidales del hipocampo y: *a)* los núcleos del septo pelúcido y el cuerpo mamilar a través del fórnix, y *b)* la formación del hipocampo contralateral a través del fórnix y de la comisura del hipocampo. El hipocampo es un componente importante del circuito de Papez (v. el capítulo 11).

FUNCIONES SUPERIORES DEL SISTEMA NERVIOSO

Electroencefalograma

El **EEG** es un registro de la actividad eléctrica neuronal correspondiente a la corteza cerebral, y se obtiene mediante una serie de electrodos colocados en el cráneo. En el **electrocorticograma** la actividad eléctrica de la corteza se registra a través de electrodos situados en la superficie cerebral. Ambos tipos de electrodos se denominan de **potencial de campo**, debido a que detectan el campo eléctrico generado por grupos grandes de neuronas relativamente alejadas. Las ondas del EEG proceden de los potenciales sinápticos excitadores e inhibidores que tienen lugar en las neuronas corticales a consecuencia de los estímulos talamocorticales y de otro tipo, y que son producidos principalmente por corrientes extracelulares que fluyen verticalmente a través de la corteza durante la generación de potenciales sinápticos en las neuronas piramidales. Los potenciales registrados en el EEG son relativamente importantes (alrededor de 100 µV), y reflejan la actividad de muchas neuronas piramidales que se disponen con sus dendritas corticales alineadas en paralelo constituyendo una banda dipolo. Uno de los polos de esta banda se orienta hacia la superficie cortical y el otro hacia la sustancia blanca subcortical. Hay que tener en cuenta que el signo de una onda EEG no indica por sí mismo si las neuronas piramidales están en situación de excitación o de inhibición. Por ejemplo, en la superficie del cráneo (o de la corteza cerebral) se puede generar un potencial EEG negativo tanto

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 10-3.** Áreas de Brodmann en la corteza cerebral humana. (Redibujado de Crosby EC y cols. Correlative Anatomy of the Nervous System. Nueva York, Macmillan, 1962.)

por la excitación de las dendritas apicales como por la inhibición en la proximidad del cuerpo neuronal. Por el contrario, un potencial EEG positivo puede ser debido a la inhibición de las dendritas apicales o a la excitación en la proximidad del cuerpo neuronal. A pesar de que una onda EEG breve se denomina en ocasiones **pico**, este término no se refiere a los potenciales de acción debido a que las corrientes extracelulares asociadas con los potenciales de acción son demasiado pequeñas, rápidas y asincrónicas como para ser registradas por los electrodos del EEG.

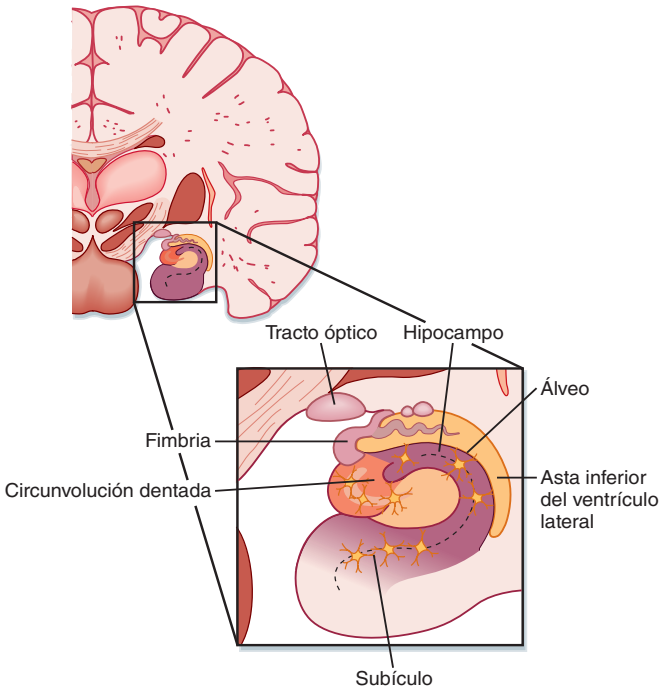
En los estudios que se realizan sobre personas, el EEG se registra a partir de un esquema de localizaciones estándar de los electrodos. Por tanto, los EEG pueden registrarse en aproximadamente las mismas localizaciones y en momentos diferentes en una misma persona, o bien en localizaciones análogas en personas distintas. El EEG es una herramienta diagnóstica importante en neurología clínica, y es especialmente útil en los pacientes con epilepsia.

El EEG normal está constituido por ondas de frecuencias distintas. Las frecuencias dominantes dependen de varios factores, incluyendo el estado de vigilia, la edad de la persona, la localización de los electrodos de registro y la presencia o ausencia de fármacos o de enfermedades. Cuando un adulto sano permanece despierto y relajado, con los ojos cerrados, las frecuencias dominantes en el EEG registradas en los lóbulos parietal y occipital tienen una frecuencia de aproximadamente 8 a 13 Hz, y representan el **ritmo alfa**. Si a esta persona se le pide que abra los ojos, el EEG es algo menos sincronizado y las frecuencias dominantes se incrementan hasta 13-30 Hz, en lo que se denomina **ritmo beta**. Los **ritmos delta** (0,5 a 4 Hz) y **teta** (4 a 7 Hz) se observan durante el sueño (véase más adelante) (fig. 10-5).

Potenciales evocados

La modificación del EEG denominada **potencial evocado cortical** puede ser inducida por un estímulo. El potencial

http://booksmedicos.org



● **Figura 10-4.** La formación del hipocampo se localiza en la parte medial del lóbulo temporal, y muestra protrusión en el asta inferior del ventrículo lateral. Sus componentes principales son el hipocampo, la circunvolución dentada y el subículo, todos los cuales están constituidos por una arquicorteza de tres capas. La fimbria es la vía eferente principal desde la región del hipocampo hasta el cuerpo mamilar y los núcleos del septo.

evocado cortical se registra mejor en la parte del cráneo localizada sobre la superficie cortical activada. Por ejemplo, un estímulo visual da lugar a un potencial evocado que puede ser registrado mejor sobre el hueso occipital, mientras que un potencial evocado somatosensorial se registra de manera más eficaz en la proximidad de la unión entre los huesos frontal y parietal. Los potenciales evocados reflejan la actividad de un elevado número de neuronas corticales, y también pueden reflejar la actividad de las estructuras subcorticales.

Los potenciales evocados tienen una intensidad pequeña en comparación con el tamaño de las ondas del EEG. Sin embargo, su tamaño aparente se puede incrementar a través de un proceso denominado **promediado de la señal**. En este proceso, se repite la estimulación y se registran los EEG durante cada ensayo. En cada repetición del estímulo el potencial evocado aparece a un intervalo fijo tras el propio estímulo. Sin embargo, el EEG subyacente puede presentar una desviación positiva o negativa en los diferentes ensayos a lo largo del tiempo de aparición del potencial evocado. Mediante el promediado de la señal, se realiza una valoración promedio de los potenciales evocados. La asociación temporal aleatoria de las ondas EEG con el estímulo da lugar a su anulación, mientras tiene lugar la sumación de los potenciales evocados.

Ciclo sueño-vigilia

El sueño y la vigilia son dos de las funciones principales del organismo que muestran una periodicidad **circadiana** (aproximadamente, de un día). El ciclo sueño-vigilia presenta una periodicidad endógena de aproximadamente 25 horas, pero habitualmente está incorporado en el ciclo día-noche. No obstante, esta incorporación puede alterarse cuando la persona queda aislada del ambiente o cuando pasa de una zona horaria a otra (*jet lag*).

Las modificaciones características en el EEG se pueden correlacionar con los cambios en el comportamiento durante el ciclo sueño-vigilia. La actividad de las **ondas beta** es predominante en las personas despiertas. Se dice que el EEG presenta **desincronización**, con una actividad de frecuencia elevada y voltaje bajo. En las personas relajadas y que mantienen los ojos cerrados, el EEG muestra un predominio de **ondas alfa** (v. fig. 10-5). Cuando una persona se duerme pasa secuencialmente a través de las cuatro fases del **sueño con ondas lentas** (fases 1 a 4) a lo largo de un período de 30 a 45 minutos (v. fig. 10-5). En la fase 1, las ondas alfa están entremezcladas con ondas de frecuencia baja (3-7 Hz) denominadas **ondas teta**. En la fase 2, el EEG presenta una lentitud aún mayor, pero la actividad de las ondas lentas está interrumpida por los **husos del sueño**, que son ráfagas de actividad con una frecuencia de 12 a 14 Hz, y por **complejos K** de gran tamaño (potenciales grandes y lentos). El sueño de la fase 3 está relacionado con las **ondas delta**, que aparecen con frecuencias de 0,5 a 2 Hz, y también con husos del sueño ocasionales. La fase 4 se caracteriza por la aparición de ondas delta.

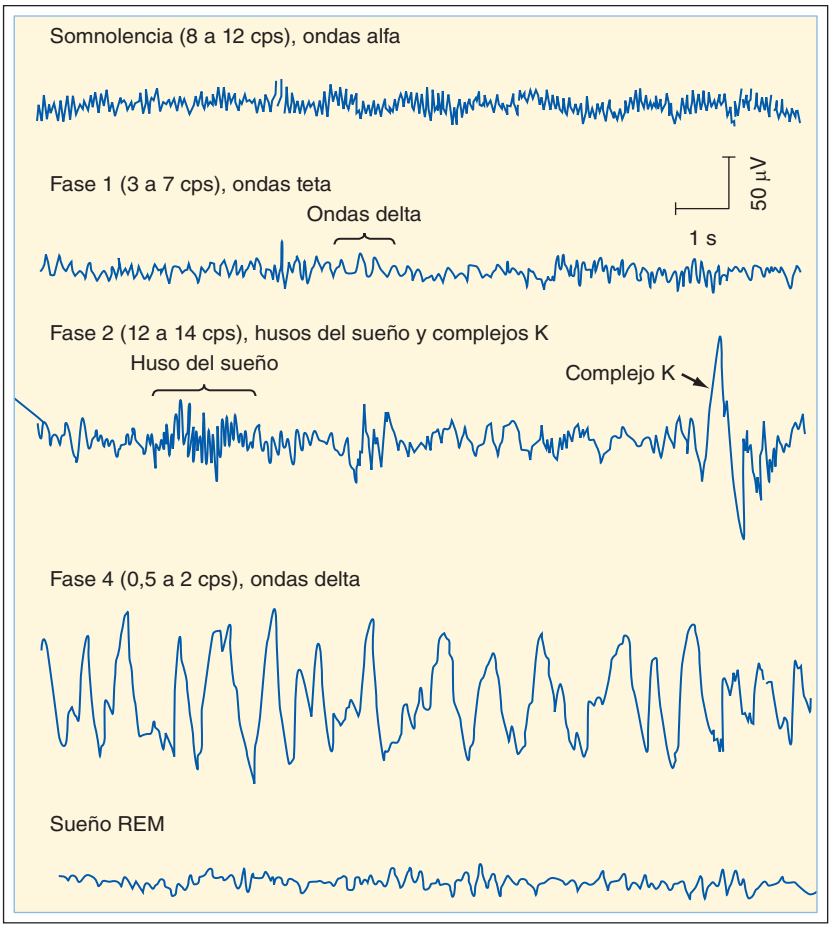
Durante el sueño con ondas lentas, los músculos del cuerpo se relajan, pero la postura se ajusta de manera intermitente. Disminuyen la frecuencia cardíaca y la presión arterial, y se incrementa la motilidad gastrointestinal. La facilidad con la que una persona puede ser despertada disminuye progresivamente a medida que pasa a través de estas fases del sueño. Cuando la persona se despierta, recorre las fases del sueño en orden inverso.

Aproximadamente, cada 90 minutos el sueño con ondas lentas se transforma en una forma distinta de sueño denominada sueño con **movimientos oculares rápidos (REM)**. En el sueño REM, el EEG vuelve a presentar desincronización. La actividad rápida y de voltaje bajo del sueño REM es similar a la que se observa en el EEG de una persona despierta (v. fig. 10-5, *gráfica inferior*). La similitud del EEG con la del individuo despierto y las dificultades para despertar a la persona han hecho que este tipo de sueño se denomine **sueño paradójico**. Se pierde de manera completa el tono muscular, pero algunos músculos presentan contracciones fásicas, principalmente los músculos oculares. Los movimientos oculares rápidos resultantes constituyen el fundamento de la denominación de este tipo de sueño. También se producen muchas modificaciones correspondientes al siste-

APLICACIÓN CLÍNICA

Los potenciales evocados se utilizan clínicamente para evaluar la integridad de una vía sensorial, por lo menos hasta el nivel del área receptora sensorial primaria. Estos potenciales pueden ser registrados en personas que permanecen en coma, y también en lactantes demasiado pequeños como para que sea posible una evaluación sensorial. Las partes iniciales del potencial evocado auditivo reflejan realmente la actividad en el tronco encefálico; por tanto, estos potenciales evocados pueden utilizarse para evaluar la función de las estructuras del tronco encefálico.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 10-5.** Un EEG realizado durante la somnolencia y las fases 1, 2 y 4 del sueño con ondas lentas (sueño no REM [sin movimientos oculares rápidos]) y el sueño REM. (Modificado de Shepherd GM. Neurobiology. Londres, Oxford University Press, 1983.)

APLICACIÓN CLÍNICA

El objetivo del sueño todavía no ha sido definido. Sin embargo, debe tener un gran valor si se tiene en cuenta que una parte importante de la vida de una persona transcurre en situación de sueño, y que la falta de sueño puede causar problemas de salud importantes. Entre los trastornos médicos más notables del ciclo sueño-vigilia se hallan el **insomnio**, la **enuresis nocturna**, el **sonambulismo**, la **apnea del sueño** y la **narcolepsia**.

ma nervioso autónomo. Se pierde la regulación de la temperatura y se produce miosis. Durante este tipo de sueño también puede tener lugar la erección del pene. Además, se observan modificaciones intermitentes en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la respiración. Cada noche tienen lugar varios episodios de sueño REM. A pesar de que es difícil despertar a una persona que permanece en el sueño REM, es frecuente el despertar interno. La mayor parte de los sueños tiene lugar durante el sueño REM.

La proporción entre el sueño con ondas lentas (no REM) y el sueño REM varía con la edad. Los recién nacidos pasan aproximadamente la mitad de su tiempo de sueño en sueño REM, mientras que los ancianos muestran una cantidad menor de sueño REM. Entre el 20 y el 25% del sueño de los adultos jóvenes corresponde a sueño REM.

El mecanismo del sueño no ha sido determinado con precisión. La estimulación de la formación reticular del tronco encefálico en una zona de gran tamaño, denominada **sistema activador reticular**, da lugar al despertar y a una actividad en el EEG rápida y de voltaje bajo. Anteriormente, se consideraba que el sueño se debía a la disminución del nivel de actividad del sistema activador reticular. Sin embargo, hay datos abundantes (incluyendo la observación de que la anestesia de la parte inferior del tronco encefálico induce el despertar y de que la estimulación del bulbo raquídeo en la proximidad del núcleo del tracto solitario puede inducir sueño) que indican que el sueño es un proceso activo. Diversos investigadores han intentado relacionar los mecanismos del sueño con las redes del tronco encefálico que utilizan neurotransmisores concretos, como serotonina, noradrenalina y acetilcolina, debido a que las modificaciones en las concentraciones de sus transmisores en el cerebro pueden influir en el ciclo sueño-vigilia. Sin embargo, aún no se ha ofrecido una explicación neuroquímica detallada de los mecanismos neurales del sueño.

El origen de la periodicidad circadiana cerebral parece estar en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Este núcleo recibe proyecciones de la retina, y sus neuronas parecen constituir un reloj biológico que se adapta al ciclo de luz-oscuridad. La destrucción del núcleo supraquiasmático altera diversos ritmos biológicos, como el ciclo sueño-vigilia.

Dominancia cerebral y lenguaje

En la mayoría de las personas, el **hemisferio dominante** respecto al lenguaje es el izquierdo. Esta dominancia ha

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

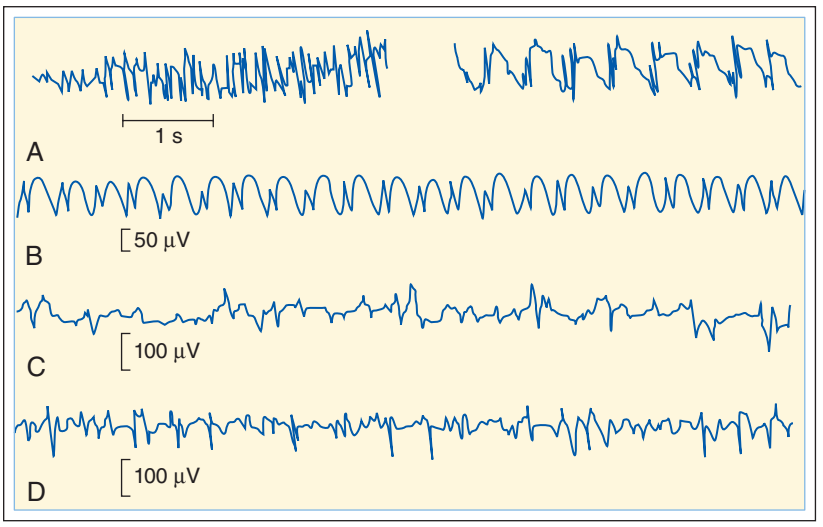
El EEG presenta alteraciones en diversas circunstancias patológicas. Por ejemplo, durante el coma, el EEG muestra una actividad delta predominante. La **muerte cerebral** se define a través de un EEG plano de manera sostenida.

La **epilepsia** da lugar con frecuencia a alteraciones del EEG. Hay varias formas de epilepsia, y en la figura 10-6 se muestran varios ejemplos de patrones de EEG en algunos tipos de epilepsia. Las convulsiones epilépticas pueden ser parciales o generalizadas.

Una forma de convulsiones parciales se origina en la corteza motora y da lugar a contracciones localizadas de los músculos contralaterales. Después, estas contracciones pueden propagarse a otros músculos, y esta propagación sigue la secuencia somatotópica de la corteza motora (v. el capítulo 9). Esta progresión estereotípica se denomina **marcha jacksoniana**. Las convulsiones parciales complejas (que pueden aparecer en la **epilepsia psicomotora**) se originan en las estructuras límbicas del lóbulo temporal, y dan lugar a ideas delirantes y a una actividad motora semideliberada. Los electrodos del cuero cabelludo pueden revelar picos EEG durante las convulsiones focales y entre las mismas (v. fig. 10-6, *C* y *D*).

Las convulsiones generalizadas afectan a zonas amplias del cerebro y dan lugar a la pérdida del conocimiento. Dos tipos importantes de convulsiones son las **crisis de ausencia** y las **convulsiones generalizadas**. En las crisis de ausencia, el paciente pierde transitoriamente el conocimiento y en el EEG se observa una **actividad con picos y ondas** (v. fig. 10-6, *B*). En las convulsiones generalizadas, la consciencia se pierde durante un período de tiempo mayor y el paciente puede caer al suelo si estaba de pie cuando se inició la convulsión. La convulsión comienza con un incremento generalizado del tono muscular (**fase tónica**) y se continúa con una serie de sacudidas musculares (**fase clónica**). El paciente puede presentar emisión de orina y heces. En el EEG se observa una actividad convulsiva ampliamente distribuida (v. fig. 10-6, *A*).

Los picos EEG que aparecen entre las convulsiones manifiestas se denominan **picos intericticales**. Es posible estudiar episodios similares experimentalmente. Estos picos se deben a despolarizaciones súbitas y de larga duración, denominadas **cambios de despolarización**, que desencadenan potenciales de acción repetitivos en las neuronas corticales. Los cambios de despolarización pueden reflejar modificaciones diversas en los focos epilépticos, como los potenciales de acción en las dendritas mediados por el Ca^{++} regenerativo en las neuronas corticales y la disminución de las interacciones de inhibición en los circuitos corticales. Los potenciales de campo eléctrico y la liberación de K^+ y de aminoácidos excitadores por parte de las neuronas interactivas también pueden contribuir al incremento de la excitabilidad cortical.



● **Figura 10-6.** Alteraciones EEG en varias formas de epilepsia. **A**, EEG durante las fases tónica (*izquierda*) y clónica (*derecha*) de una convulsión generalizada. **B**, Componentes de picos y ondas en una crisis de ausencia. **C**, EEG en la epilepsia del lóbulo temporal. **D**, Una convulsión focal. (Redibujado de Eyzaguirre C, Fidone SJ. Physiology of the Nervous System, 2.ª ed. St Louis, Mosby, 1975.)

sido demostrada a través de: *a*) los efectos de las lesiones en el hemisferio izquierdo, que pueden dar lugar a déficit en la función del lenguaje (**afasia**), y *b*) la afasia transitoria (incapacidad para hablar o escribir) que tiene lugar cuando se inyecta un anestésico de acción rápida en la arteria carótida izquierda. Las lesiones del hemisferio derecho y la inyección de un anestésico en la arteria carótida derecha no suelen alterar de manera sustancial el lenguaje. Por ejemplo, el hecho de que una persona sea zurda refleja el predominio sensitivo motor del hemisferio derecho, pero en la mayoría de las personas zurdas el hemisferio dominante respecto al lenguaje sigue siendo el izquierdo. Las diferencias en el tamaño de una zona denominada **plano temporal**, que se localiza en el suelo de la fisura lateral, se correlacionan con la dominancia en lo relativo al lenguaje. El plano temporal izquierdo suele tener un tamaño mayor que el derecho.

En el hemisferio izquierdo hay varias áreas implicadas en el lenguaje. El **área de Wernicke** es una zona de gran tamaño localizada en la parte posterior de la circunvolución temporal superior, por detrás de la corteza auditiva. Otra área importante para el lenguaje es el **área de Broca**, localizada en la parte posterior de la circunvolución frontal inferior, en la proximidad de la representación de la cara en la corteza motora. La lesión del área de Wernicke da lugar a una **afasia receptiva**, en la que el paciente tiene dificultades para comprender los lenguajes hablado y escrito; sin embargo, su habla es fluida, aunque carente de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

significado. Por el contrario, la lesión del área de Broca da lugar a una **afasia expresiva**. Los pacientes con afasia expresiva tienen dificultades para hablar y escribir, aunque pueden comprender relativamente bien el lenguaje.

Un paciente con afasia receptiva puede no presentar ninguna alteración auditiva o visual, mientras que un paciente con afasia expresiva puede presentar un control motor normal de los músculos responsables del habla o la escritura. Por tanto, la afasia no depende de un déficit sensitivo ni motor, sino que más bien es la incapacidad para traducir en conceptos la información sensorial codificada por el lenguaje, y viceversa. Por tanto, los términos «afasia motora» y «afasia sensitiva» son engañosos. No obstante, las lesiones en el hemisferio dominante pueden tener el tamaño suficiente como para dar lugar a formas mixtas de afasia, y también a alteraciones sensitivas o a la parálisis de algunos de los músculos utilizados para expresar el lenguaje. Por ejemplo, una lesión en la porción de representación de la cara correspondiente a la corteza motora daría lugar a una incapacidad para la coordinación del aparato motor necesario para el habla (cuerdas vocales, lengua, labios) y, en consecuencia, a un habla ininteligible debido a disartria, que constituye un defecto mecánico. Sin embargo, esta persona podría ser capaz de escribir si la corteza motora correspondiente al miembro superior no estuviera afectada.

Transferencia interhemisférica

Los dos hemisferios cerebrales pueden actuar de manera relativamente independiente, como ocurre con la función del lenguaje. Sin embargo, la información debe ser transferida entre los hemisferios para coordinar la actividad en los dos lados del cuerpo. En otras palabras, cada hemisferio debe saber lo que hace el hemisferio contralateral. Gran parte de la información transferida entre ambos hemisferios se transmite a través del cuerpo calloso, aunque otra parte lo hace a través de otras comisuras (p. ej., la comisura anterior o la comisura del hipocampo).

En la figura 10-7, *A*, se ilustra un experimento que demuestra la importancia del cuerpo calloso en la transferencia interhemisférica de la información. Un animal con el quiasma óptico y el cuerpo calloso intactos aprende una tarea de discriminación visual mientras mantiene cerrado el ojo izquierdo (v. fig. 10-7, *A*). La información se transmite a ambos hemisferios a través de las conexiones bilaterales establecidas por el quiasma óptico, a través del cuerpo calloso o a través de ambos. Cuando se evalúa al animal con el ojo izquierdo abierto y el ojo derecho cerrado (v. fig. 10-7, *A*, *centro*), éste puede realizar todavía la tarea debido a que la tarea ha sido aprendida por ambos hemisferios. Si se realiza una sección del quiasma óptico antes del entrenamiento del animal, el resultado es el mismo (v. fig. 10-7, *B*). La información se transfiere presumiblemente entre ambos hemisferios a través del cuerpo calloso. Este hallazgo se puede confirmar mediante la sección del quiasma óptico y del cuerpo calloso antes del entrenamiento del animal (v. fig. 10-7, *C*). Después, la información ya no se transfiere y cada hemisferio debe aprender la tarea de manera independiente.

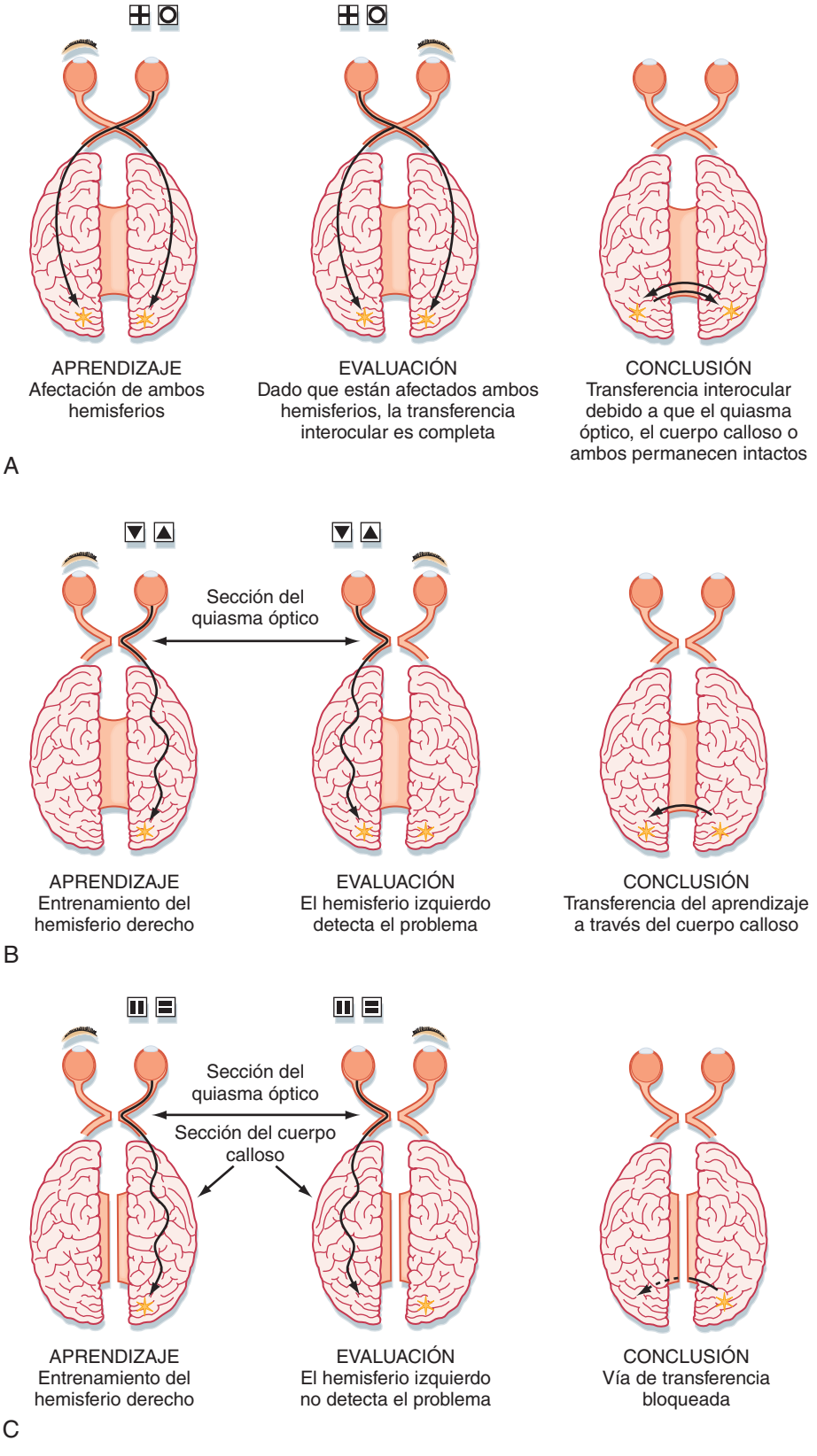
Se ha llevado a cabo un experimento similar en pacientes intervenidos mediante la sección quirúrgica del cuerpo calloso para la prevención de la propagación interhemisférica de la epilepsia (fig. 10-8). El quiasma óptico se mantuvo intacto. El direccionamiento de la información visual hacia uno u otro hemisferio fue posible haciendo que el paciente fijara la visión en un punto concreto de una pantalla. Después, en la pantalla apareció una imagen con destellos a uno de los lados del punto de fijación, de manera que la información visual respecto a la imagen solamente alcanzó el hemisferio contralateral. Una abertura existente bajo la pantalla permitía al paciente manipular los objetos, pero no podía visualizarlos. Los objetos correspondían a los mostrados en las imágenes proyectadas. Las personas normales podrían localizar correctamente el objeto con cualquiera de las manos. Sin embargo, los pacientes con sección del cuerpo calloso solamente podrían localizar el objeto correcto con la mano ipsolateral a la zona en la que se proyecta la imagen (contralateral al hemisferio que recibe la información visual). Para que la mano pueda explorar y reconocer el objeto correcto, la información visual debe tener acceso a las áreas somatosensorial y motora de la corteza. Cuando se ha realizado la sección del cuerpo calloso, las áreas visual y motora solamente están conectadas entre ellas en el mismo lado del cerebro.

Otra prueba consiste en pedir al paciente que identifique verbalmente el objeto que aparece en la pantalla. El paciente podría producir una respuesta verbal correcta frente a una imagen que fuera proyectada a la derecha del punto de fijación, de manera que la información visual solamente alcanzara el hemisferio izquierdo (el hemisferio dominante respecto al lenguaje). Sin embargo, el paciente podría no identificar verbalmente una imagen que apareciera en el hemicampo izquierdo, lo que haría que la información llegara al hemisferio derecho.

Es posible realizar observaciones similares en pacientes con sección del cuerpo calloso cuando se utilizan estímulos diferentes. Por ejemplo, cuando estos pacientes reciben una orden verbal para elevar su brazo derecho, lo hacen sin dificultad. Los centros del lenguaje localizados en el hemisferio izquierdo envían señales a las áreas motoras ipsolaterales, y estas señales producen el movimiento del brazo derecho. Sin embargo, estos mismos pacientes no pueden responder a una orden de elevación del brazo izquierdo. Las áreas del lenguaje localizadas en el hemisferio izquierdo no pueden influir en las áreas motoras del hemisferio derecho a menos que el cuerpo calloso permanezca intacto. Los estímulos somatosensoriales aplicados en el lado derecho del cuerpo pueden ser descritos por los pacientes en los que se ha realizado la sección del cuerpo calloso, pero estos pacientes no pueden describir los estímulos aplicados en el lado izquierdo de su cuerpo. La información que alcanza las áreas somatosensoriales derechas de la corteza no puede llegar a los centros del lenguaje cuando se ha realizado la sección del cuerpo calloso.

Las capacidades funcionales de ambos hemisferios pueden compararse mediante la evaluación del rendimiento de los pacientes con sección del cuerpo calloso. Estos pacientes resuelven los puzzles tridimensionales mejor con el hemisferio derecho que con el hemisferio izquierdo, lo que sugiere que el hemisferio derecho desempeña funciones especializadas respecto a las tareas espaciales. Otras funciones que parecen estar más asociadas con el hemisferio derecho que con el izquierdo son la expresión facial, el lenguaje corporal y la prosodia (fig. 10-9). El cuerpo calloso potencia la coordinación entre los dos hemisferios. Los pacientes con sección del cuerpo calloso carecen de coordinación. Por ejemplo, cuando se visten, una mano puede abrochar la camisa mientras que la otra intenta desabrocharla. La observación de estos pacientes indica que ambos hemisferios pueden actuar de manera independiente cuando ya no están

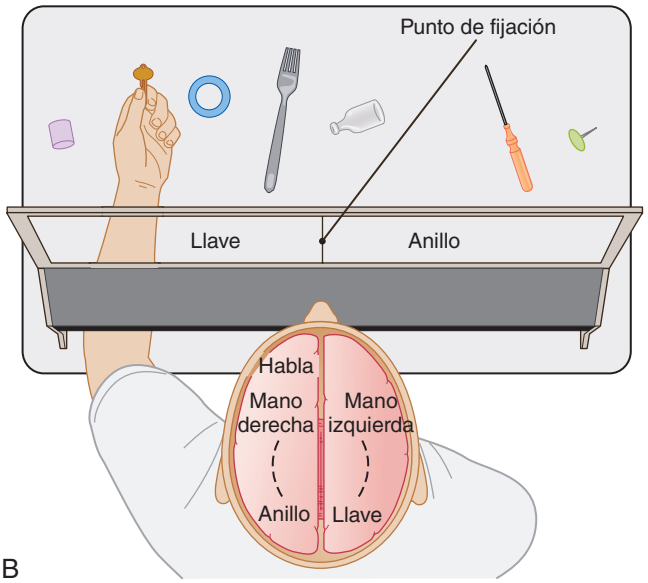
http://booksmedicos.org



● **Figura 10-7.** Función del cuerpo calloso en la transferencia interhemisférica de la información visual. **A**, El aprendizaje se realiza con un ojo. La discriminación depende de la diferenciación entre la cruz y el círculo. **B**, La discriminación se realiza entre los triángulos con orientación hacia arriba y hacia abajo. **C**, La discriminación se realiza entre las barras verticales y horizontales.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.





● **Figura 10-8.** Evaluación de un paciente con sección del cuerpo calloso. **A,** El paciente fija su mirada en un punto iluminado en una pantalla con proyección trasera y después se proyectan imágenes a ambos lados del punto de fijación. La mano del paciente puede palpar objetos que se corresponden con las imágenes proyectadas, pero no puede ver dichos objetos. **B,** Respuesta con la mano izquierda frente a la aparición de una llave en el lado izquierdo de la pantalla. No obstante, la respuesta verbal del paciente es la de que ve la imagen de un anillo. (Redibujado de Sperry RW. En: Schmitt FO, Worden FG [eds.].The Neurosciences: Third Study Program. Cambridge, MIT Press, 1974.)

APLICACIÓN CLÍNICA

Uno de los ejemplos más destacados de las diferencias interhemisféricas es el fenómeno de la «desatención cortical» secundario a una lesión en la corteza parietal del hemisferio no dominante, generalmente el derecho. En estos casos, el paciente ignora los objetos y los individuos situados en su campo visual izquierdo, dibuja objetos incompletos en su parte izquierda, niega que su brazo y pierna izquierdos sean suyos, y no se viste en la parte izquierda de su cuerpo. También niega presentar todas estas dificultades (**anosognosia**). A pesar de que puede responder a los estímulos táctiles y del pinchazo en el lado izquierdo de su cuerpo, no es capaz de identificar los objetos colocados en su mano izquierda. La lesión es adyacente a las cortezas SS y de asociación visual, lo que sugiere que esta región desempeña una función especial en la percepción de la imagen corporal propia y del espacio extrapersonal inmediato. Las lesiones similares en el lado dominante solamente dan lugar a la pérdida de algunas somestesias de nivel alto, como agrafestesia (incapacidad para identificar los caracteres dibujados en la palma de la mano) y estereoagnosia (incapacidad para identificar un objeto únicamente por el tacto).

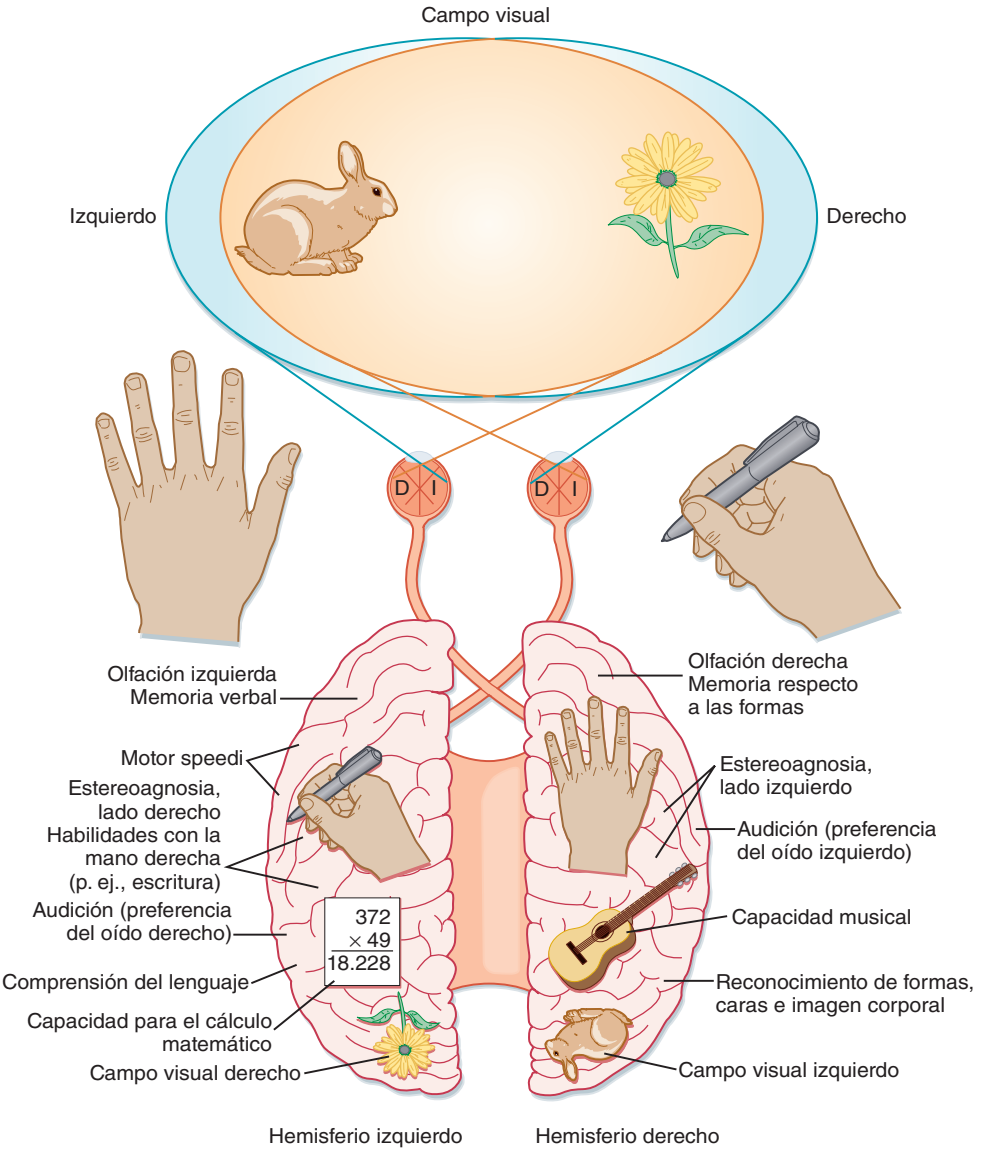
conectados entre sí. Sin embargo, un hemisferio puede expresarse a sí mismo con el lenguaje, mientras que el otro se comunica únicamente por medios no verbales.

Aprendizaje y memoria

Las funciones principales de los niveles superiores del sistema nervioso son el aprendizaje y la memoria. El aprendizaje es un mecanismo neural a través del cual el individuo modifica su comportamiento en función de la experiencia. La memoria es el mecanismo de almacenamiento de la información aprendida.

Los circuitos neurales implicados en la memoria y el aprendizaje de los mamíferos son complejos, lo que hace que sea difícil estudiar estos mecanismos. También es posible efectuar estudios sobre animales de experimentación, especialmente en los invertebrados con sistema nervioso simple, así como análisis de las consecuencias funcionales de las lesiones y estudios anatómicos y fisiológicos a nivel celular y de las vías de transmisión. Por ejemplo, en el molusco marino *Aplysia* ha sido posible aislar una conexión entre una única neurona sensitiva y una neurona motora, con demostración de diversos aspectos de la **habituación** (el aprendizaje que no responde a las repeticiones de un estímulo no significativo), la **sensibilización** (incremento de la respuesta frente a estímulos inocuos tras la presentación de un estímulo intenso o nocivo) e incluso el **condicionamiento asociativo** (aprendizaje para responder a un episodio previamente no significativo después de que se ha puesto en relación con un episodio significativo). En el caso de la habituación, la cantidad del transmisor liberado en las respuestas sucesivas disminuye de manera gradual. Esta modificación conlleva una alteración en la corriente del Ca^{++} que desencadena la liberación del neurotransmisor. La causa de esta modificación es la inactivación de los canales presinápticos del Ca^{++} a través de potenciales de acción repetidos. También es posible una habituación a largo plazo. En este caso, disminuye el número de terminaciones sinápticas y de zonas activas en las terminaciones restantes.

http://booksmedicos.org



● **Figura 10-9.** Representación esquemática de las especializaciones funcionales de los hemisferios izquierdo y derecho, determinadas en pacientes intervenidos mediante la sección del cuerpo calloso. (Modificado de Siegel A, Sapru HN. Essential Neuroscience, 5.ª ed, Filadelfia, Lippincot Williams & Wilkins, 2005.)

Potenciación a largo plazo

Otro modelo de aprendizaje es el fenómeno sináptico denominado **potenciación a largo plazo** (LTP). La LTP ha sido estudiada de manera más detallada *in vitro*, en cortes tisulares correspondientes al hipocampo. Sin embargo, la LTP también ha sido descrita en la neocorteza y en otras partes del sistema nervioso. La activación repetitiva de una vía aferente hacia el hipocampo, o bien la activación repetitiva de una de las conexiones intrínsecas, incrementan las respuestas de las neuronas piramidales. Las respuestas potenciadas (la LTP) duran varias horas *in vitro* (e incluso días a semanas *in vivo*). Las formas de LTP varían en función del sistema sináptico concreto. El mecanismo de la eficacia sináptica potenciada parece implicar acontecimientos tanto presinápticos como postsinápticos. Los neurotransmisores implicados en la LTP son aminoácidos excitadores que actúan sobre receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA), cuyas respuestas se asocian con la entrada de Ca^{++} en la neurona postsináptica. También están implicadas las vías de los segundos mensajeros (incluyendo las proteínas G, la cinasa II dependiente del Ca^{++}, la proteincinasa G y la proteincinasa C), y estas cinasas dan lugar a la fosforilación de las proteínas con modificaciones en la respuesta de los receptores de los neurotransmisores. Es posible que las neuronas postsinápticas liberen de manera retrógrada un mensajero, quizás el óxido nítrico (o el monóxido de carbono), que actúa sobre las terminaciones presinápticas con un efecto de potenciación de la liberación del transmisor. Durante la LTP también se activan los genes de acción inmediata o temprana. Así, en este proceso también podría estar implicada la expresión genética.

Otra forma de plasticidad sináptica es la denominada **depresión a largo plazo** (LTD). La LTD ha sido evaluada con mayor detalle en el cerebelo, pero también tiene lugar en el hipocampo y en otras regiones del SNC. Algunos de los mismos factores, como la entrada de Ca^{++} y la activación del mecanismo de transducción de la señal, pueden explicar la inducción de la LTD, de la misma manera que la de la LTP.

Memoria

En lo que se refiere a las fases del almacenamiento de la memoria es conveniente diferenciar la **memoria a corto**

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

plazo y la **memoria a largo plazo**. Los acontecimientos recientes parecen quedar almacenados en la memoria a corto plazo a través de una actividad neural progresiva, dado que la memoria a corto plazo solamente se mantiene durante minutos. La memoria a corto plazo se utiliza, por ejemplo, para recordar un número telefónico después de llamar a un operador. La memoria a largo plazo se puede subdividir en una forma intermedia, que puede ser eliminada, y una forma duradera, que es difícil de eliminar. La pérdida de la memoria puede ser debida a una alteración de la memoria en sí misma o puede ser el resultado de una interferencia con el mecanismo de recuperación de la información por parte de la memoria. La memoria a largo plazo puede conllevar modificaciones estructurales en el sistema nervioso debido a que esta forma de memoria puede permanecer intacta incluso tras episodios que desestructuran la memoria a corto plazo.

Los lóbulos temporales parecen ser especialmente importantes respecto a la memoria, debido a que la extirpación bilateral de la formación del hipocampo altera de manera grave y permanente la memoria reciente. No se afectan las memorias a corto y largo plazo, pero ya no es posible almacenar las nuevas memorias o recuerdos a largo plazo. Así, los pacientes que presentan déficit de este tipo recuerdan episodios anteriores a la intervención quirúrgica, pero no pueden recordar los episodios nuevos, incluso tras una exposición múltiple a los mismos, por lo que es necesario que estos episodios nuevos sean presentados al paciente de manera repetida por parte de los terapeutas. Esta situación representa una pérdida de la memoria declarativa que afecta al recuerdo consciente de los acontecimientos personales, las palabras y sus significados, y la historia general. No obstante, estos pacientes todavía pueden aprender tareas nuevas debido a que retienen la memoria procedimental, la capacidad para adquirir habilidades de resolución de problemas, la asociación y las habilidades motoras. Si al paciente se le pide que realice una tarea compleja (p. ej., la escritura en espejo) no solamente va a mejorar su capacidad para ello durante la primera sesión de entrenamiento, sino que también la va a realizar cada vez mejor los días posteriores, a pesar de que niegue tener ningún tipo de experiencia con la tarea. Todavía no se han definido las estructuras cerebrales implicadas en la memoria procedimental.

Plasticidad neural

La lesión del sistema nervioso puede inducir la remodelación de las vías neurales y, por tanto, alterar el comportamiento. Se ha señalado que esta remodelación refleja la **plasticidad** del sistema nervioso. El SNC tiene un carácter mucho más plástico de lo que se consideraba previamente. La plasticidad es mayor en el cerebro en desarrollo; sin embargo, en el cerebro del adulto todavía existe cierto grado de plasticidad, según se demuestra por las respuestas frente a ciertas manipulaciones (como las lesiones cerebrales), frente a la privación sensorial o incluso frente a la experiencia.

La plasticidad que tiene lugar durante el desarrollo puede modificar algunos sistemas neurales en la fase denominada **período crítico**. Por ejemplo, es posible alterar algunas de las conexiones que se forman en las vías visuales durante el desarrollo, impidiendo que uno de los ojos reciba información sensorial, pero solamente cuando ello tiene lugar durante un «período crítico» temprano en el contexto del desarrollo. En los animales con este tipo de privación sensorial quedan alteradas las conexiones visuales (figura 10-10) y el restablecimiento de la información sensorial visual normal tras este período de tiempo no corrige las conexiones anómalas ni tampoco restablece la visión funcional en el ojo sometido a privación. Por otra parte, la privación visual de características similares durante un período después de que el animal tenga varios meses de edad no da lugar al establecimiento de conexiones anómalas. Las modificaciones plásticas observadas en estos experimentos pueden reflejar una competencia entre los axones por el establecimiento de conexiones sinápticas con neuronas postsinápticas en el sistema nervioso en fase de desarrollo. Si una vía neural en desarrollo «pierde» en este tipo de competencia, el resultado puede ser un déficit neurológico en el adulto.

La sensación del miembro fantasma es un ejemplo de plasticidad neural en el adulto. Un paciente que ha sufrido la amputación de un miembro percibe a menudo la

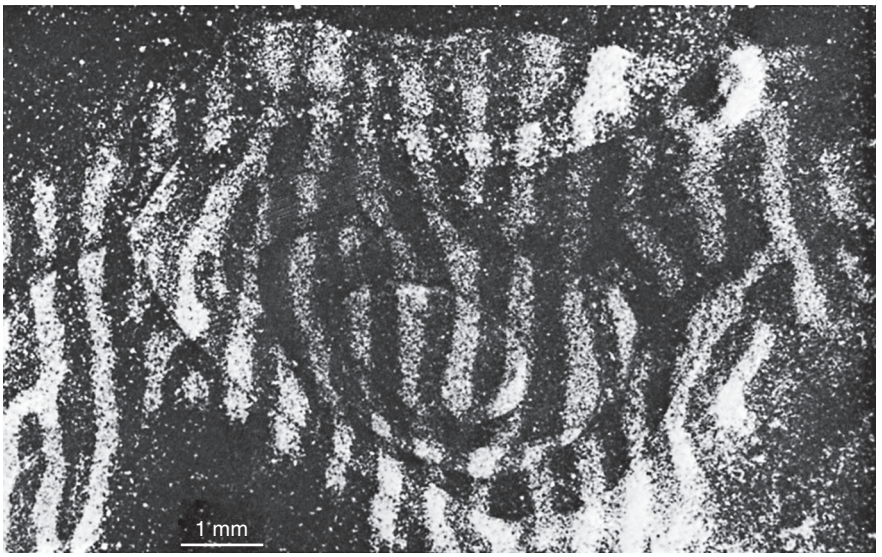
APLICACIÓN CLÍNICA

Dos áreas importantes para la planificación y la ejecución de las tareas motoras son la **corteza parietal** y la **corteza frontal**, la primera de ellas debido a que integra la información sensitiva necesaria para definir el contexto de una tarea (v. el capítulo 7), y la segunda, debido a que posee neuronas que dirigen todos los componentes para la ejecución motora (v. el capítulo 9). Se han localizado neuronas en espejo en las **cortezas parietal y frontal inferiores de los macacos**. Estas neuronas presentan respuesta durante la realización de una tarea motora específica, y también durante la observación de la misma tarea realizada por otro animal. Dado que las neuronas en espejo parecen codificar una tarea muy específica y concreta, y responder frente a la misma, se ha propuesto la posibilidad de que sean importantes en funciones como la comprensión de las intenciones de los demás y la empatía, así como también en la capacidad de aprender tareas a partir de la observación. En el ser humano, la actividad del EEG congruente con el comportamiento de este tipo de neuronas en espejo se ha localizado en el **lóbulo frontal inferior** y en el **lóbulo parietal superior**. El autismo, que conlleva la incapacidad para «leer» las intenciones y las emociones de los demás, ha sido relacionado con la inexistencia de neuronas en espejo demostrada por la inexistencia de la actividad EEG señalada.

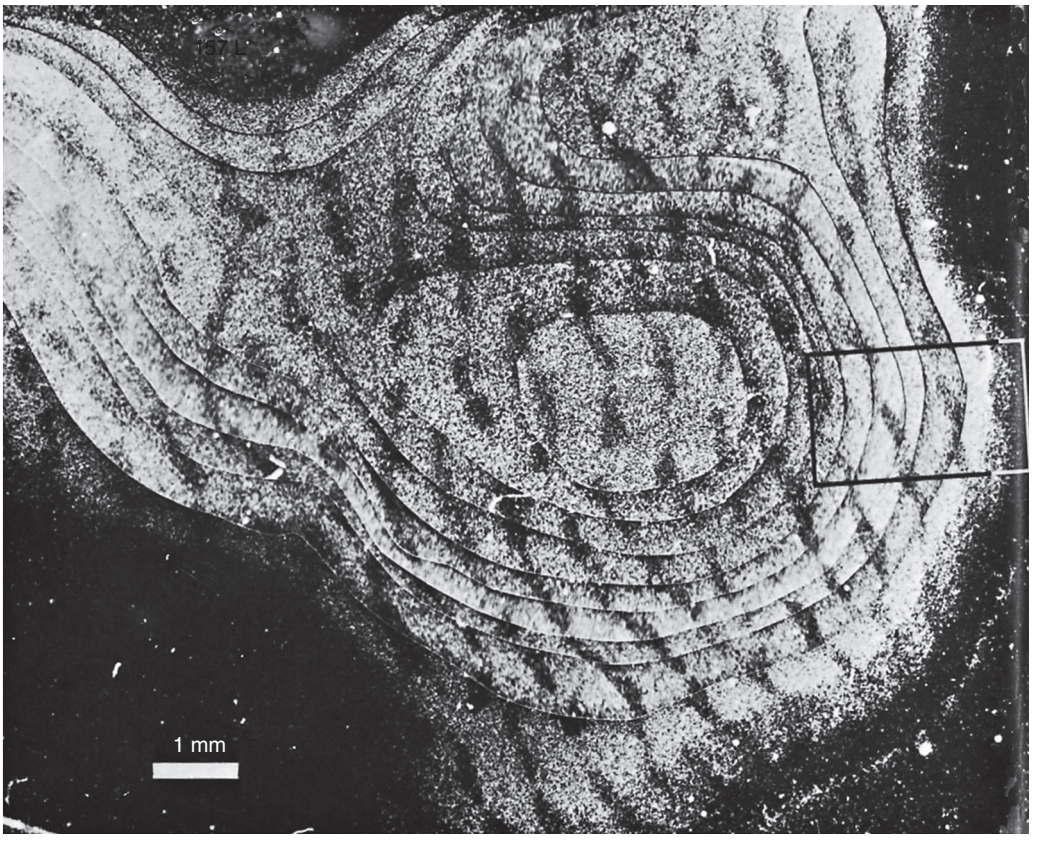
APLICACIÓN CLÍNICA

Una actitud tradicional hasta ahora ha sido la de retrasar la cirugía correctora en los niños con cataratas congénitas hasta que el niño tenía más edad y podía superar la sobrecarga asociada a la cirugía. No obstante, en los casos en los que la corrección se retrasa hasta después del «período crítico», es poco probable la recuperación funcional completa. De la misma forma, los niños que nacen con **ambliopía**, un trastorno caracterizado por estrabismo (cruzamiento de los ojos) debido a la debilidad relativa de alguno de los músculos extraoculares, tienden a utilizar preferentemente el ojo no afectado. En ambos casos, hoy día se tiende al tratamiento quirúrgico temprano de modo que se puedan corregir los circuitos corticales a través de una aferencia equilibrada.

http://booksmedicos.org



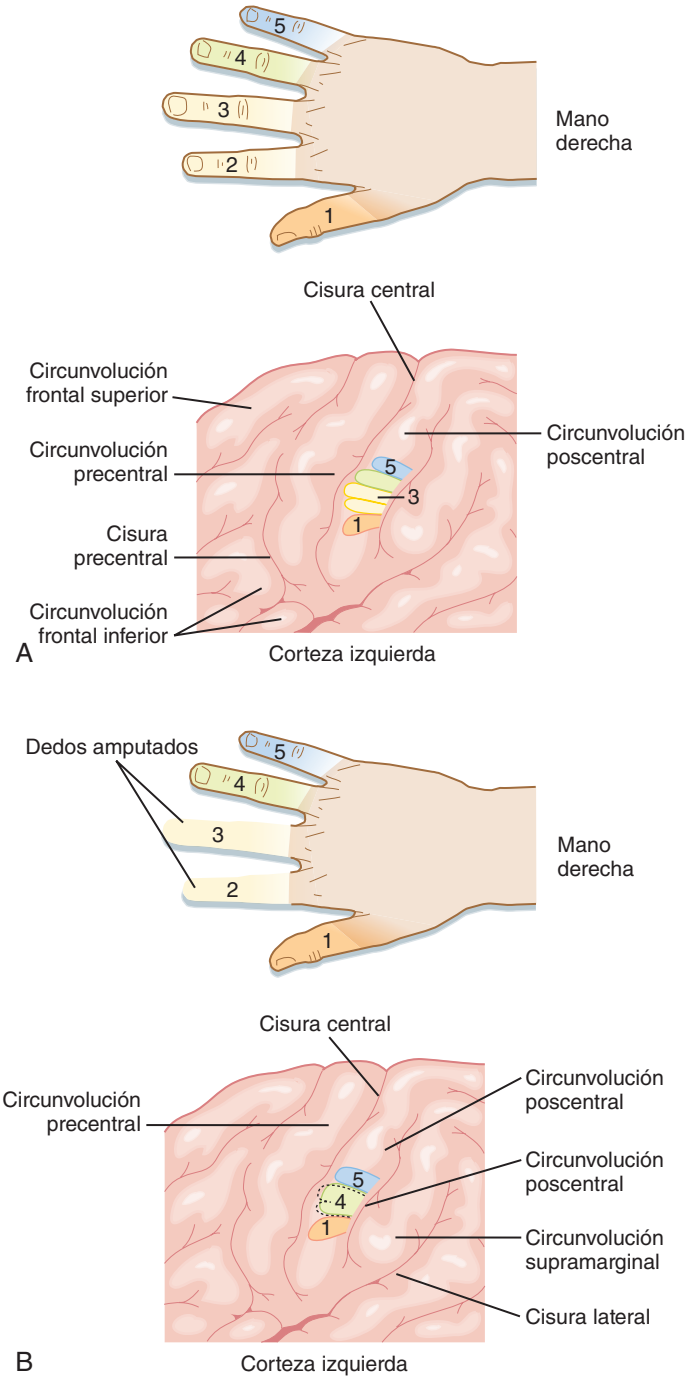
A



B

● **Figura 10-10.** Plasticidad en la vía visual a consecuencia de la privación sensorial durante el desarrollo. Las columnas del predominio ocular se muestran mediante autorradiografía tras la inyección de un marcador radiactivo en uno de los ojos. El marcador es transportado hasta el núcleo geniculado externo y, después, por vía transneuronal, hasta la corteza del estriado. En la corteza se alternan bandas marcadas y no marcadas cuya eferencia procede del ojo no inyectado. **A**, Patrón normal. **B**, Patrón modificado en un animal criado en situación de privación visual monocular. La inyección se realizó en el ojo sin privación sensorial, y las columnas de predominio ocular en este ojo presentaron una expansión clara. En otros experimentos se podría demostrar la contracción de las columnas de predominio ocular en el ojo en situación de privación. (**A**, De Hubel DH, Wiesel TN. Proc R Soc Lond B 198:1, 1977; **B**, De LeVay S y cols. J Comp Neurol 191:1, 1980.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 10-11. Representación de la región de los dedos en la corteza SS izquierda (**A**), y reorganización de esta representación (**B**) tras la amputación de los dedos índice y medio. (De Haines DE [ed.]. Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications, 3.ª ed. Filadelfia, Churchill Livingstone, 2006.)

sensación de que todavía mantiene el miembro perdido cuando es estimulado en otras zonas de su cuerpo. En los estudios de imagen funcionales se ha destacado que la razón de ello es la propagación de conexiones desde el muñón adyacente hacia los territorios corticales de los cuales dependía el miembro amputado.

Esta modificación cartográfica también puede observarse tras la amputación quirúrgica de los dedos índice y medio de la mano. Antes de la cirugía, cada uno de estos dedos está representado en áreas bien delimitadas y con organización somatotópica en la circunvolución poscentral (corteza SS). Después de la cirugía, la zona que representaba previamente a los dedos amputados queda cartografiada ahora con una representación aumentada de los dedos adyacentes (fig. 10-11). Por el contrario, las personas que nacen con un cuadro de sindactilia (fusión de dos o más dedos de la mano) muestran una representación única o solapada de estos dedos en la corteza SS. Tras la cirugía correctora, los dedos independientes adquieren representaciones bien definidas. Todavía es más demostrativo el hecho de que los monos entrenados para la realización de una tarea de discriminación sensorial que requiere el uso diario repetido de las yemas de sus dedos muestran diferencias corticales tras el entrenamiento. En este experimento no es solamente que los territorios corticales SS de las yemas de los dedos de los animales sean mayores que antes del entrenamiento, sino que también se incrementa el número de campos receptores registrados en la corteza.

Las modificaciones de carácter plástico también tienen lugar después de la lesión cerebral en el adulto. En las zonas lesionadas del sistema nervioso central se produce la propagación de axones nuevos. Sin embargo, este fenómeno de propagación no necesariamente restablece la función normal, y muchas de las vías neurales no parecen presentar propagación. Para la mejora del tratamiento de muchas enfermedades del sistema nervioso y de los cuadros de traumatismo neural es imprescindible un conocimiento adicional de la plasticidad neural en el sistema nervioso del adulto. Actualmente, se están realizando estudios de investigación para evaluar el potencial de las células progenitoras embrionarias humanas en el restablecimiento de la función del sistema nervioso.

■ CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. La corteza cerebral puede subdividirse en lóbulos, en función del patrón de las circunvoluciones y las cisuras. Cada lóbulo desempeña funciones bien definidas, como se demuestra por los efectos de las lesiones o de las convulsiones. El hemisferio cerebral izquierdo es dominante respecto al lenguaje en la mayoría de los individuos. El área de Wernicke (en la parte posterior del lóbulo temporal) es responsable de la comprensión del lenguaje, y el área de Broca (en la parte inferior del lóbulo frontal) es responsable de la expresión del lenguaje.
2. La corteza cerebral puede subdividirse en neocorteza, arquicorteza y paleocorteza. La neocorteza presenta, de forma característica, seis capas, mientras que los demás tipos de corteza muestran menos capas. La arquicorteza posee tres capas, y está ejemplificada por el hipocampo y la circunvolución dentada de la formación del hipocampo.
3. La neocorteza contiene tipos celulares diversos, como neuronas piramidales (que actúan en la producción de impulsos) y varios tipos de interneuronas. Las neuronas piramidales liberan un neurotransmisor que corresponde a un aminoácido excitador. Las interneu-

http://booksmedicos.org

ronas inhibidoras son GABAérgicas. Las fibras aferentes talamocorticales específicas finalizan principalmente en la capa IV de la neocorteza; las fibras aferentes talamocorticales difusas establecen sinapsis en las capas I y VI. Las fibras eferentes corticales procedentes de las capas II y III se proyectan en otras áreas de la corteza; las procedentes de la capa V se proyectan en numerosas estructuras subcorticales, incluyendo la médula espinal, el tronco encefálico, el estriado y el tálamo. La capa VI se distribuye en núcleos talámicos específicos.

4. La estructura cortical varía en las distintas regiones. La corteza agranular se localiza en las áreas motoras, mientras que la corteza granular lo hace en las áreas receptoras sensitivas primarias. Las formas intermedias se observan en otras zonas de la neocorteza. Las denominaciones correspondientes a las áreas de Brodmann reflejan estas variaciones en la estructura cortical, y se correlacionan con áreas funcionalmente bien definidas.
5. El EEG varía en función del ciclo sueño-vigilia, de la presencia de enfermedades y de otros factores. Los ritmos del EEG son las ondas alfa, beta, teta y delta. El EEG refleja los campos eléctricos generados por la actividad de las neuronas piramidales. Los potenciales evocados corticales son modificaciones desencadenadas por estímulos en el EEG, y tienen utilidad en la evaluación clínica de la transmisión sensorial. El EEG es útil para el reconocimiento de las diversas formas de epilepsia. Las convulsiones se asocian con modificaciones de la despolarización en las neuronas piramidales. Estas modificaciones se deben a picos de Ca^{++} en las dendritas y a una reducción del procesamiento inhibidor.
6. El sueño se puede dividir en la forma con ondas lentas y la forma REM. El sueño con ondas lentas evoluciona a través de las fases 1 a 4, cada una de las cuales presenta un patrón EEG característico. La mayoría de los sueños tiene lugar durante el sueño REM. El sueño es una función producida de manera activa por un mecanismo del tronco encefálico, y su ritmo circadiano está controlado por el núcleo supraquiasmático.
7. El cuerpo calloso transfiere y coordina la información entre los dos hemisferios cerebrales. El hemisferio derecho posee una capacidad mayor que el izquierdo para la realización de tareas espaciales, la expresión facial, el lenguaje corporal y la prosodia. El hemisferio izquierdo está especializado en el conocimiento y la producción del lenguaje, y también en el cálculo matemático.
8. El aprendizaje y la memoria pueden estudiarse a nivel celular en los invertebrados y en los animales superiores. La potenciación a largo plazo está mediada por un incremento de la eficacia sináptica que dura de horas a semanas y que conlleva cambios presinápticos y postsinápticos. La memoria implica una serie de procesos de almacenamiento a corto plazo (minutos), reciente y a largo plazo, además del mecanismo de recuperación. La formación del hipocampo es importante para el almacenamiento de la memoria declarativa.
9. Los estudios realizados sobre lesiones y sobre el comportamiento indican que la plasticidad se mantiene en el cerebro a lo largo de toda la vida. Sin embargo, parece que durante los primeros años de la vida la plasticidad es mayor; además, para el establecimiento de los circuitos neurales son importantes los «períodos críticos» tempranos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

El sistema nervioso autónomo y su control central

El **sistema nervioso autónomo** se considera a menudo como una parte del sistema motor. Sin embargo, en vez de músculo esquelético, los efectores del sistema nervioso autónomo son el músculo liso, el músculo cardíaco y las glándulas. Debido a que el sistema nervioso autónomo proporciona control motor a las vísceras, a veces se denomina **sistema motor visceral**. Un término más antiguo para este sistema es el de **sistema nervioso vegetativo**. Esta terminología no se ha vuelto a utilizar debido a que no parece apropiada para un sistema que es importante para todos los niveles de actividad, incluyendo el comportamiento agresivo.

Tradicionalmente, el sistema autónomo es un sistema puramente motor; sin embargo, las fibras motoras autónomas de los nervios periféricos están acompañadas de fibras aferentes viscerales que se originan desde receptores sensoriales en las vísceras. Muchos de estos receptores disparan reflejos, pero la actividad de algunos receptores evoca experiencias sensoriales, como dolor, apetito, sed, náuseas y una sensación de distensión visceral.

Una función importante del sistema nervioso autónomo es asistir al cuerpo en el mantenimiento de un medio interno constante (**homeostasia**). Cuando los estímulos internos indican que es necesaria la regulación del entorno corporal, el sistema nervioso central (SNC) y su flujo de salida autónomo establecen órdenes que conducen a acciones compensatorias. Por ejemplo, un incremento repentino en la presión sanguínea sistémica activa los barorreceptores, que, por su parte, modifican la actividad del sistema nervioso autónomo de manera que la presión sanguínea se restaura hacia su nivel previo (v. el capítulo 17).

El sistema nervioso autónomo participa, además, en dar respuestas apropiadas y coordinadas a los estímulos externos. Por ejemplo, el sistema nervioso autónomo colabora en la regulación del tamaño de la pupila como respuesta a diferentes intensidades de luz ambiental. Un ejemplo extremo de esta regulación es la «respuesta de lucha o huida» que aparece cuando una amenaza activa intensamente al sistema nervioso simpático. Dicha activación causa una amplia variedad de respuestas. Se liberan hormonas adrenales, se incrementan la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, se dilatan los bronquiolos, se inhibe la secreción y la motilidad intestinal, se incrementa el metabolismo de la glucosa, se dilatan las pupilas, se eriza el pelo debido a la acción de los músculos piloerectores, se contraen los vasos sanguíneos cutáneos y esplácnicos, y se dilatan los vasos sanguíneos en el músculo esquelético. Sin embargo, la respuesta de lucha o huida es una situación poco común; no representa el modo habitual de actuación en la vida diaria.

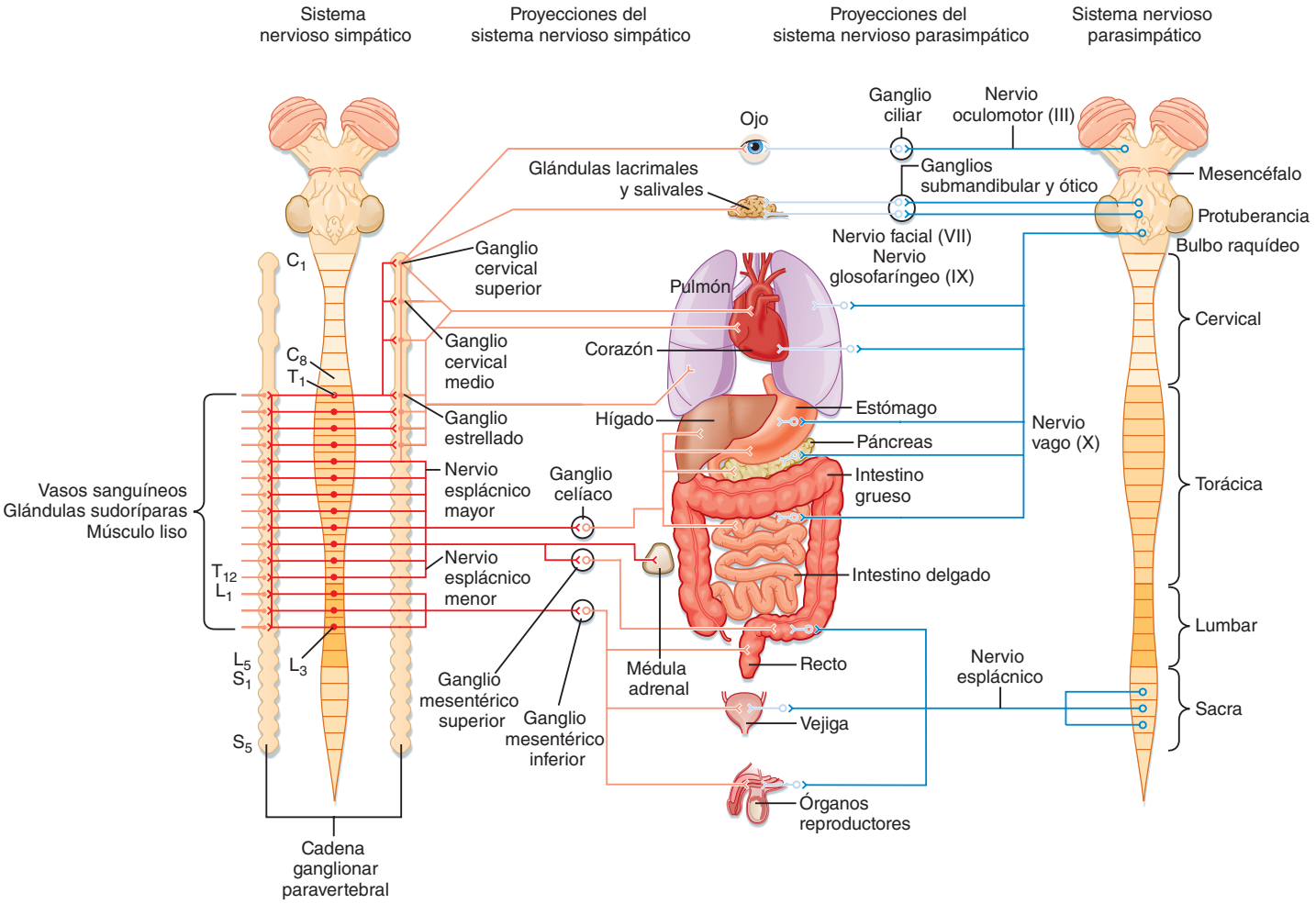
El término sistema nervioso autónomo, generalmente, se refiere a los **sistemas nerviosos simpático** y **parasimpático**. En este capítulo se incluye también el **sistema nervioso entérico** como parte del sistema nervioso autónomo, aunque a veces sea considerado una entidad independiente (v. también el capítulo 32). Adicionalmente, debido a que el sistema nervioso autónomo se encuentra bajo el control del SNC, también se tratan en este capítulo los componentes centrales del sistema nervioso autónomo. Los componentes centrales incluyen el hipotálamo y los niveles superiores del sistema límbico, que están asociados con las emociones y con muchos tipos viscerales de comportamiento (p. ej., alimentación, bebida, termorregulación, reproducción, defensa y agresión) que tienen valor en la supervivencia.

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

La unidad funcional primaria de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático es la vía motora de dos neuronas, que consiste en una neurona preganglionar, cuyo cuerpo celular se localiza en el SNC, y una neurona posganglionar, cuyo cuerpo celular se localiza en uno de los ganglios autónomos (figs. 11-1 y 11-2). El sistema nervioso entérico incluye las neuronas y fibras nerviosas en los plexos mientérico y submucoso, que se localizan en la pared del tracto gastrointestinal.

Las neuronas preganglionares simpáticas se localizan en los segmentos torácicos y lumbares superiores de la médula espinal. Por esta razón, el sistema nervioso simpático a veces se denomina **división toracolumbar** del sistema nervioso autónomo. Frente a esto, las neuronas preganglionares parasimpáticas se encuentran en el tronco encefálico y la médula espinal de la región sacra. Por tanto, esta parte del sistema nervioso autónomo a menudo se denomina **división craneosacral**. Las neuronas posganglionares simpáticas se encuentran generalmente en los ganglios paravertebrales o prevertebrales. Los ganglios paravertebrales forman dos conjuntos de ganglios, cada uno en posición lateral a cada lado de la médula espinal. Cada conjunto de ganglios está unido por axones que discurren longitudinalmente para formar un tronco simpático (v. figs. 11-1 y 11-2). Los ganglios prevertebrales se localizan en la cavidad abdominal (v. fig. 11-1). Por tanto, los ganglios paravertebrales y prevertebrales se localizan a cierta distancia de sus órganos

http://booksmedicos.org



● **Figura 11-1.** Esquema que muestra las vías simpática y parasimpática. Las vías simpáticas se muestran en rojo, y las vías parasimpáticas, en azul. Los elementos preganglionares se muestran con sombreado más oscuro, y los posganglionares, con sombreado más claro.

diana. Por el contrario, las neuronas posganglionares parasimpáticas se encuentran en ganglios que se sitúan cerca o incluso en las paredes de los órganos diana.

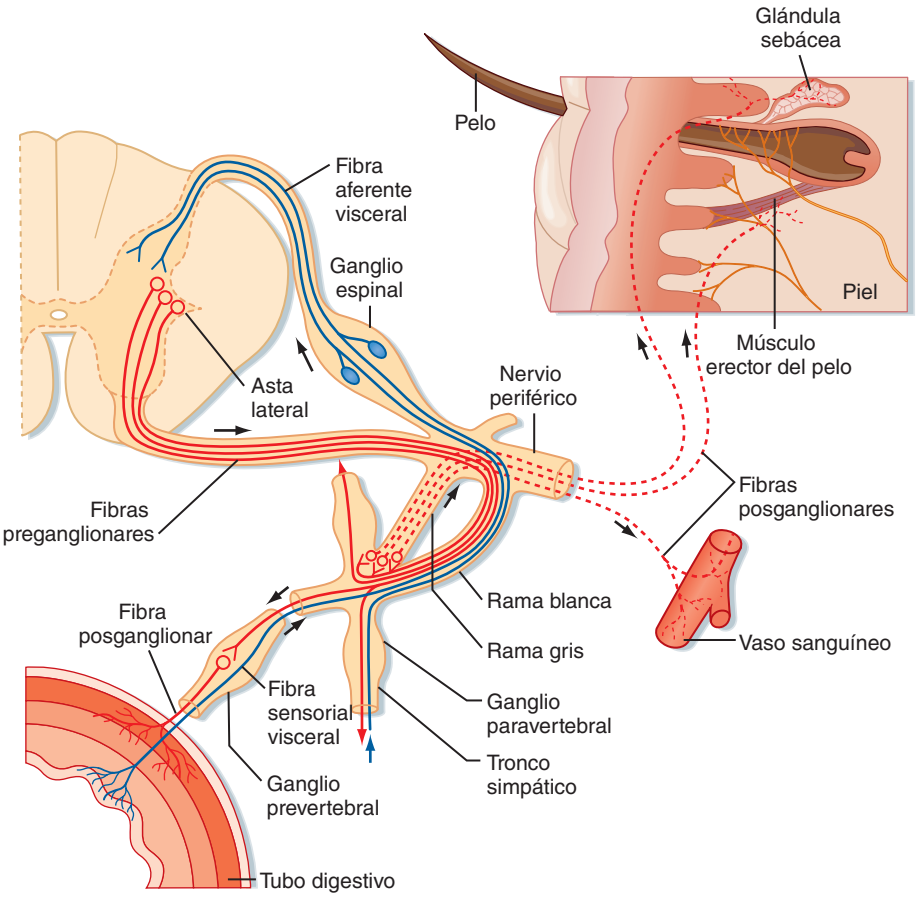
El control sobre muchos órganos de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático se ha descrito a menudo como antagónico. Esta descripción no es completamente correcta. Es más apropiado considerar que estas dos partes del sistema de control autónomo trabajan de manera coordinada –a veces actuando recíprocamente y a veces de forma sinérgica– para regular la función visceral. Además, no todas las estructuras viscerales están inervadas por ambos sistemas. Por ejemplo, los músculos lisos y las glándulas de la piel y la mayoría de los vasos sanguíneos del organismo reciben exclusivamente inervación simpática; sólo una pequeña fracción de los vasos sanguíneos tiene inervación parasimpática. El sistema nervioso parasimpático no inerva la pared del cuerpo, solamente estructuras en la cabeza y en las cavidades torácica, abdominal y pélvica.

El sistema nervioso simpático

Las neuronas preganglionares simpáticas se concentran en la **columna celular intermediolateral** (asta lateral) en los segmentos torácicos y lumbares superiores de la médula espinal (v. fig. 11-2). También pueden encontrarse algunas neuronas en el segmento C8. Adicionalmente a la columna celular intermediolateral, se encuentran grupos de neuronas preganglionares simpáticas en otras localizaciones, incluyendo al funículo lateral, la región intermedia y la parte de la lámina X dorsal al canal del epéndimo.

Los axones de las neuronas preganglionares a menudo son pequeñas fibras nerviosas mielinizadas conocidas como fibras B. Sin embargo, algunos son fibras C amielínicas. Abandonan la médula espinal por la raíz ventral, y penetran en el ganglio paravertebral al mismo nivel segmentario a través de una rama comunicante blanca. Las ramas blancas se encuentran solamente desde D1 hasta L2. Los axones preganglionares pueden hacer sinapsis sobre neuronas posganglionares en este ganglio; pueden desplazarse rostral o caudalmente por el interior del tronco simpático y originar colaterales hacia los ganglios por los que pasan; o pueden pasar a través del ganglio, abandonar el tronco simpático y penetrar en un nervio esplácnico para dirigirse hacia un ganglio prevertebral (v. figs. 11-1 y 11-2). Un nervio es-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 11-2.** Detalles de la vía simpática en un segmento espinal. Las fibras sensoriales autónomas se muestran en azul. Las fibras simpáticas se muestran en rojo, con los elementos preganglionares dibujados como líneas continuas y los postganglionares como líneas discontinuas. (Redibujado de Parent A, Carpenter MB. Carpenter's Human Neuroanatomy, 9.ª ed., p. 295. Filadelfia, Williams & Wilkins, 1996.)

plácnico es un nervio que inerva las vísceras; contiene tanto aferencias viscerales como fibras autónomas (simpáticas o parasimpáticas).

Las neuronas posganglionares cuyos somas se sitúan en los ganglios paravertebrales suelen enviar sus axones a través de una rama comunicante gris para penetrar en un nervio espinal (v. fig. 11-2). Cada uno de los 31 pares de nervios espinales tiene una rama gris. Los axones posganglionares se distribuyen a través de los nervios periféricos hacia los efectores, como músculos piloerectores, vasos sanguíneos y glándulas sudoríparas, localizados en la piel, músculos y articulaciones. Los axones posganglionares son generalmente amielínicos (fibras C), aunque existen algunas excepciones. La distinción entre ramas blancas y grises es consecuencia del contenido relativo de axones mielinizados y amielínicos en estas ramas.

Los axones preganglionares de un nervio esplácnico con frecuencia se desplazan hacia un ganglio prevertebral y hacen sinapsis, o pueden pasar a través del ganglio y de un plexo autónomo y finalizar en un ganglio más distante. Algunos axones preganglionares pasan a través de un nervio esplácnico y finalizan directamente sobre células de la médula adrenal, que son equivalentes a células posganglionares.

La cadena simpática se extiende desde niveles cervicales a coccígeos de la médula espinal. Esta disposición establece un sistema de distribución que permite que las neuronas preganglionares, que están restringidas a los niveles torácicos y lumbares superiores, activen neuronas preganglionares que inervan todos los segmentos corporales. Sin embargo, existen menos ganglios paravertebrales que segmentos espinales, debido a que algunos de los ganglios segmentarios se fusionan durante el desarrollo. Por ejemplo, el ganglio simpático cervical superior representa los ganglios fusionados de C1 hasta C4, el ganglio simpático cervical medio es la fusión de los ganglios de C5 y C6, y el ganglio simpático cervical inferior es una combinación de los ganglios en C7 y C8. El término **ganglio estrellado** hace referencia a la fusión del ganglio simpático cervical inferior con el ganglio de D1. El ganglio simpático cervical superior proporciona inervación posganglionar a la cabeza y al cuello, y los ganglios cervical medio y estrellado inervan el corazón, los pulmones y los bronquios.

En general, las neuronas preganglionares simpáticas están distribuidas hacia los ganglios ipsolaterales y, por tanto, controlan la función autónoma en el mismo lado del cuerpo. Una excepción importante es que la inervación simpática del intestino y las vísceras pélvicas es bilateral. Como en las motoneuronas del músculo esquelético, las neuronas preganglionares simpáticas que controlan funciones simpáticas que controlan un órgano en particular están esparcidas por varios segmentos. Por ejemplo, las neuronas preganglionares simpáticas que controlan funciones simpáticas en la región de la cabeza y del cuello se distribuyen desde C8 hasta D5, mientras que aquellas que controlan la glándula adrenal se localizan de D4 a D12.

http://booksmedicos.org

El sistema nervioso parasimpático

Las neuronas preganglionares parasimpáticas se localizan en varios núcleos de los nervios craneales en el tronco encefálico, así como en la región intermedia de los segmentos S3 y S4 de la médula espinal sacra (v. fig. 11-1). Los núcleos de los nervios craneales que contienen neuronas preganglionares parasimpáticas son el **núcleo de Edinger-Westphal** (nervio craneal III), los **núcleos salivatorios superior** (nervio craneal VII) e **inferior** (nervio craneal IX), y el **núcleo motor dorsal** y el **núcleo ambiguo** (nervio craneal X). Las neuronas posganglionares parasimpáticas se localizan en ganglios craneales, incluyendo el **ganglio ciliar** (entrada preganglionar desde el núcleo de Edinger-Westphal), los **ganglios pterigopalatino** y **submandibular** (entrada desde el núcleo salivatorio superior), y el **ganglio ótico** (entrada desde el núcleo salivatorio inferior). El ganglio ciliar inerva el esfínter pupilar y los músculos ciliares del ojo. El ganglio pterigopalatino inerva la glándula lacrimal, así como glándulas en la faringe oral y nasal. El ganglio submandibular proyecta hacia las glándulas salivares submandibular y sublingual, y hacia glándulas de la cavidad oral. El ganglio ótico inerva la glándula salivar parótida y glándulas en la boca.

Otras neuronas posganglionares parasimpáticas se localizan cerca o en las paredes de órganos viscerales en las cavidades torácica, abdominal y pélvica. En el plexo entérico se incluyen neuronas que también pueden considerarse neuronas posganglionares parasimpáticas. Estas células reciben entradas desde los nervios vago o pélvico. El nervio vago inerva el corazón, los pulmones, los bronquios, el hígado, el páncreas y el tracto gastrointestinal desde el esófago hasta la flexura esplénica del colon. El resto del colon y el recto, así como la vejiga urinaria y los órganos reproductores, son inervados mediante neuronas preganglionares parasimpáticas que se desplazan a través de los nervios pélvicos hacia neuronas posganglionares en los ganglios pélvicos.

Las neuronas preganglionares parasimpáticas que se proyectan hacia las vísceras del tórax y parte del abdomen se localizan en el núcleo motor dorsal del vago (v. fig. 4-7 *E, F*) y en el núcleo ambiguo. El núcleo motor dorsal es mayoritariamente **secretomotor** (activa glándulas), mientras que el núcleo ambiguo es **visceromotor** (modifica la actividad del músculo cardíaco). El núcleo motor dorsal inerva órganos viscerales en el cuello (faringe, laringe), en la cavidad torácica (tráquea, bronquios, pulmones, corazón, esófago) y en la cavidad abdominal (incluyendo gran parte del tracto gastrointestinal, hígado y páncreas). La estimulación eléctrica del núcleo motor dorsal da como resultado la secreción de ácidos gástricos, así como la secreción de insulina y glucagón por parte del páncreas. Aunque se han descrito proyecciones hacia el corazón, su función es incierta. El núcleo ambiguo contiene dos grupos de neuronas: *a*) un grupo dorsal (**branquiomotor**) que activa músculo estriado en el paladar blando, faringe, laringe y esófago, y *b*) un grupo ventrolateral que inerva y frena al corazón (v. también el capítulo 18).

Fibras aferentes viscerales

Las fibras motoras viscerales en los nervios autónomos están acompañadas por fibras aferentes viscerales. La mayoría de estas fibras aferentes proporcionan información que se origina en los receptores sensoriales de las vísceras. La actividad de muchos de estos receptores sensoriales nunca alcanza el nivel de conciencia. En vez de ello, estos receptores inician la rama aferente de los arcos reflejos. Estas fibras aferentes provocan reflejos tanto viscerovisceral como viscerosomáticos. Los reflejos viscerales actúan a un nivel subconsciente, y son muy importantes para la regulación homeostásica y el ajuste a los estímulos externos.

Los neurotransmisores de acción rápida liberados por las fibras aferentes viscerales no están bien documentados, aunque muchas de estas neuronas liberan un transmisor de tipo aminoácido excitador, como el glutamato. Sin embargo, las fibras aferentes viscerales contienen muchos neuropéptidos o combinaciones de neuropéptidos, incluyendo angiotensina-II, arginina vasopresina, bombesina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, colecistocinina, galanina, sustancia P, encefalina, oxitocina, somatostatina y polipéptido intestinal vasoactivo.

Las fibras aferentes viscerales que median sensaciones incluyen nociceptores que se desplazan por los nervios simpáticos, como los nervios esplácnicos. El dolor visceral es causado por distensión excesiva de las vísceras huecas, contracción frente a una obstrucción, o isquemia. El origen del dolor visceral con frecuencia es difícil de identificar debido a su naturaleza difusa y su tendencia a ser referido a estructuras somáticas (v. el capítulo 7). Los nociceptores viscerales de los nervios simpáticos alcanzan la médula espinal a través de la cadena simpática, rama blanca y raíces dorsales. Los terminales de las fibras aferentes nociceptivas están ampliamente distribuidos por el asta dorsal superficial y también por las láminas V y X. Activan no sólo a interneuronas locales, que participan en arcos reflejos, sino también a células de proyección, en las que se incluyen células del tracto espinotalámico que señalizan dolor hacia el encéfalo.

La vía nociceptiva visceral más importante procedente de la pelvis requiere un relevo en la sustancia gris de la médula espinal lumbosacra. Estas neuronas envían axones al interior del fascículo grácil que finalizan en el núcleo grácil. Por tanto, las columnas dorsales contienen no sólo aferencias primarias para las sensaciones somáticas (su componente principal) sino también neuronas de segundo orden de la vía del dolor visceral (hay que recordar que los axones de segundo orden para el dolor somático se desplazan por el funículo lateral formando parte del tracto espinotalámico). Las señales nociceptivas viscerales son después transmitidas hacia el núcleo ventral posterior lateral del tálamo y, presumiblemente, desde allí hacia la corteza cerebral. La interrupción de esta vía toma parte en los efectos beneficiosos de las lesiones inducidas quirúrgicamente a niveles torácicos inferiores para aliviar el dolor producido por el cáncer de los órganos pélvicos.

Otras fibras aferentes viscerales se desplazan por nervios parasimpáticos. Estas fibras están generalmente implicadas en reflejos, más que en sensaciones (exceptuando las fibras aferentes para el gusto; v. el capítulo 8). Por ejemplo, las fibras aferentes barorreceptoras que inervan el seno carotídeo se encuentran

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en el nervio glosofaríngeo. Penetran en el tronco encefálico, atraviesan el haz solitario, y finalizan en el núcleo del haz solitario. Estas neuronas se conectan con interneuronas en la formación reticular del tronco encefálico. Las interneuronas, por su parte, proyectan hacia las neuronas preganglionares autónomas que controlan la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea (v. el capítulo 18).

El núcleo del haz solitario recibe información desde todos los órganos viscerales, exceptuando los de la pelvis. Este núcleo se subdivide en varias áreas que reciben información de órganos viscerales específicos.

El sistema nervioso entérico

El sistema nervioso entérico, que se localiza en la pared del tracto gastrointestinal, contiene aproximadamente 100 millones de neuronas. El sistema nervioso entérico se subdivide en el plexo mientérico, que descansa entre las capas musculares longitudinal y circular del intestino, y el plexo submucoso, que descansa en la submucosa del intestino. Las neuronas del plexo mientérico controlan principalmente la motilidad gastrointestinal (v. el capítulo 26), mientras que las del plexo submucoso regulan principalmente la homeostasia del fluido corporal (v. el capítulo 34).

Entre los tipos de neuronas que se encuentran en el plexo mientérico se incluyen no sólo motoneuronas excitadoras e inhibidoras (que pueden considerarse neuronas posganglionares parasimpáticas) sino también interneuronas y neuronas aferentes primarias. Las neuronas aferentes proporcionan mecanorreceptores al interior de la pared del tracto gastrointestinal. Estos mecanorreceptores forman la rama aferente de arcos reflejos dentro del plexo entérico. Estos reflejos son procesados por interneuronas locales excitadoras e inhibidoras, y las salidas se envían a través de las motoneuronas hacia las células musculares lisas. Las motoneuronas excitadoras liberan acetilcolina y sustancia P; las motoneuronas inhibidoras liberan dinorfina y péptido intestinal vasoactivo. El circuito del plexo entérico es tan extenso que puede coordinar los movimientos de un intestino que ha sido extirpado completamente del cuerpo. Sin embargo, la función normal requiere la inervación por parte de neuronas preganglionares autónomas y regulación por parte del SNC.

La actividad en el sistema nervioso entérico está modulada por el sistema nervioso simpático. Las neuronas posganglionares simpáticas que contienen norepinefrina inhiben la motilidad intestinal, las que contienen noradrenalina y neuropéptido Y regulan el flujo sanguíneo, y las que contienen noradrenalina y somatostatina controlan la secreción intestinal. Se obtiene retroalimentación a partir de neuronas intestinofugales que se proyectan de vuelta desde el plexo mientérico hacia los ganglios simpáticos.

El plexo submucoso regula el transporte de iones y agua a través del epitelio intestinal y la secreción glandular. Además, se comunica con el plexo mientérico para asegurar la coordinación de las funciones de ambos componentes del sistema nervioso entérico. Las neuronas y circuitos neurales del plexo submucoso no son tan bien conocidas como las del plexo mientérico, pero muchas de sus neuronas contienen neuropéptidos, y las redes neurales están bien organizadas.

GANGLIOS AUTÓNOMOS

El tipo principal de neurona en los ganglios autónomos es la neurona posganglionar. Estas células reciben conexiones sinápticas desde las neuronas preganglionares, y se proyectan hacia las células efectoras autónomas. Sin embargo, muchos ganglios autónomos contienen además interneuronas. Estas interneuronas procesan la información dentro de los ganglios autónomos; puede hacerse referencia al plexo entérico como ejemplo elaborado de este tipo de procesamiento. Un tipo de interneurona que se encuentra en algunos ganglios autónomos contiene una alta concentración de catecolaminas. Por ello, estas interneuronas han sido denominadas **células pequeñas intensamente fluorescentes** (PIF). Se cree que las células PIF son inhibidoras.

NEUROTRANSMISORES

Neurotransmisores en los ganglios autónomos

El neurotransmisor clásico de los ganglios autónomos, ya sean simpáticos o parasimpáticos, es la acetilcolina. Las dos clases de receptores de acetilcolina en los ganglios autónomos son los **receptores nicotínicos** y **muscarínicos**, así denominados debido a sus respuestas a los alcaloides vegetales **nicotina** y **muscarina**. Los receptores de acetilcolina nicotínicos pueden ser bloqueados por agentes como el **curare** o el **hexametonio**, y los receptores muscarínicos pueden ser bloqueados por la **atropina**. Los receptores nicotínicos de los ganglios autónomos difieren en ciertos sentidos de los de las células musculares esqueléticas.

Tanto los receptores nicotínicos como los muscarínicos median potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE), pero estos potenciales tienen diferentes secuencias temporales. La estimulación de las neuronas preganglionares provoca un PPSE rápido, seguido por un PPSE lento. El PPSE rápido es el resultado de la activación de los receptores nicotínicos, que provocan la apertura de canales iónicos. El PPSE lento está mediado por los receptores muscarínicos (principalmente el receptor M_2; v. el capítulo 6) que inhiben la **corriente M**, una corriente producida por la conductancia del potasio.

Las neuronas de los ganglios autónomos liberan además neuropéptidos que actúan como neuromoduladores. Además de acetilcolina, las neuronas preganglionares simpáticas pueden liberar encefalina, sustancia P, factor liberador de la hormona luteinizante, neurotensina o somatostatina.

Las catecolaminas como la noradrenalina y la dopamina actúan como neurotransmisores en las células PIF de los ganglios autónomos.

Neurotransmisores entre las neuronas posganglionares y los efectores autónomos

Neuronas posganglionares simpáticas

Las neuronas posganglionares simpáticas liberan clásicamente noradrenalina, que excita a algunas células efectoras, pero que inhibe a otras. Los receptores en las células diana pueden ser receptores alfaadrenérgicos o betaadrenérgicos. Estos receptores se subdividen, a su vez, en receptores α_1, α_2, β_1 y β_2. La distribución de estos tipos de receptores y las acciones que median cuando

http://booksmedicos.org

Tabla 11-1. Respuestas de los órganos efectores a los impulsos nerviosos autónomos

Órganos efectores	Tipo de receptor	Impulsos adrenérgicos[1], respuestas[2]	Impulsos colinérgicos[1], respuestas[2]
Ojo			
Músculo radial, iris	α	Contracción (midriasis) ++	—
Músculo esfínter, iris	α	—	Contracción (miosis) +++
Músculo ciliar	β	Relajación para visión de lejos +	Contracción para visión de cerca +++
Corazón			
Nodo sinoatrial	β_1	Incremento en la frecuencia cardíaca ++	Descenso en la frecuencia cardíaca; parada vagal +++
Atrios	β_1	Incremento en la contractilidad y velocidad de conducción ++	Descenso en la contractilidad (generalmente) e incremento en la velocidad de conducción ++
Nodo atrioventricular	β_1	Incremento en la automaticidad y la velocidad de conducción ++	Descenso en la velocidad de conducción; bloqueo AV +++
Sistema His-Purkinje	β_1	Incremento en la automaticidad y la velocidad de conducción +++	Efecto escaso
Ventrículos	β_1	Incremento en la contractilidad, automaticidad y velocidad de conducción, y frecuencia de marcapasos idioventriculares +++	Pequeño descenso en la contractilidad
Arteriolas			
Coronaria	α, β_2	Constricción +; dilatación[3] ++	Dilatación +
Piel y mucosa	α	Constricción +++	Dilatación[4]
Músculo esquelético	α, β_2	Constricción ++; dilatación[3,5] ++	Dilatación[6] +
Encefálico	α	Constricción (ligera)	Dilatación[4]
Pulmonar	α, β_2	Constricción +; dilatación[3]	Dilatación[4]
Vísceras abdominales, renal	α, β_2	Constricción +++; dilatación[5] +	—
Glándulas salivales	α	Constricción +++	Dilatación ++
Venas (sistémico)	α, β_2	Constricción ++; dilatación ++	—
Pulmón			
Músculo bronquial	β_2	Relajación +	Contracción ++
Glándulas bronquiales	?	Inhibición (?)	Estimulación +++
Estómago			
Motilidad y tono	α_2, β_2	Descenso (generalmente)[7] +	Incremento +++
Esfínteres	α	Contracción (generalmente) +	Relajación (generalmente) +
Secreción		Inhibición (?)	Estimulación +++
Intestino			
Motilidad y tono	α_2, β_2	Descenso[7] +	Incremento +++
Esfínteres	α	Contracción (generalmente) +	Relajación (generalmente) +
Secreción		Inhibición (?)	Estimulación +++
Vesícula biliar y conductos		Relajación +	Contracción +
Riñón	β_2	Secreción de renina ++	—
Vejiga urinaria			
Detrusor	β	Relajación (generalmente) +	Contracción +++
Trígono y esfínter	α	Contracción +++	Relajación ++
Uréter			
Motilidad y tono	α	Incremento (generalmente)	Incremento (?)
Útero	α, β_2	Embarazada: contracción (α); no embarazada: relajación (β)	Variable[8]
Órganos sexuales, hombre	α	Eyaculación +++	Erección +++
Piel			
Músculos pilomotores	α	Contracción ++	—
Glándulas sudoríparas	α	Secreción localizada[9] +	Secreción generalizada +++
Cápsula esplénica	α, β_2	Contracción +++; relajación +	—
Médula adrenal		—	Secreción de adrenalina y noradrenalina
Hígado	α, β_2	Glucogenólisis, gluconeogénesis[10] +++	Síntesis de glucógeno +
Páncreas			
Acinos	α	Descenso de secreción +	Secreción ++
Islotes (células β)	α	Descenso de secreción +++	—

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 11-1. Respuestas de los órganos efectores a los impulsos nerviosos autónomos (*cont.*)

Órganos efectores	Tipo de receptor	Impulsos adrenérgicos[1], respuestas[2]	Impulsos colinérgicos[1], respuestas[2]
	β_2	Incremento de secreción +	—
Adipocitos	α, β_1	Lipólisis[10] +++	—
Glándulas salivales	α	Secreción de K^+ y agua +	Secreción de K^+ y agua +++
	β	Secreción de amilasa +	—
Glándulas lacrimales		—	Secreción +++
Glándulas nasofaríngeas		—	Secreción +++
Glándula pineal	β	Síntesis de melatonina	—

[1]Un guión largo (—) significa inervación funcional desconocida.
[2]Las respuestas se indican desde + hasta +++ para proporcionar una indicación aproximada de la importancia de la actividad nerviosa adrenérgica y colinérgica en el control de los diferentes órganos y funciones enumeradas.
[3]La dilatación predomina in situ debido a fenómenos metabólicos autorregulatorios.
[4]La dilatación colinérgica en estos lugares es de significado fisiológico cuestionable.
[5]Por encima de la concentración habitual de la adrenalina circulante liberada fisiológicamente predomina una respuesta de receptor β (vasodilatación) en los vasos sanguíneos del músculo esquelético y el hígado, y una respuesta de receptor α (vasoconstricción) en los vasos sanguíneos de otras vísceras abdominales. Los vasos mesentéricos y renales contienen además receptores dopaminérgicos específicos, cuya activación causa dilatación, pero su significado fisiológico no se ha establecido.
[6]El sistema colinérgico simpático causa vasodilatación en el músculo esquelético, pero ello no está implicado en la mayoría de las respuestas fisiológicas.
[7]Se ha propuesto que las fibras adrenérgicas finalizan en receptores β inhibidores sobre fibras musculares lisas y en receptores α inhibidores en células ganglionares parasimpáticas colinérgicas (excitadoras) del plexo de Auerbach.
[8]Depende de la etapa del ciclo menstrual, el nivel de estrógeno y progesterona circulantes, y de otros factores.
[9]Palmas de las manos y algunos otros lugares («sudor adrenérgico»).
[10]Existen variaciones significativas entre especies en el tipo de receptor que media determinadas respuestas metabólicas.
De Goodman LS, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6.ª ed. Nueva York, Macmillan, 1980.

son activados por las neuronas posganglionares simpáticas se enumeran en el caso de diferentes órganos diana en la tabla 11-1.

Los receptores α_1 se localizan postsinápticamente, pero los receptores α_2 pueden ser presinápticos o postsinápticos. Los receptores localizados presinápticamente se denominan generalmente **autorreceptores**; usualmente, inhiben la liberación de transmisor. Los efectos de los agentes que excitan receptores α_1 o α_2 pueden distinguirse empleando antagonistas para bloquear específicamente estos receptores. Por ejemplo, el prazosin es un antagonista selectivo alfaadrenérgico, y la yohimbina es un antagonista selectivo α_2-adrenérgico. Los efectos de los receptores α_1 están mediados por la activación del sistema de segundos mensajeros del trifosfato de inositol/diacilglicerol (v. el capítulo 3). Por el contrario, los receptores α_2 disminuyen la tasa de síntesis de AMPc a través de su acción sobre una proteína G.

Los receptores β se subdividen en receptores β_1 y β_2 según la capacidad de bloqueo de los antagonistas. Las proteínas que constituyen los dos tipos de receptores β son similares, con siete dominios transmembrana conectados mediante dominios intracelulares y extracelulares (v. el capítulo 3). Los fármacos agonistas que actúan sobre receptores β activan una proteína G que estimula la adenilato ciclasa para incrementar la concentración de AMPc. Esta acción es finalizada mediante la acumulación de difosfato de guanosina.

Los receptores β pueden, además, ser antagonizados por la acción de los receptores α_1. Puede regularse el número de receptores β. Si los receptores β son expuestos a agonistas, pueden desensibilizarse mediante fosforilación. Además, su número puede descender al ser internalizados. Los receptores β pueden además aumentar en número (regulación al alza), por ejemplo, mediante desnervación. El número de receptores α se regula de un modo similar.

Adicionalmente a la liberación de noradrenalina, las neuronas posganglionares simpáticas liberan neuropéptidos, como somatostatina y neuropéptido Y. Por ejemplo, las células que liberan noradrenalina junto con somatostatina inervan la mucosa del tracto gastrointestinal, y las células que liberan noradrenalina junto con neuropéptido Y inervan los vasos sanguíneos del intestino y de las extremidades. Otro mediador químico en las neuronas posganglionares simpáticas es el ATP.

Las células endocrinas de la médula adrenal son similares en muchos aspectos a las neuronas posganglionares simpáticas (v. también el capítulo 42). Reciben entradas desde neuronas preganglionares simpáticas, son excitadas por la acetilcolina, y liberan catecolaminas. Sin embargo, las células de la médula adrenal se diferencian de las neuronas posganglionares simpáticas en que liberan catecolaminas al interior de la circulación, en vez de hacerlo en una sinapsis. Además, la principal catecolamina liberada es la adrenalina, no la noradrenalina. En los seres humanos, el 80% de la liberación de catecolamina por parte de la médula adrenal es adrenalina, y el 20% es noradrenalina.

Algunas neuronas posganglionares simpáticas liberan acetilcolina en vez de noradrenalina como neurotransmisor. Por ejemplo, las neuronas posganglionares simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas ecrinas son colinérgicas. Los receptores de acetilcolina implicados son muscarínicos y, por tanto, se bloquean con atropina. De manera similar, algunos vasos sanguíneos están inervados por neuronas posganglionares simpáticas colinérgicas. Además de liberar acetilcolina, las neuronas posganglionares que inervan las glándulas sudoríparas también liberan neuropéptidos, incluyendo el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y el polipéptido intestinal vasoactivo.

Neuronas posganglionares parasimpáticas

El neurotransmisor liberado por las neuronas posganglionares parasimpáticas es la acetilcolina. Los efectos de estas neuronas sobre diferentes órganos diana se enumeran en la tabla 11-1. Las acciones posganglionares parasimpáticas están mediadas por receptores muscarínicos. Se han descubierto actualmente cinco tipos de receptores mus-

http://booksmedicos.org

carínicos mediante estudios de afinidad, acción de antagonistas selectivos, clonado molecular (v. el capítulo 6). La activación de los receptores M_1 favorece la secreción de ácidos gástricos en el estómago. El receptor M_2 es el tipo de receptor más abundante en el músculo liso, incluyendo el músculo liso de intestinos, útero, tráquea y vejiga. Además, se encuentra en los ganglios autónomos y en el corazón, donde ejecuta acciones ionotrópicas y cronotópicas negativas (v. el capítulo 18). Los receptores M_3 también se encuentran en el músculo liso de diversos órganos, y aunque son menos abundantes que los M_2, los patrones contráctiles normales parecen requerir una interacción entre los dos tipos de receptores. Los receptores M_4, como los receptores M_2, se encuentran en los ganglios autónomos y, por tanto, participan en la transmisión sináptica en los mismos. Los receptores M_5 se encuentran en el músculo esfínter de la pupila, el esófago y la glándula parótida, así como en los vasos sanguíneos cerebrales.

Los receptores muscarínicos, como los adrenérgicos, tienen acciones diversas. Algunos de sus efectos están mediados por sistemas específicos de segundos mensajeros. Por ejemplo, los receptores muscarínicos M_2 cardíacos pueden actuar por medio del sistema del trifosfato de inositol, y pueden además inhibir la adenilato ciclasa y, por tanto, la síntesis de AMPc. Los receptores muscarínicos también abren o cierran canales iónicos, particularmente canales del K^+ o del Ca^{++}. Esta acción sobre los canales iónicos se produce probablemente a través de la activación de proteínas G. Una tercera acción de los receptores muscarínicos es la de relajar el músculo liso vascular mediante un efecto sobre las células endoteliales, las cuales producen el factor relajante derivado del endotelio (FRDE). El FRDE es, en realidad, óxido nítrico, gas que se libera cuando la arginina se convierte en citrulina por la sintasa del óxido nítrico (v. el capítulo 18). El óxido nítrico relaja al músculo liso vascular al estimular la guanilato ciclasa, incrementando de este modo los niveles de GMPc, que, por su parte, activa a una proteincinasa dependiente de GMPc (v. el capítulo 3).

El número de receptores muscarínicos está regulado, y la exposición a los agonistas muscarínicos hace descender el número de receptores mediante internalización de los mismos.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **enfermedad de Chagas** es el resultado de la infección por el parásito *Tripanosoma cruzi*. Alrededor de 18 millones de personas están infectadas en todo el mundo, y aproximadamente 50.000 mueren cada año a raíz de complicaciones derivadas de esta enfermedad. Las formas más graves implican el agrandamiento del esófago, colon y corazón. La pérdida del control parasimpático es un componente significativo de las etapas iniciales de la enfermedad; poco después de la infección inicial, se destruyenlas neuronas parasimpáticas que inervan el corazón, el esófago y el colon, lo que provoca arritmias (y potencialmente muerte súbita) y aperistaltis. Crónicamente, la cardiomiopatía (mal funcionamiento del músculo cardíaco) que puede conducir a la muerte se produce aproximadamente en el 30% de los infectados. Aunque la patogenia de la cardiomiopatía no es completamente conocida, una idea predominante implica a la autoinmunidad. Se ha encontrado que los anticuerpos contra los antígenos parasitarios se unen a los receptores betaadrenérgicos y a los colinérgicos M_2 del corazón. Estos anticuerpos no sólo disparan la respuesta autoinmunitaria sino que actúan como agonistas sobre estos receptores y causan respuestas inapropiadas del sistema cardiovascular a las demandas cambiantes externas.

CONTROL CENTRAL DE LA FUNCIÓN AUTÓNOMA

Las descargas de las neuronas preganglionares autónomas están controladas por vías que realizan sinapsis sobre ellas. Las vías que influyen en la actividad autónoma incluyen las vías reflejas de la médula espinal y el tronco encefálico, así como sistemas de control descendentes que se originan en niveles superiores del sistema nervioso, como el hipotálamo.

Ejemplos de control autónomo de órganos específicos

El control autónomo de diferentes órganos diana depende de los circuitos reflejos locales y de señales procedentes de regiones del SNC (v. tabla 11-1).

Pupila

Los músculos esfínter y dilatador del iris determinan el tamaño de la pupila. La activación de la inervación simpática del ojo dilata la pupila, lo que se produce durante la excitación emocional y también como respuesta a la estimulación dolorosa. El neurotransmisor en las sinapsis posganglionares simpáticas es la noradrenalina, y actúa sobre receptores α.

El sistema nervioso parasimpático ejerce una acción sobre el tamaño pupilar, opuesto al del sistema nervioso simpático. Mientras que el sistema simpático produce la dilatación de la pupila, el sistema parasimpático la contrae. El neurotransmisor principal en la sinapsis

APLICACIÓN CLÍNICA

El control simpático de la pupila se halla a veces afectado por la enfermedad. Por ejemplo, la interrupción de la actividad simpática de la cabeza y el cuello da como resultado el **síndrome de Horner**. Este síndrome se caracteriza por la tríada de miosis (constricción pupilar anormal), ptosis (causada por la parálisis del músculo tarsal superior) y anhidrosis (pérdida de sudoración) en el rostro. En algunos animales se produce, además, **enoftalmos** (retracción del ojo dentro de la órbita), si bien un verdadero enoftalmos no se produce en los seres humanos; sin embargo, hay un enoftalmos aparente, una ilusión creada por el cierre parcial del párpado a raíz de la ptosis. El síndrome de Horner puede producirse por una lesión que: *a*) destruye las neuronas preganglionares simpáticas en la médula espinal torácica superior; *b*) interrumpe la cadena simpática vertical, o *c*) lesiona el tronco encefálico inferior en la región de la formación reticular, a través de la cual descienden las vías para activar a las neuronas preganglionares simpáticas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

posganglionar parasimpática es la acetilcolina, que actúa sobre receptores muscarínicos. Sin embargo, pueden liberarse péptidos neuromoduladores desde algunas neuronas.

El tamaño de la pupila se reduce mediante el **reflejo pupilar a la luz** y durante la acomodación para la visión cercana. En el reflejo pupilar a la luz, la luz que incide sobre la retina es procesada mediante circuitos retinianos que excitan células ganglionares de tipo W (v. el capítulo 8). Estas células responden a la iluminación difusa. Los axones de algunas células W se proyectan a través del nervio y tracto ópticos hacia el área pretectal, donde realizan sinapsis en el núcleo pretectal olivar. Este núcleo contiene neuronas que también responden a la iluminación difusa. La actividad de las neuronas del núcleo pretectal olivar causa la constricción pupilar mediante conexiones bilaterales con neuronas preganglionares parasimpáticas de los núcleos de Edinger-Westphal. El reflejo da como resultado la contracción de los músculos esfínteres pupilares en ambos ojos.

En la **respuesta de acomodación**, la información procedente de células M de la retina se transmite hacia la corteza estriada a través de la vía visual geniculoestriada (v. el capítulo 8). Se supone que el estímulo que provoca la acomodación es la imagen retiniana borrosa y la disparidad de la imagen entre los dos ojos. Después de que la información es procesada en la corteza visual, las señales se transmiten directa o indirectamente hacia la corteza temporal medial, donde activan neuronas en un área visual conocida como TM. Las neuronas de TM transmiten señales hacia el mesencéfalo que activan bilateralmente neuronas preganglionares parasimpáticas en los núcleos de Edinger-Westphal a través de sus axones en el nervio craneal III, lo que da como resultado la constricción pupilar. Al mismo tiempo, las señales son transmitidas hacia el músculo ciliar, causando su contracción. Esta contracción del músculo ciliar permite que el cristalino se redondee e incremente su poder de refracción.

APLICACIÓN CLÍNICA

El reflejo pupilar a la luz se halla a veces ausente en pacientes con sífilis que afecta al SNC (es decir, en tabes dorsal). Aunque la pupila no responde a la luz, tiene una respuesta de acomodación normal. Esta situación se conoce como **pupila de Argyll Robertson**. El mecanismo exacto está en controversia. Una explicación se apoya en el hecho de que algunas fibras del tracto óptico se proyectan hacia el área pretectal del mesencéfalo. Estas fibras pueden resultar dañadas en la meningitis sifilítica, posiblemente por la presencia de espiroquetas en el espacio subaracnoideo. Obsérvese que el área pretectal se proyecta hacia el núcleo de Edinger-Westphal, también en el mesencéfalo, cuyas células originan la inervación parasimpática del ojo, la cual controla el músculo esfínter pupilar. Aunque las entradas hacia el núcleo pretectal olivar están interrumpidas, las fibras del tracto óptico que se proyectan hacia el núcleo geniculado lateral no están destruidas y, por tanto, se mantiene la visión, como se mantiene la constricción pupilar durante la acomodación.

Vejiga urinaria

La vejiga urinaria está controlada por vías reflejas de la médula espinal y también por un centro supraespinal (fig. 11-3). La inervación simpática se origina desde neuronas preganglionares simpáticas en los segmentos lumbares superiores de la médula espinal. Los axones posganglionares simpáticos actúan inhibiendo el músculo liso (**músculo detrusor**) a través del cuerpo de la vejiga, y además actúan excitando el músculo liso de la región del trígono y el esfínter uretral interno. El músculo detrusor se encuentra inhibido tónicamente durante el llenado de la vejiga, y dicha inhibición previene el escape de la orina. La inhibición del músculo detrusor está mediada por la acción de la noradrenalina sobre receptores β, mientras que la excitación del trígono y del esfínter uretral interno es provocada por la acción de la noradrenalina sobre receptores α.

El esfínter externo de la uretra también ayuda a prevenir el escape. Este esfínter es un músculo estriado, y está inervado por axones motores de los nervios pudendos, que son nervios somáticos. Las motoneuronas se localizan en el **núcleo de Onuf**, en el asta ventral de la médula espinal sacra.

Las neuronas preganglionares parasimpáticas que controlan la vejiga se localizan en la médula espinal sacra (en los segmentos S2 y S3 o S3 y S4). Estas neuronas colinérgicas se proyectan a través de los nervios pélvicos, y se distribuyen hacia los ganglios del plexo pélvico y de la pared de la vejiga. Las neuronas posganglionares parasimpáticas de la pared de la vejiga inervan el músculo detrusor, así como el trígono y el esfínter. La actividad parasimpática contrae el músculo detrusor, y relaja el trígono y el esfínter. Estas acciones dan como resultado la **micción**, o acción de orinar. Algunas de las neuronas posganglionares son colinérgicas y otras son purinérgicas (liberan ATP).

La micción está controlada habitualmente por el **reflejo de micción** (v. fig. 11-3). Se excitan mecanorreceptores en la pared de la vejiga tanto por estiramiento como por contracción de los músculos de la pared de la vejiga. Por tanto, según se acumula la orina y se distiende la vejiga, los mecanorreceptores comienzan a descargar. La presión en la vejiga urinaria es baja durante el llenado (de 5 a 10 cmH_2O), pero se incrementa bruscamente cuando comienza la micción. La micción puede inciarse tanto de forma refleja como voluntaria. En la micción refleja, las fibras aferentes de la vejiga excitan a neuronas que proyectan hacia el tronco encefálico y activan el centro de micción en la protuberancia rostral (**centro de Barrington**). Las proyecciones ascendentes, además, inhiben neuronas preganglionares simpáticas que previenen los escapes. Cuando se produce un nivel suficiente de actividad en esta vía ascendente, se dispara la micción por parte del centro de la micción. Las órdenes alcanzan la médula espinal sacra a través de una vía reticuloespinal. Se inhibe la actividad en la proyección simpática hacia la vejiga, y se activan las proyecciones parasimpáticas hacia la vejiga. La contracción del músculo en la pared de la vejiga causa una vigorosa descarga de los mecanorreceptores que inervan la pared de la vejiga y, de ese modo, activan a continuación el bucle supraespinal. El resultado es el vaciado completo de la vejiga.

Además, existe una vía refleja espinal para la micción. Esta vía es funcional en los niños recién nacidos. Sin em-

http://booksmedicos.org

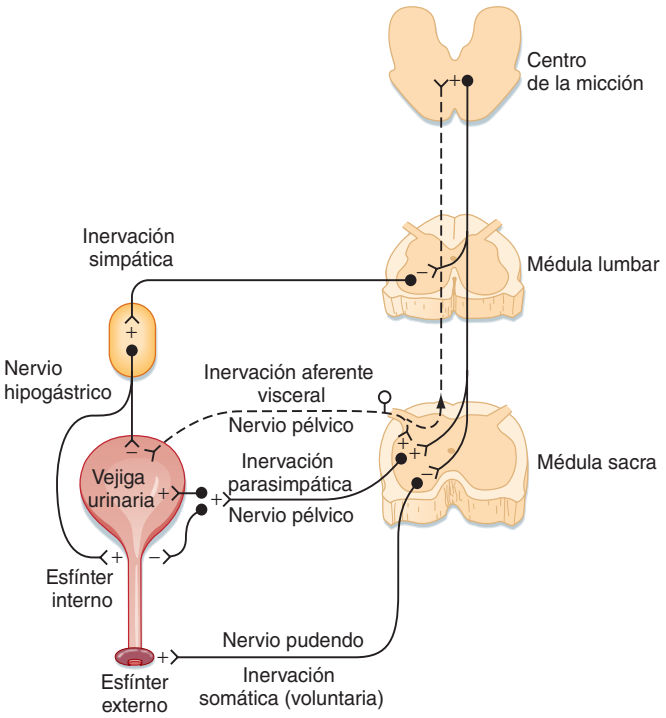


Figura 11-3. Vías descendentes y eferentes de los reflejos que controlan la vejiga urinaria. Las partes ascendentes y aferentes de los arcos reflejos no se han dibujado, pero puede consultarse su descripción en el texto. (Redibujado de De Groat WC, Booth AM. En: Dyck PJ et al [eds.] Peripheral Neuropathy, 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1984.)

bargo, con la madurez, las vías de control supraespinales adquieren un papel dominante para provocar la micción. Tras la lesión de la médula espinal, los adultos pierden el control de la vejiga durante el período de shock espinal (incontinencia urinaria). Según se recobra la médula espinal del shock espinal, se recupera cierto grado de función de la vejiga debido al refuerzo del reflejo de micción de la médula espinal. Sin embargo, la vejiga ha incrementado su tono muscular y no consigue vaciarse completamente. Estas circunstancias con frecuencia conducen a infecciones urinarias.

Centros autónomos en el encéfalo

Un centro autónomo consiste en una red local de neuronas que responden a entradas de un origen particular y que influyen sobre neuronas alejadas a través de largas vías eferentes. Por ejemplo, el centro de la micción es el centro autónomo de la protuberancia que regula la micción. Otros muchos centros autónomos con funciones diversas se localizan también en el encéfalo. Los centros vasomotor y vasodilatador se sitúan en el bulbo raquídeo, y los centros respiratorios están en el bulbo raquídeo y en la protuberancia. Quizás la concentración más alta de centros autónomos se encuentra en el hipotálamo.

Hipotálamo

El hipotálamo es parte del diencéfalo. Algunos de los núcleos del hipotálamo se muestran en la figura 11-4. En la dimensión rostrocaudal, el hipotálamo puede subdividirse en tres regiones: **supraquiasmática**, **tuberal** y **mamilar**. Continuándose anteriormente desde el hipotálamo, hay estructuras telencefálicas, la región preóptica y el septo. Tanto las regiones preópticas como las septales colaboran en la regulación de la función autónoma. Son tractos de fibras importantes que atraviesan el hipotálamo el **fórnix**, el **fascículo prosencefálico medial** y el **tracto mami-**

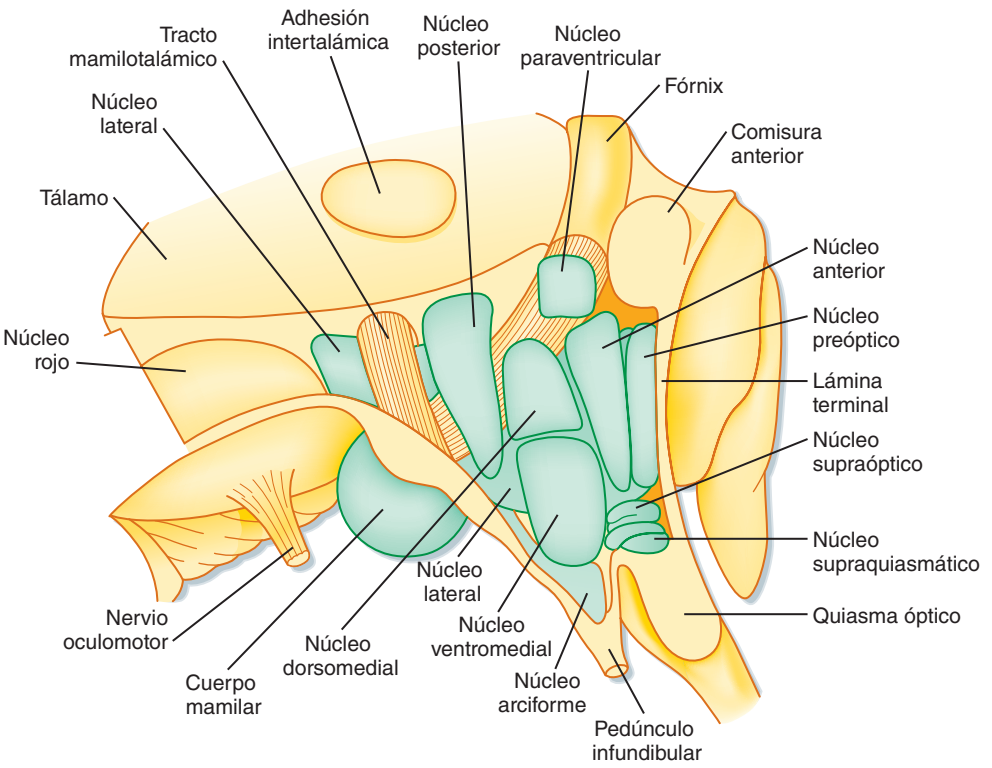


Figura 11-4. Núcleos principales del hipotálamo observados en una vista desde el tercer ventrículo. Parte anterior hacia la derecha. (Redibujado de Nauta WJH, Haymaker W. The Hypothalamus. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1969.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

lotalámico. El fórnix se emplea como referencia para dividir al hipotálamo en hipotálamo lateral y medial.

El hipotálamo tiene muchas funciones: véase el capítulo 40 para más información sobre el control hipotalámico de la función endocrina. Aquí se destaca su función en el control autónomo.

Regulación de la temperatura

Los **animales homeotermos** son aquellos que son capaces de regular su temperatura corporal. Cuando disminuye la temperatura ambiental, el organismo se ajusta reduciendo la pérdida de calor e incrementando la producción de calor. A la inversa, cuando la temperatura se eleva, el cuerpo incrementa su pérdida de calor y reduce la producción de calor.

La información sobre la temperatura externa está proporcionada por termorreceptores de la piel (y, probablemente, por otros órganos, como el músculo). La temperatura interna está monitorizada por neuronas termorreceptoras centrales en el hipotálamo anterior. Los termorreceptores centrales monitorizan la temperatura de la sangre. El sistema actúa como un servomecanismo (un sistema de control que emplea retroalimentación negativa para operar sobre otro sistema) con un punto de ajuste a la temperatura normal del cuerpo. Las señales de error, que representan una desviación respecto del punto de ajuste, provocan respuestas que tienden a restaurar la temperatura del organismo hacia el punto de ajuste. Estas respuestas están mediadas por los sistemas autónomo, somático y endocrino.

El enfriamiento causa escalofríos, que consisten en contracciones musculares asincrónicas que incrementan la producción de calor. Los incrementos en la actividad de la glándula tiroides y en la actividad neural simpática tienden a incrementar la producción metabólica de calor. Se reduce la pérdida de calor mediante piloerección y vasoconstricción cutánea. La piloerección es efectiva en los animales de pelo denso, pero no en los seres humanos; en nuestro caso, el resultado es la piel de gallina. Además, el hipotálamo, a través de sus amplias conexiones con las regiones corticales, influye en la decisión de iniciar un comportamiento somático acorde, en este caso posiblemente ponerse una chaqueta.

El calentamiento corporal provoca cambios en sentido opuesto. La actividad de la glándula tiroides disminuye, lo que conduce a la reducción de la actividad metabólica y a una menor producción de calor. La pérdida de calor se incrementa mediante el sudor y la vasodilatación cutánea.

El hipotálamo actúa como un servomecanismo para la temperatura. Las respuestas a la pérdida de calor están organizadas por el centro de pérdida de calor, que está compuesto por neuronas de la región preóptica y el hipotálamo anterior. Como podría esperarse, las lesiones en estas regiones impiden la sudoración y la vasodilatación cutánea, y si el individuo se encuentra en un ambiente caluroso, puede producirse hipertermia. A la inversa, la estimulación eléctrica del centro de pérdida de calor causa vasodilatación cutánea e inhibe los escalofríos. Las respuestas para la conservación del calor están organizadas por neuronas del hipotálamo posterior que forman un centro de producción y conservación de calor. Así, las lesiones en el área dorsolateral al cuerpo mamilar interfieren con la producción y conservación del calor, y pueden provocar **hipotermia** cuando el sujeto se encuentra en un ambiente frío. La estimulación eléctrica de esta región del encéfalo provoca escalofríos.

Las respuestas termorreguladoras también se producen cuando el hipotálamo es calentado o enfriado localmente. Estas respuestas reflejan la presencia de neuronas termorreceptoras centrales en el hipotálamo.

APLICACIÓN CLÍNICA

En la fiebre, el punto de ajuste para la temperatura corporal se ha elevado. Esto puede estar causado por la liberación de un **pirógeno** por los microorganismos. El pirógeno cambia el punto de ajuste, conduciendo de este modo a un incremento en la producción de calor mediante escalofríos y a la conservación del calor mediante vasoconstricción cutánea.

Regulación de la ingesta de alimento

La ingesta de alimento también está regulada mediante un servomecanismo. Sin embargo, el punto de ajuste se ve afectado por muchos factores. Las señales sensoriales que colaboran en la regulación de la ingesta de alimento actúan tanto en una base a corto plazo para controlar la ingestión como en una base a largo plazo para controlar el peso corporal. Los glucorreceptores del hipotálamo valoran la glucosa en sangre y emplean esta información para controlar la ingesta de alimento. Su acción principal se produce cuando descienden los niveles de glucosa. Los péptidos opioides y el polipéptido pancreático estimulan la ingesta de alimento; la colecistocinina inhibe la ingesta de alimento. La insulina y los glucocorticoides adrenales también afectan a la ingesta de alimento (v. los capítulos 38 y 42).

Las lesiones del hipotálamo lateral suprimen la ingesta de alimento (**afagia**), lo que puede causar inanición y la muerte. La excitación eléctrica del hipotálamo lateral estimula el apetito. Estas observaciones sugieren que el hipotálamo lateral contiene un **centro de la alimentación**. Los efectos inversos se producen mediante manipulación del núcleo ventromedial del hipotálamo. Una lesión en este lugar causa **hiperfagia**, que es una ingesta de alimento incrementada que puede dar como resultado obesidad, mientras que la estimulación eléctrica de la misma región detiene el comportamiento de alimentación. Esta área del hipotálamo se conoce como **centro de la saciedad**. Los centros de la alimentación y de la saciedad actúan recíprocamente.

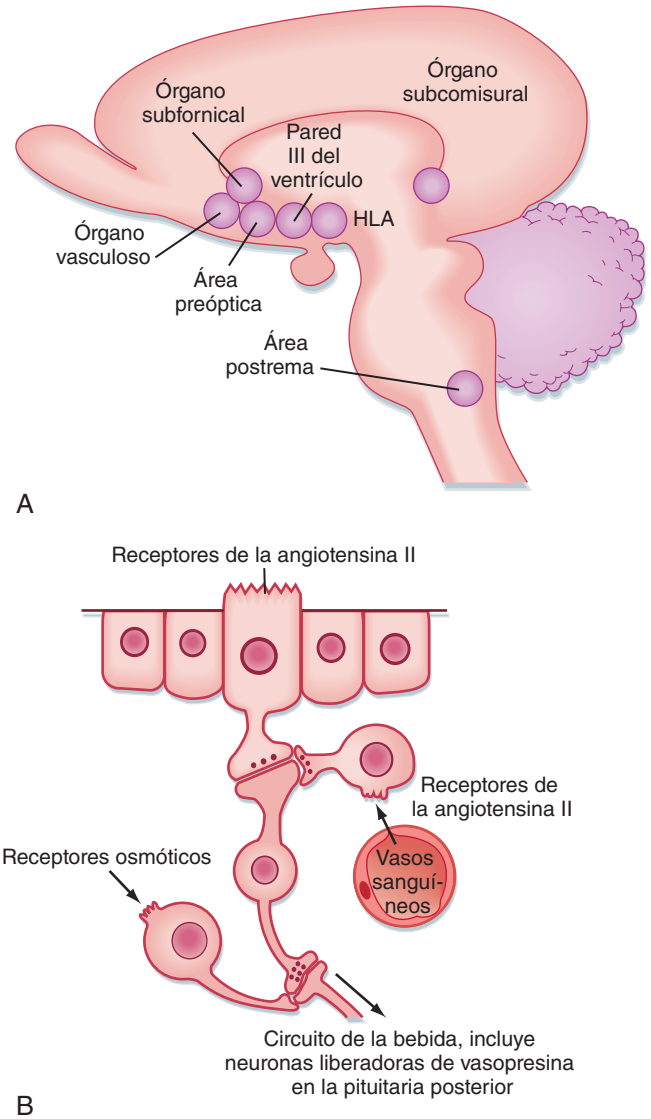
Son necesarios más estudios para clarificar el papel de otras partes del sistema nervioso en el comportamiento de alimentación.

Regulación de la ingesta de agua

La ingesta de agua también depende de un servomecanismo. La ingesta de líquido está influida por la osmolalidad y por el volumen de sangre (fig. 11-5).

Con la privación de agua, el líquido extracelular se vuelve hiperosmótico, lo que, por su parte, causa que el fluido intracelular se vuelva hiperosmótico. El encéfalo contiene neuronas que actúan como osmorreceptores para la detección de incrementos en la presión osmótica del fluido extracelular (v. también el capítulo 34). Los osmorreceptores parecen estar situados en el órgano vas-

http://booksmedicos.org



● **Figura 11-5.** **A**, Estructuras que se supone que participan en la regulación de la ingesta de agua en las ratas. **B**, Circuitos neurales que señalizan cambios en el volumen y la osmolalidad de la sangre. (**A**, Redibujado de Shepherd GM. Neurobiology. Nueva York, Oxford University Press, 1983.)

culoso de la lámina terminal, que es un órgano circunventricular. Los órganos circunventriculares rodean a los ventrículos encefálicos y carecen de barrera hematoencefálica. El órgano subfornical y el órgano vasculoso están implicados en la sed. El área postrema actúa como una región quimiosensible que provoca el vómito.

La privación de agua causa, además, un descenso del volumen de sangre, que es detectado por receptores en la cara de baja presión de la vasculatura, incluyendo el atrio derecho (v. también el capítulo 17). Adicionalmente, el descenso en el volumen de sangre dispara la liberación de renina por el riñón. La renina fragmenta el angiotensinógeno en angiotensina-I, que después se hidroliza a angiotensina-II (v. el capítulo 34). Este péptido estimula la acción de beber mediante su acción sobre receptores de angiotensina-II en uno de los órganos circunventriculares, el órgano subfornical. La angiotensina-II causa además vasoconstricción y liberación de aldosterona y hormona antidiurética (ADH).

La ingesta insuficiente de agua es, generalmente, un problema mayor que su ingesta excesiva. Cuanta mayor cantidad de agua se toma respecto a la requerida, más fácilmente se elimina mediante la inhibición de la liberación de ADH por los terminales localizados en la glándula pituitaria posterior de las neuronas del núcleo supraóptico (v. el capítulo 40). Como se mencionó previamente, las señales que inhiben la liberación de ADH incluyen el incremento de volumen de sangre y la disminución de la osmolalidad del líquido extracelular. Otras áreas del hipotálamo, particularmente la región preóptica y el hipotálamo lateral, colaboran en la regulación de la ingesta de agua, como lo hacen algunas estructuras situadas fuera del hipotálamo.

Otras estructuras del control autónomo

Algunas regiones del prosencéfalo distintas del hipotálamo también participan en el control autónomo. Estas regiones incluyen el núcleo central de la amígdala y el núcleo del lecho de la estría terminal, así como algunas áreas de la corteza cerebral. La información alcanza estos centros autónomos superiores desde las vísceras a través de un sistema ascendente que implica al núcleo del haz solitario, al núcleo parabraquial, a la sustancia gris periacueductal y al hipotálamo. Las vías descendentes que colaboran en el control de la actividad autónoma se originan en estructuras como el núcleo paraventricular del hipotálamo, el grupo de células noradrenérgicas A5, el bulbo raquídeo ventrolateral rostral, y los núcleos del rafe y estructuras adyacentes del bulbo raquídeo ventromedial.

Influencias neurales sobre el sistema inmunitario

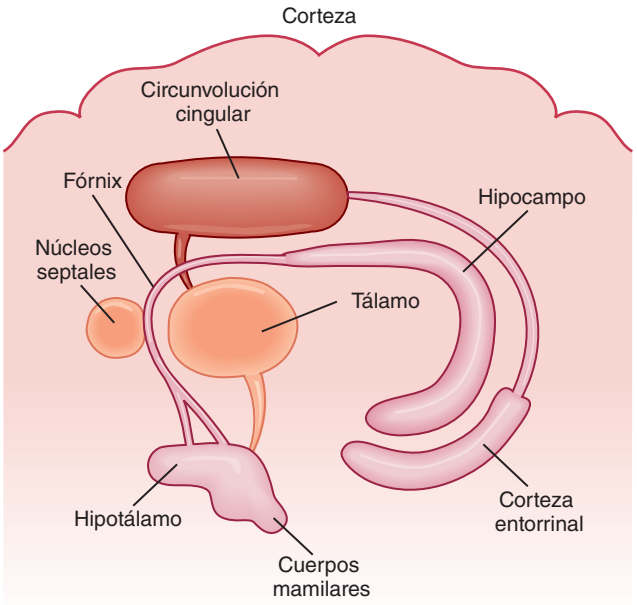
El estrés ambiental puede causar inmunosupresión, en la que el número de células T colaboradoras (*helper*) y la actividad de las células *natural killer* está reducida. La inmunosupresión puede incluso aparecer como resultado del condicionamiento clásico. Un mecanismo para dicho efecto implica la liberación del factor liberador de la corticotropina (CRF) desde el hipotálamo. El CRF causa la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) desde la glándula pituitaria; la liberación de ACTH estimula la secreción de corticoides adrenales, lo que provoca inmunosupresión (v. el capítulo 42). Otros mecanismos incluyen acciones neurales directas sobre el tejido linfoide. El sistema inmunitario puede influir, por su parte, en la actividad neural.

Comportamiento emocional

El sistema límbico colabora en el control del comportamiento emocional, en parte mediante su influencia sobre el hipotálamo. El lóbulo límbico es filogenéticamente la parte más antigua de la corteza cerebral. El circuito que conecta el lóbulo límbico con el hipotálamo (el circuito de Papez) regula el comportamiento emocional. Los componentes neurales de este circuito se denominan sistema límbico (fig. 11-6; v. también fig. 10-1).

El circuito de Papez conecta numerosas áreas de la neocorteza con el hipotálamo. La información pasa desde la circunvolución cingular hacia la corteza entorrinal y el hipocampo y, desde allí, a través del fórnix hacia los cuerpos mamilares del hipotálamo. El tracto mamilotalámico conecta después el hipotálamo con los núcleos ta-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 11-6.** El circuito de Papez. (De Groves PM, Schlesinger K. Introduction to Biological Psychology, 2.ª ed. Dubuque, IA, William C Brown, 1982.)

lámicos anteriores, que proyectan de vuelta hacia la circunvolución cingular. Otras estructuras incluidas en el circuito del sistema límbico son la amígdala y el núcleo del lecho de la estría terminal.

Las lesiones bilaterales del lóbulo temporal pueden producir el síndrome de Klüver-Bucy, que se caracteriza por la pérdida de la capacidad de detectar y reconocer el significado de objetos a partir de indicios visuales (agnosia visual), la tendencia a examinar oralmente los objetos, la atención a estímulos irrelevantes, la hipersexualidad, el cambio en los hábitos de la dieta, y la emotividad disminuida. Los componentes de este síndrome pueden atribuirse a la lesión de diferentes partes de la neocorteza y la corteza límbica. Por ejemplo, los cambios en el comportamiento emocional son ampliamente el resultado de lesiones de la amígdala, mientras que la agnosia visual está causada por la lesión de las áreas visuales de la neocorteza temporal.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. El sistema nervioso autónomo es un sistema motor que controla el músculo liso, el músculo cardíaco y las glándulas. Ayuda a mantener la homeostasia y coordina las respuestas a los estímulos externos. Sus componentes son los sistemas nerviosos simpático, parasimpático y entérico. Las vías motoras autónomas tienen neuronas preganglionares y posganglionares. Las neuronas preganglionares residen en el SNC, mientras que las neuronas posganglionares se sitúan en los ganglios periféricos.
2. Las neuronas preganglionares simpáticas se localizan en la región toracolumbar de la médula espinal, y las neuronas posganglionares simpáticas se localizan en ganglios paravertebrales y prevertebrales. Las neuronas preganglionares parasimpáticas se localizan en núcleos de los nervios craneales o en la médula espinal sacra. Las neuronas posganglionares parasimpáticas residen en ganglios localizados en o cerca de los órganos diana.
3. Las fibras aferentes viscerales inervan receptores sensoriales en las vísceras. La mayoría producen la activación de reflejos, pero algunas, además, tienen una función sensorial, como el dolor visceral y el gusto.
4. El sistema nervioso entérico incluye los plexos mientérico y submucoso en la pared del tracto gastrointestinal. El plexo mientérico regula la motilidad, y el plexo submucosal regula el transporte de iones y agua, y la secreción.
5. Los neurotransmisores en las sinapsis de las neuronas preganglionares en los ganglios autónomos incluyen acetilcolina (que actúa sobre receptores tanto nicotínicos como muscarínicos) y diferentes neuropéptidos. Las interneuronas de los ganglios liberan catecolaminas. Las neuronas posganglionares simpáticas suelen liberar noradrenalina como neurotransmisor (que actúa sobre receptores adrenérgicos), aunque también liberan neuropéptidos. Las neuronas posganglionares simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas liberan acetilcolina. Las neuronas posganglionares parasimpáticas liberan acetilcolina (que actúa sobre los receptores muscarínicos).
6. La pupila está controlada recíprocamente por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. La actividad simpática causa dilatación de la pupila (midriasis); la actividad parasimpática causa constricción pupilar (miosis).
7. El vaciado de la vejiga urinaria depende del flujo de salida parasimpático durante el reflejo de micción. La constricción simpática del esfínter interno de la uretra previene el escape. El reflejo de micción es iniciado por receptores de estiramiento, y está controlado en los adultos sanos por un centro de la micción situado en la protuberancia.
8. El hipotálamo contiene varios centros que controlan actividades autónomas y de otro tipo, incluyendo la pérdida de calor, la producción y conservación del calor, la alimentación y la saciedad, y la toma de líquidos.
9. El sistema límbico está formado por varias estructuras corticales y subcorticales. Controla el comportamiento emocional, en parte mediante la activación del sistema nervioso autónomo.

http://booksmedicos.org

SECCIÓN TRES

MÚSCULO

James M. Watras

CAPÍTULO 12 Fisiología del músculo esquelético
CAPÍTULO 13 Músculo cardíaco
CAPÍTULO 14 Músculo liso

http://booksmedicos.org

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 12

Fisiología del músculo esquelético

Las células musculares están muy especializadas en la conversión de la energía química en energía mecánica. En concreto, las células musculares utilizan la energía del ATP para generar fuerza o realizar un trabajo. Dado que este trabajo puede adoptar muchas formas (movimiento, bombeo de sangre o peristaltismo), se han desarrollado varios tipos de células musculares. Los tres tipos básicos de músculo corresponden al **músculo esquelético, músculo cardíaco** y **músculo liso**.

El músculo esquelético actúa sobre el esqueleto. Por ejemplo, en los miembros el músculo esquelético abarca toda una articulación, lo que le permite ejercer una acción de palanca. Este tipo de músculo está sometido a control voluntario (es decir, está controlado por el SNC) y desempeña un papel esencial en numerosas actividades, como el mantenimiento de la postura, el movimiento, el habla y la respiración. Cuando se visualiza al microscopio, el músculo esquelético presenta unas estriaciones transversales (a intervalos de 2-3 μm), que se deben a una disposición muy ordenada de los filamentos de actina y miosina dentro de las células musculares esqueléticas. Por ello, este músculo esquelético se denomina también **músculo estriado**. El corazón está constituido por músculo cardíaco y, aunque se trata de un músculo estriado, es un músculo involuntario (es decir, controlado por un marcapasos intrínseco y modulado por el sistema nervioso autónomo). El músculo liso (exento de las estriaciones evidentes en los músculos esquelético y cardíaco) es un músculo involuntario que, clásicamente, reviste vísceras huecas, como el intestino y los vasos. En estos tres tipos de músculo la fuerza se genera mediante la interacción de las moléculas de actina y miosina, proceso que requiere un incremento transitorio de las [Ca^{++}] intracelulares.

En este capítulo se analizan los mecanismos moleculares que explican la contracción del músculo esquelético y también los que regulan su potencia. Para poder entender esta información, es importante comenzar analizando la organización básica del músculo esquelético.

ORGANIZACIÓN DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

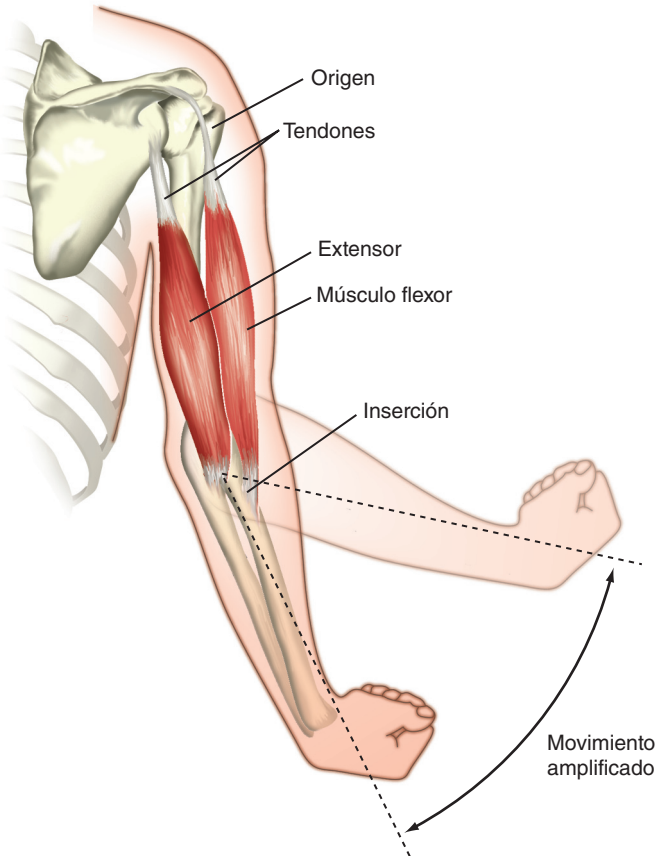
La figura 12-1 ilustra los músculos esqueléticos que rodean la articulación del codo. Los músculos están unidos al hueso a los dos lados de la articulación. El punto de unión más próximo a la columna se denomina **origen**, y el más alejado (región distal), **inserción**. Estas uniones se producen a través de **tendones** (tejido conjuntivo) en el extremo del músculo. Obsérvese que el punto de inserción está cerca de la articulación del codo, lo que permite un amplio margen de movimientos. También debe observarse que la articulación se rodea de músculos **flexores** en un lado y **extensores** en el contrario. Por tanto, la contracción del músculo flexor (v. músculo bíceps en la fig. 12-1) determina una reducción del ángulo de la articulación del codo (que acerca el antebrazo al hombro), mientras que la contracción del extensor (v. músculo tríceps en la fig. 12-1) realiza el movimiento opuesto (extensión del antebrazo).

En la figura 12-2 se resume la estructura básica del músculo esquelético. Cada músculo está constituido por numerosas células denominadas **fibras musculares**. Una capa de tejido conjuntivo, el **endomisio**, rodea cada una de estas fibras. Las fibras musculares individuales se agrupan a su vez para formar **fascículos**, que se rodean de otra capa de tejido conjuntivo conocida como **perimisio**. Dentro del perimisio se localizan los vasos sanguíneos y los nervios para las fibras musculares individuales. Por último, los fascículos se agregan para formar el músculo, y la vaina de tejido conjuntivo que rodea al músculo se denomina **epimisio**. En los extremos del músculo, las capas de tejido conjuntivo se unen para formar un tendón, que ancla el músculo al esqueleto. Las capas de tejido conjuntivo están constituidas principalmente por fibras de elastina y colágeno, y sirven para transmitir el movimiento de las moléculas de actina y miosina hacia el esqueleto y permitir así el movimiento. Estas capas de tejido conjuntivo contribuyen también a la tensión pasiva del músculo y a prevenir las lesiones de las fibras musculares por una sobredistensión o contracción excesiva (o por ambas).

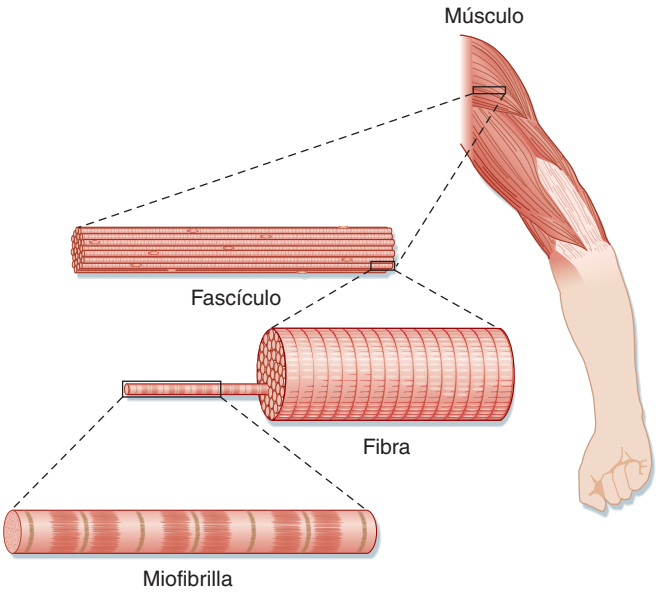
Las células musculares esqueléticas individuales son estrechas (10-80 μm de diámetro), pero pueden ser muy largas (hasta 25 cm de longitud). Cada una de ellas contiene haces de filamentos, las **miofibrillas**, que se disponen a lo largo de su eje longitudinal. El patrón de estriaciones macroscópicas de la célula se debe a un patrón repetido de estas miofibrillas. En concreto, la disposición regular de los filamentos gruesos y finos dentro de estas miofibrillas, junto con la alineación muy ordenada de miofibrillas adyacentes, es la responsable del aspecto estriado del músculo esquelético. Las estriaciones pueden observarse en las fibras musculares intactas y en las miofibrillas subyacentes.

Una miofibrilla puede subdividirse longitudinalmente en **sarcómeros** (fig. 12-3). El sarcómero está delimitado por dos líneas oscuras llamadas **líneas Z**, y representa una unidad contráctil repetida en el músculo esquelético. La longitud promedio de un sarcómero es de 2 μm. A ambos lados de la línea Z se encuentra una banda clara (**banda I**) que contiene filamentos finos constituidos principalmente por la proteína **actina**. La zona localizada entre las dos bandas I de un sarcómero es la **banda A**, que contiene filamentos gruesos correspondientes principalmente a la proteína **miosina**. Los filamentos finos de actina se extienden desde la línea Z hasta el centro del sarcómero, y se solapan con parte de los filamentos gruesos. La zona oscura en el extremo de la banda A representa esta región de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 12-1.** El músculo esquelético se inserta en el esqueleto a través de tendones y, clásicamente, abarca una articulación. Los puntos de unión proximal y distal de un tendón se denominan origen e inserción, respectivamente. Obsérvese que la inserción está cerca de la articulación, lo que permite una amplia gama de movimientos. Nótese también que los músculos esqueléticos se extienden a los dos lados de la articulación, lo que permite tanto la flexión como la extensión del antebrazo.



● **Figura 12-2.** El músculo esquelético está constituido por haces de fibras musculares denominados fascículos. Una fibra muscular representa una célula muscular individual y contiene haces de miofibrillas. Las estrías se deben a la disposición de los filamentos finos y gruesos. Véanse más detalles en el texto. (Reproducido de Bloom W, Fawcett DW. A Textbook of Histology, 10.ª ed., Filadelfia, Saunders, 1975.)

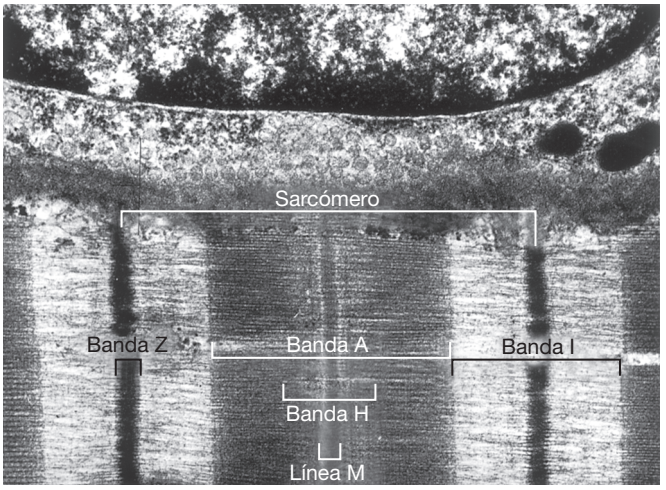
solapamiento entre los filamentos finos y gruesos. Una zona clara presente en el centro del sarcómero se denomina **banda H**. Esta zona se corresponde con la región de la banda A que contiene filamentos gruesos de miosina, pero no filamentos finos de actina. Por tanto, los filamentos finos de actina van desde la línea Z hasta el extremo de la banda H, y se solapan sobre una parte de los filamentos gruesos de la banda A. Una línea oscura, la **línea M**, resulta evidente en el centro del sarcómero e incluye proteínas que parecen esenciales para la organización y alineamiento de los filamentos gruesos del sarcómero.

Como se ilustra en la figura 12-3, cada miofibrilla de una fibra muscular se rodea de **retículo sarcoplásmico (RS)**. El RS es una red intracelular de membranas que desempeña un papel esencial en la regulación de la [Ca^{++}] intracelular. Unas invaginaciones del sarcolema llamadas **túbulos T** se introducen dentro de la fibra muscular cerca de los extremos de la banda A (es decir, cerca del RS). El RS y los túbulos T son sistemas de membrana distintos. El RS es una red intracelular, mientras que los túbulos T se encuentran en contacto con el espacio extracelular. Una hendidura (de unos 15 nm de ancho) separa los túbulos T del RS. La región del RS más próxima al túbulo T se conoce como **cisternas terminales**, y en ella se produce la liberación de Ca^{++}, que resulta fundamental para la contracción del músculo esquelético (v. más adelante). Las porciones longitudinales del RS están en continuidad con las cisternas terminales y se extienden por toda la longitud del sarcómero. Esta parte del RS contiene una elevada densidad de proteína de la bomba de Ca^{++} (la ATPasa de Ca^{++}), fundamental para la reacumulación del mismo en el RS y la consiguiente relajación del músculo.

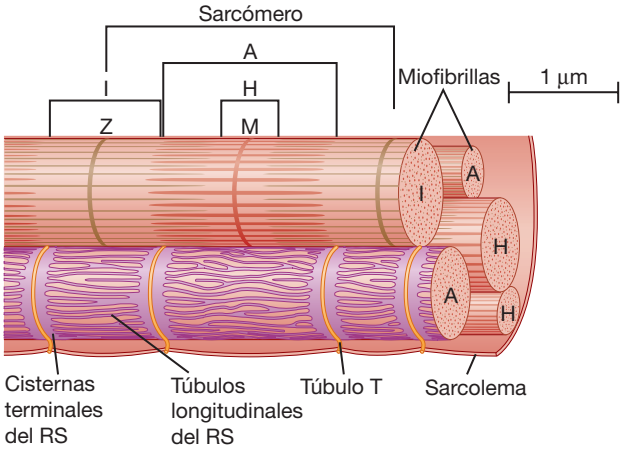
Los filamentos finos y gruesos se organizan de forma muy estrecha dentro de los sarcómeros de las miofibrillas (v. fig. 12-3). Como ya se ha comentado, los filamentos finos de actina van desde la línea Z hasta el centro del sarcómero, mientras que los gruesos de miosina se localizan en la zona central y se solapan con los filamentos finos de actina. Estos filamentos finos y gruesos se orientan de forma que, en la región de solapamiento dentro del sarcómero, cada filamento grueso de miosina queda rodeado por una serie de filamentos finos de actina en disposición hexagonal. La interacción dependiente del Ca^{++} entre los filamentos finos de actina y el filamento grueso de miosina es la responsable de la fuerza de contracción generada tras la estimulación muscular (v. más adelante).

Los filamentos gruesos de miosina se anclan en las líneas Z gracias a una proteína del citoesqueleto denominada **titina**. La titina es una proteína elástica muy grande (peso molecular superior a 3.000 kDa), que se extiende desde la línea Z hasta el centro del sarcómero, y que parece ser importante para la disposición y alineación de los filamentos gruesos del sarcómero. La titina puede servir también como receptor mecánico, e influye en la expresión de los genes y la degradación de proteínas de un modo dependiente de la actividad mecánica. Algunas formas de distrofia muscular se han atribuido a defectos en la titina.

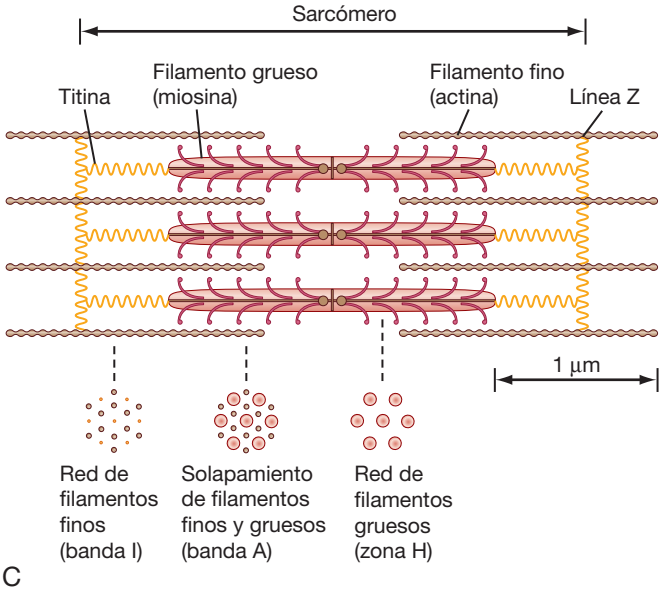
http://booksmedicos.org



A



B



C

● **Figura 12-3.** **A**, Las miofibrillas se disponen de forma paralela dentro de una fibra muscular. **B**, Cada fibrilla se rodea de retículo sarcoplásmico (RS). Las cisternas terminales del RS están asociadas de forma estrecha con los túbulos T y forman una tríada en la unión de las bandas I y A. Las líneas Z marcan el límite del sarcómero. Las estrías se forman por el solapamiento de las proteínas contráctiles. Se pueden distinguir tres bandas: la banda A, la banda I y la banda H. En el centro de la banda H se observa una línea M. **C**, Organización de las proteínas dentro de un sarcómero concreto. También se ilustra la disposición de las proteínas en un corte transversal.

El filamento fino está formado por la agregación de moléculas de actina (**actina globular** o **actina-G**) en una disposición helicoidal con dos hebras (**actina F** o **actina filamentosa**) (fig. 12-5). La proteína del citoesqueleto elongada llamada **nebulina** se extiende por toda la longitud del filamento fino y puede participar en la regulación de dicha longitud. Los dímeros de la proteína **tropomiosina** se extienden por todo el filamento de actina y cubren los lugares de unión de la miosina en las moléculas de actina. Cada dímero de tropomiosina se extiende sobre siete moléculas de actina, y los dímeros secuenciales de tropomiosina se disponen en una configuración cabeza-cola. En cada dímero de tropomiosina se encuentra un **complejo de troponinas** con tres subunidades **(troponinas T, I y C),** que condiciona la posición de la molécula de tropomiosina sobre el filamento de actina y, en consecuencia, su capacidad de inhibir la unión de la miosina al filamento de actina. La troponina T se liga a la tropomiosina, la troponina I facilita la inhibición de la unión de la miosina a la actina a través de la tropomiosina, y la troponina C se liga al Ca^{++}. La unión del calcio con la troponina C estimula el movimiento de la tropomiosina sobre el filamento de actina, lo que deja expuestos los lugares de unión de la miosina y facilita la interacción de los filamentos de actina y miosina y la contracción del sarcómero (v. más adelante). Otras proteínas asociadas al filamento fino son la **tropomodulina, la α-actinina** y la **proteína capZ**. La tropomodulina se localiza en el extremo del filamento fino, hacia la zona central del sarcómero, y puede participar en la determinación de la longitud del filamento fino, mientras que la α-actinina y la proteína capZ sirven para anclar el filamento fino en la línea Z.

La figura 12-6 ilustra la organización del filamento grueso. La **miosina** es una proteína grande (de unos 480 kDa) constituida por seis polipéptidos distintos con un par de cadenas pesadas grandes (200 kDa) y dos pares de cadenas ligeras (20 kDa). Las cadenas pesadas se unen entre ellas con una configuración de hélice α para formar un segmento largo a modo de bastón, en el que cada región N-terminal de la cadena pesada forma una gran cabeza globular. La región de la cabeza se aleja del filamento grueso hacia el filamento fino de actina, y se corresponde con la porción de la molécula capaz de unirse con la actina. La miosina también puede hidrolizar el ATP, y también se observa actividad ATPasa en la cabeza globular. Los dos pares de cadenas ligeras se asocian a la cabeza globular. Uno de estos pares de cadenas ligeras, las cadenas ligeras esenciales, es fundamental para la actividad ATPasa de la miosina. El otro par, llamado en ocasiones cadenas ligeras reguladoras, puede influir sobre la cinética de la unión de la miosina y la actina

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A NIVEL CELULAR

Las distrofias musculares constituyen un grupo de trastornos degenerativos determinados genéticamente. La **distrofia muscular de Duchenne** (DMD, descrita por G. B. Duchenne en 1861) es la distrofia muscular más frecuente y afecta a uno de cada 3.500 varones (3-5 años de edad). Se produce una atrofia muscular importante, la mayoría de los enfermos están en silla de ruedas a los 12 años y muchos fallecen por insuficiencia respiratoria en la edad adulta (30-40 años). La DMD es un trastorno recesivo ligado a X, que se ha vinculado con un defecto en el gen de la distrofina, que determina una deficiencia de la proteína distrofina en el músculo esquelético, la retina, el encéfalo y el músculo liso. La **distrofina** es una proteína grande (427 kDa), presente en poca cantidad en el músculo esquelético (0,025%). Se localiza en la superficie intracelular del sarcolema asociada con varias glucoproteínas integrales de la membrana (formando el complejo distrofina-glucoproteína). Este complejo distrofina-glucoproteína es una unión estructural entre el citoesqueleto subsarcolema de la célula muscular y la matriz extracelular (fig. 12-4) y parece que estabiliza el sarcolema previniendo de este modo la lesión inducida por la contracción (rotura). El complejo distrofina-glucoproteína puede servir también como andamio para las cascadas de transmisión de señales intracelulares que estimulan la supervivencia de la célula.

Aunque los defectos en el complejo distrofina-glucoproteína están implicados en muchas formas de distrofia muscular, estudios recientes han identificado algunas variantes de distrofia muscular con participación de otros mecanismos. En concreto, parece ser que la base de por lo menos una forma de distrofia muscular es un defecto en la reparación del sarcolema (por pérdida/mutación de la proteína disferlina) (**distrofia de los músculos de las cinturas de los miembros 2B**, que se asocia con atrofia muscular en la región pélvica). Un defecto de la proteína titina (las denominadas titinopatías) se relaciona con otras formas de distrofia muscular (p. ej., **distrofia de los músculos de las cinturas de los miembros 2J** y **distrofia muscular tibial**). La relación entre las mutaciones de titina y la distrofia muscular pueden indicar una alteración de la capacidad de la titina para unirse a un señalosoma, que puede inhibir la transcripción y potenciar la degradación de las proteínas. En este último mecanismo se ha demostrado que el señalosoma incluye una ubicuitina ligasa específica del músculo (en concreto, MuRF2), que puede inhibir un factor de transcripción (el factor de respuesta sérico) potenciando su traslocación al citosol y estimulando la degradación de la proteína (mediante la unión a ubicuitina, v. capítulo 1). Las mutaciones de la proteasa **calpaína 3** (que determinan la pérdida de la actividad proteasa) se han relacionado también con algunos tipos de distrofias musculares (p. ej., distrofia de los músculos de las cinturas de los miembros 2A), según parece por apoptosis.

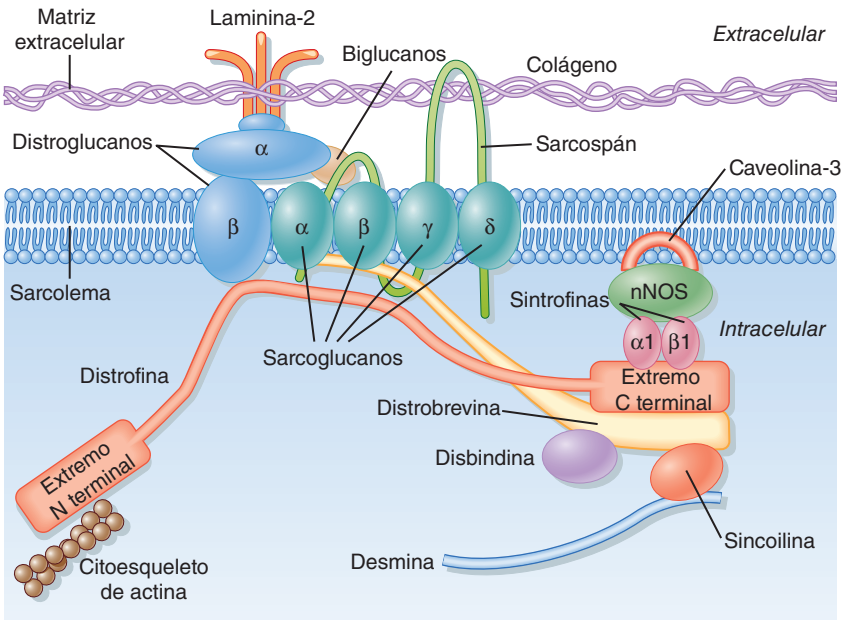
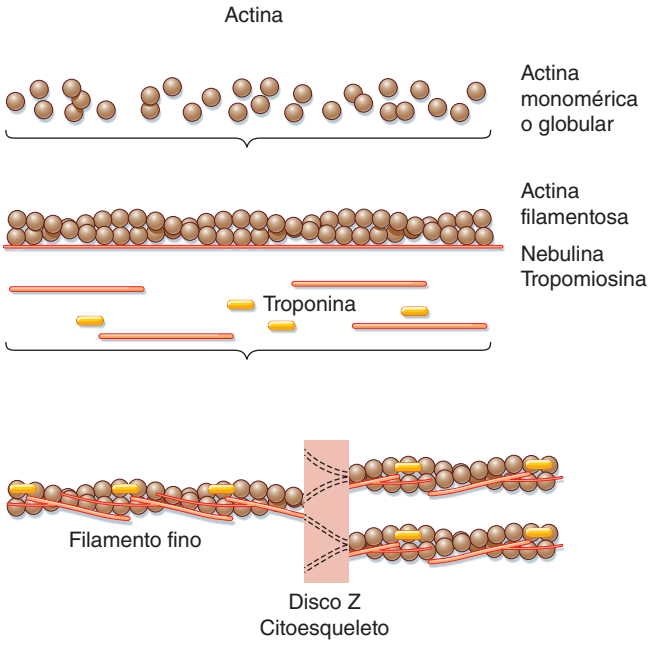


Figura 12-4. Organización del complejo distrofina-glucoproteína en el músculo esquelético. Este complejo distrofina-glucoproteína es un enlace estructural entre el citoesqueleto de la célula muscular y la matriz extracelular, que parece estabilizar el sarcolema y prevenir de este modo la lesión inducida por contracción (rotura). La distrofia muscular de Duchenne se asocia con una pérdida de distrofina.

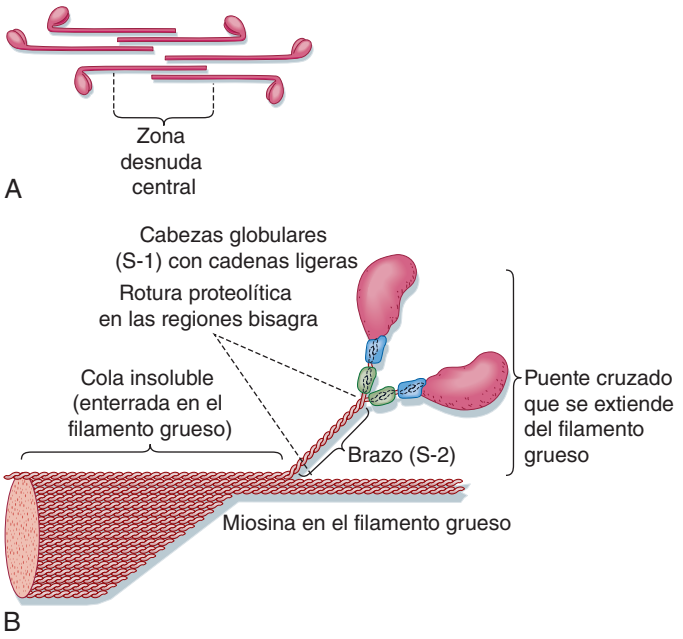
en determinadas circunstancias. Por tanto, la actividad ATPasa de la miosina se localiza en la cabeza globular de la miosina, y necesita la presencia de cadenas ligeras (en concreto, de las cadenas ligeras «esenciales»).

Los filamentos de miosina forman agrupaciones cola-con-cola de moléculas de miosina, lo que permite una disposición bipolar del filamento grueso. El filamento grueso se extiende a ambos lados de la zona desnuda central mediante una asociación cabeza-cola de las moléculas de miosina, lo cual permite mantener una organización bipolar del filamento grueso centrado en la línea M. Esta organización bipolar resulta esencial para que las líneas Z se aproximen entre ellas durante la contracción (es decir, para que se acorte el sarcómero). Los mecanismos que controlan esta estructura tan organizada del filamento grueso de miosina no están claros, aunque se cree que la proteína del citoes-

http://booksmedicos.org



● **Figura 12-5.** Organización de un filamento fino. La polimerización de la actina monomérica en una actina filamentosa forma el esqueleto del filamento fino. Este filamento contiene varias proteínas reguladoras/estructurales, como la nebulina, tropomiosina y troponina.



● **Figura 12-6.** Organización de un filamento grueso. Un filamento grueso está formado por la polimerización de moléculas de miosina en una disposición cola-con-cola que se extiende desde el centro del sarcómero (**A**). Una molécula de miosina individual tiene una región de la cola y una región de puentes cruzados. Esta última región contiene un brazo y las cabezas globulares (**B**). Las cabezas globulares contienen cadenas ligeras, que resultan importantes para la función de ATPasa de la miosina.

queleto titina participa en la formación de un andamiaje para la organización y alineación de los filamentos gruesos dentro del sarcómero. Otras proteínas presentes en los filamentos gruesos (como la **miomesina** y la **proteína C**) también pueden intervenir en la organización bipolar o empaquetado de los filamentos gruesos (o en ambos).

CONTROL DE LA ACTIVIDAD MUSCULAR ESQUELÉTICA

Nervios motores y unidades motoras

El músculo esquelético está controlado por el SNC. En concreto, cada músculo esquelético se inerva por una **motoneurona** α. Los cuerpos celulares de estas motoneuronas se localizan en el asta ventral de la médula espinal (fig. 12-7; v. también el capítulo 9). Los axones motores salen por las raíces ventrales y llegan al músculo a través de los nervios periféricos mixtos. Los nervios motores se ramifican en el músculo, y cada rama inerva una sola fibra muscular. La sinapsis colinérgica especializada que forma la **unión neuromuscular** y el proceso de transmisión neuromuscular que da origen a un potencial de acción en la fibra muscular se han descrito en el capítulo 6.

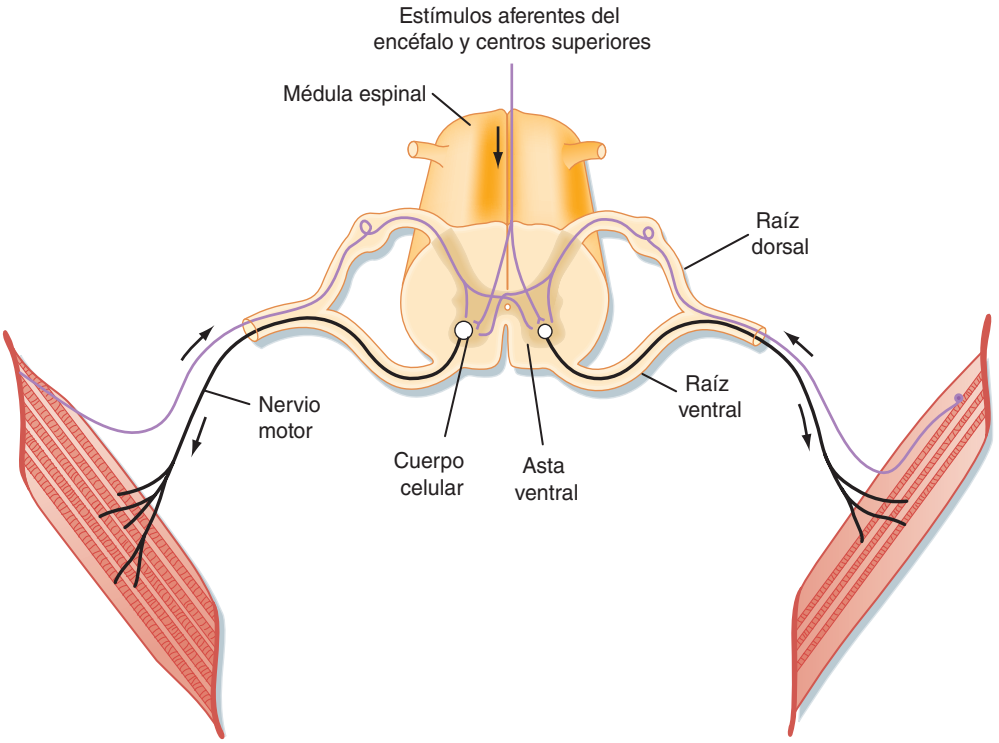
Una **unidad motora** está constituida por un nervio motor y todas las fibras musculares que inerva. La unidad motora es la unidad funcional contráctil, porque todas las células musculares de una unidad motora se contraen de forma sincrónica cuando dispara el nervio motor. El tamaño de las unidades motoras dentro de un músculo varía según sea la función del mismo. En el músculo recto del ojo, las unidades motoras son pequeñas (es decir, pocas fibras musculares se inervan por una motoneurona), y por ello el movimiento ocular se puede controlar con gran precisión. Por el contrario, las unidades motoras de la pierna son grandes, lo que facilita poder correr. La activación de un número variable de unidades motoras dentro del músculo es un mecanismo que permite controlar la tensión generada en el mismo (v. más adelante).

La unión neuromuscular formada por la motoneurona α se denomina **placa terminal** (v. capítulo 6 para más detalles). La acetilcolina liberada en la motoneurona α en la unión neuromuscular inicia un potencial de acción en la fibra muscular, que se extiende con rapidez por toda su longitud. La duración del potencial de acción en el músculo esquelético es inferior a 5 ms, lo que contrasta con la duración del potencial de acción en el músculo cardíaco, que es unos 200 ms. La corta duración del potencial de acción en el músculo esquelético permite contracciones muy rápidas de la fibra, y es otro mecanismo mediante el cual se puede aumentar la fuerza de la contracción. El aumento de la tensión mediante la estimulación repetitiva del músculo se denomina tetania (este fenómeno se describe con mayor detalle en este capítulo).

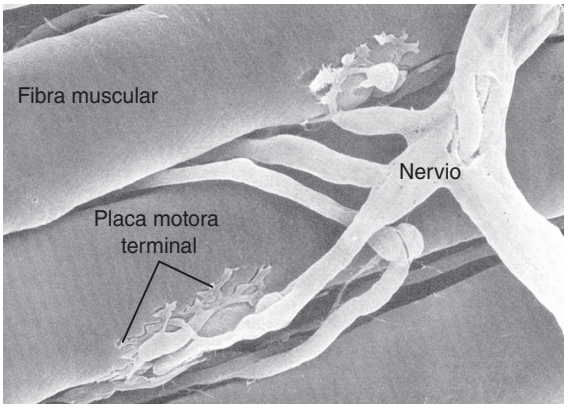
Acoplamiento excitación-contracción

Cuando un potencial de acción se transmite a lo largo del sarcolema de la fibra muscular y posteriormente por los túbulos T, se produce una liberación de Ca^{++} en las cisternas terminales del RS hacia el mioplasma. Esta liberación de Ca^{++} del RS aumenta la $[Ca^{++}]$ intracelular, lo que a su vez potencia la interacción entre actina y miosina y la contracción. La figura 12-8 muestra la evolución temporal del aumento de $[Ca^{++}]$ intracelular en relación con el potencial de acción y el desarrollo de la fuerza. El potencial de acción es muy corto (5 ms). La elevación de la $[Ca^{++}]$ intracelular

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



A



B

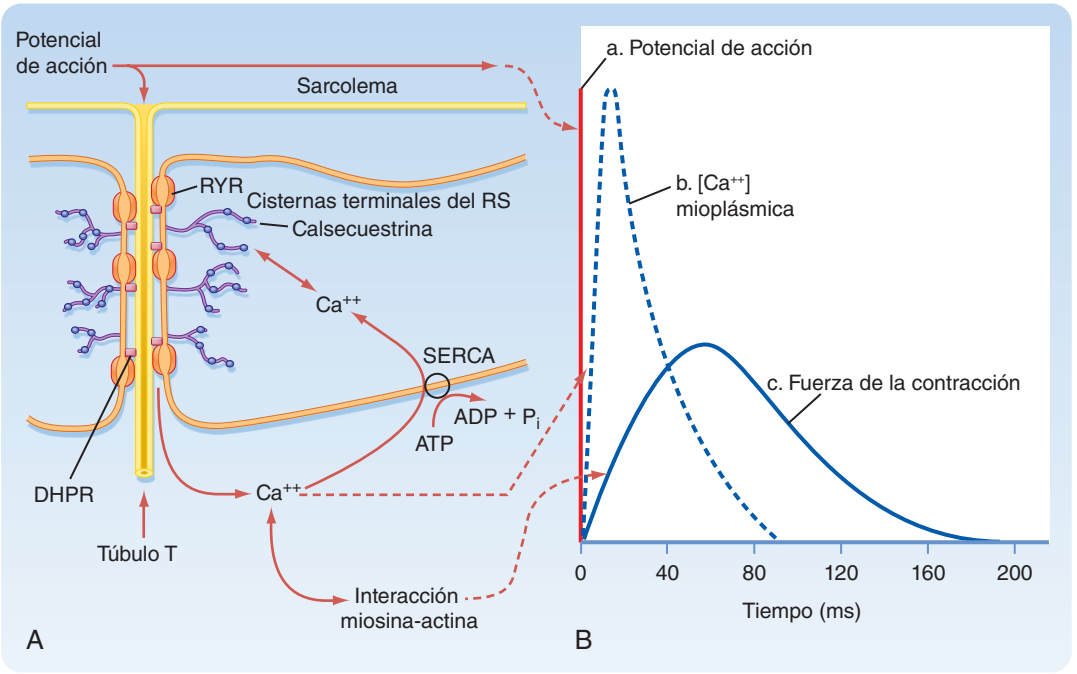
● **Figura 12-7.** El músculo esquelético es un músculo voluntario controlado por el SNC, y las señales eferentes (es decir, los potenciales de acción) llegan a través de una motoneurona α a las fibras musculares. Cada motoneurona puede inervar muchas fibras musculares dentro de un músculo, aunque cada fibra muscular sólo es inervada por una motoneurona (**A**). **B**, Microfotografía electrónica de barrido que muestra la inervación de varias fibras musculares por una sola motoneurona (**B**, Tomado de Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Physiology, 12.ª ed., Nueva York, Chapman & Hall, 1994.)

empieza poco después del potencial de acción, y alcanza el máximo en 20 ms. Este incremento de la concentración de calcio inicia una contracción, denominada sacudida.

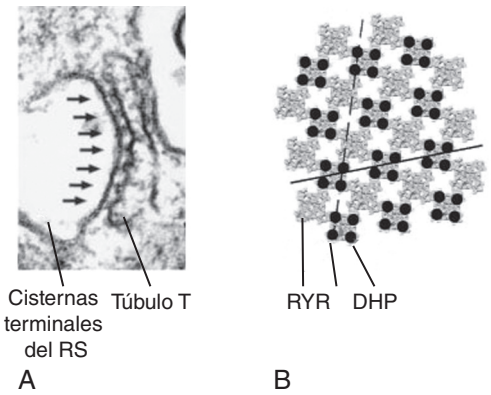
El mecanismo que subyace al aumento de [Ca^{++}] intracelular implica una interacción entre las proteínas del túbulo T y las cisternas terminales adyacentes del RS. Como se ha descrito antes (v. fig. 12-3), el túbulo T es una invaginación del sarcolema que se extiende dentro de la fibra muscular, y se asocia de un modo estrecho con dos cisternas terminales del RS. La asociación del túbulo T con dos cisternas terminales afrontadas se llama una **tríada**. Aunque existe una hendidura entre el túbulo T y las cisternas terminales (de unos 15 nm de ancho), las proteínas forman puentes dentro de la misma. Basándose en su aspecto en microscopía electrónica, estas proteínas se conocen como **pies** (fig. 12-9). Estos pies son los canales para la liberación de Ca^{++} de la membrana de las cisternas terminales, responsables de la elevación de la [Ca^{++}] intracelular como respuesta al potencial de acción. Dado que estos canales se ligan al fármaco **rianodina**, suelen llamarse **receptor de rianodina (RYR)**. El RYR es una proteína grande (500 kDa), que existe en forma de homotetrámero. Sólo una parte pequeña de la molécula de RYR está realmente incluida dentro de la membrana del RS. La mayor parte de la molécula de RYR parece estar localizada en el mioplasma, y ocupa el espacio entre las cisternas terminales y el túbulo T (fig. 12-10).

En la membrana del túbulo T se cree que el RYR interacciona con una proteína llamada **receptor de dihidropiridina (DHPR)**. El DHPR es un canal de Ca^{++} regulado por voltaje de tipo L con cinco subunidades. Una de ellas se une a los fármacos bloqueantes de los canales de tipo dihidropiridina, y parece fundamental para la capacidad del potencial de acción del túbulo T para inducir la liberación de calcio en el RS. Sin embargo, no es necesaria la entrada de Ca^{++} en la célula a través del DHPR para que se inicie la liberación de Ca^{++} en el RS. De hecho, el músculo esquelético es capaz de contraerse en ausencia de

http://booksmedicos.org



● Figura 12-8. La estimulación de una fibra muscular esquelética inicia un potencial de acción en el músculo, que viaja por el túbulo T e induce la liberación de Ca^{++} en las cisternas terminales del RS (**A**). El incremento de la $[Ca^{++}]$ intracelular produce una contracción. Conforme se bombea el Ca^{++} de nuevo hacia el RS por la Ca^{++}-ATPasa (SERCA), se produce la relajación. **B**, Evolución temporal del potencial de acción, concentración de Ca^{++} mioplásmica y fuerza de la contracción tetánica.



● Figura 12-9. **A**, Microfotografía electrónica de una tríada que ilustra los «pies» entre el túbulo T y el RS, que se consideran los receptores de rianodina (RYR) en el RS. **B**, Cada RYR en el RS se asocia con cuatro receptores de dihidropiridina (DHPR) en el túbulo T. (Tomado de Protasi F et al. Biophys J 79:2494, 2000.)

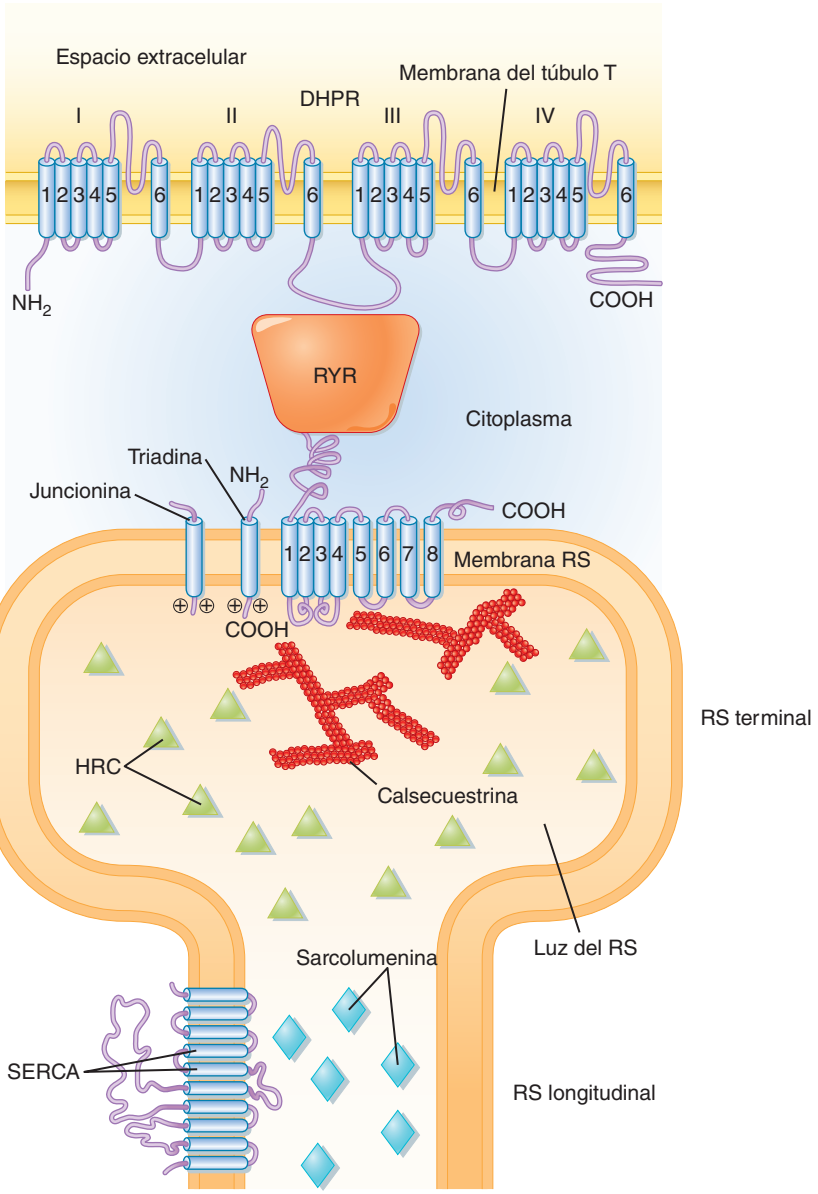
Ca^{++} extracelular o cuando existe una mutación de DHPR, de forma que no se conduce Ca^{++} a su través. Por el contrario, se cree que la liberación de Ca^{++} de las cisternas terminales del RS es consecuencia de un cambio de forma del DHPR cuando el potencial de acción desciende por el túbulo T, y que este cambio de la forma del DHPR es responsable, mediante interacciones entre las proteínas, de abrir el RYR y liberar el Ca^{++} hacia el mioplasma.

El análisis estructural, incluidas técnicas de congelación-fractura, aporta pruebas de una estrecha asociación física entre DHPR y RYR (v. fig. 12-9). Los DHPR de la membrana del túbulo T parecen localizarse directamente en las cuatro esquinas del canal RYR homotetramérico subyacente en la membrana del RS.

Otras proteínas localizadas cerca del RYR son la **calsecuestrina, triadina** y **juncionina** (v. fig. 12-10). La calsecuestrina es una proteína quelante de Ca^{++} de baja afinidad, que se encuentra en la luz de las cisternas terminales y que permite almacenar Ca^{++} en altas concentraciones y establecer, de este modo, un gradiente de concentración favorable, que facilita la salida de calcio desde el RS hacia el mioplasma cuando se abre el RYR. La triadina y la juncionina se localizan en las membranas de las cisternas terminales, y se unen al RYR y a la calsecuestrina; podrían ser responsables de que la calsecuestrina quede anclada cerca de RYR, aumentando de este modo la capacidad de taponamiento del Ca^{++} en el lugar donde se produce la liberación del mismo. La **proteína quelante de calcio rica en histidina (HRC)** es otra proteína quelante de Ca^{++} de baja afinidad en la luz del RS, aunque menos abundante que la calsecuestrina. Parece ser que la HRC se une a la triadina de un modo dependiente del Ca^{++}, lo que incrementa la posibilidad de que desempeñe un papel más importante que el mero taponamiento del Ca^{++}.

La relajación del músculo esquelético se produce cuando el Ca^{++} intracelular es secuestrado de nuevo por el RS. La captación de Ca^{++} por el RS se debe principalmente a la acción de la bomba de Ca^{++} (es decir, la ATPasa de Ca^{++}). Esta bomba no es exclusiva del músculo esquelético, y se encuentra en todas las células en relación con el retículo endoplásmico. Por esto, se ha denominado **SERCA**, que corresponde a las siglas en inglés de **ATPasa de calcio ligada al retículo sarcoplásmico-endoplásmico**. La SERCA es la proteína más abundante en el RS del músculo esquelético, y se distribuye por todos los túbulos longitudinales

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 12-10. Estructura molecular y relaciones entre el receptor de dihidropiridina en la membrana del túbulo T (DHPR) y el RYR en la membrana del RS. La triadina es una proteína asociada al RS que puede participar en la interacción entre RYR y DHPR. La calsecuestrina es una proteína quelante de calcio con baja afinidad, que permite que se acumule calcio en las cisternas terminales. Véanse más detalles en el texto. (Tomado de Rossi AE, Dirksen RT: Muscle Nerve 33:715, 2006.)

A NIVEL CELULAR

Se han realizado diversos estudios sobre mutaciones para valorar la región de DHPR que resulta crucial para la apertura de RYR. Un sitio de interacción posible (que se muestra en la fig. 12-10) es el asa mioplásmica entre los dominios transmembrana II y III de la subunidad α_1 de DHPR. Se piensa que la región sensible al voltaje de DHPR implicada en el desplazamiento de cargas intramembrana reside en los segmentos S_4 transmembrana de la subunidad α_1. Las mutaciones genéticas de RYR o DHPR o de ambas se han asociado con alteraciones patológicas de la [Ca^{++}] mioplásmica. Estas alteraciones incluyen la hipertermia maligna y la enfermedad del núcleo central, según se describe más adelante. Estas mutaciones se localizan clásicamente en la vertiente mioplásmica de RYR, aunque se han observado también mutaciones en un asa mioplásmica de DHPR.

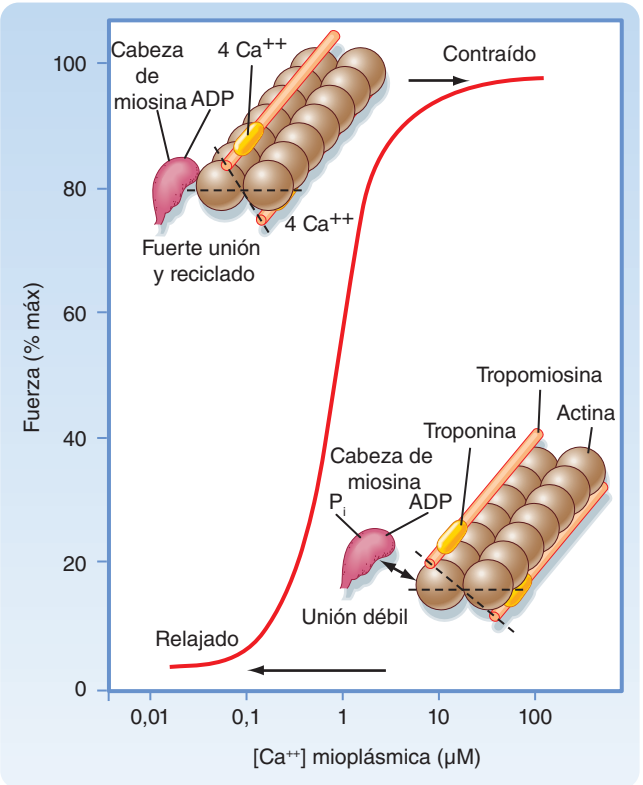
y también por las cisternas terminales. Transporta dos moléculas de Ca^{++} hacia su luz por cada molécula de ATP que se hidroliza*. Por tanto, el Ca^{++} transitorio observado durante la contracción en sacudida (v. fig. 12-8) refleja la liberación de Ca^{++} de las cisternas terminales a través de RYR y su recaptación, sobre todo en la porción longitudinal del RS, gracias a la SERCA. La proteína quelante de Ca^{++} de baja afinidad **sarcalumenina** aparece a lo largo de todos los túbulos longitudinales del RS y en las regiones que no corresponden a la unión de las cisternas terminales, y se considera implicada en la transferencia del Ca^{++} desde los sitios en los que tiene lugar su captación en los túbulos longitudinales hacia el lugar de liberación en las cisternas terminales. Recientes estudios sugieren que la sarcalumenina aumenta la captación de Ca^{++} por la SERCA, por lo menos en parte mediante el taponamiento del Ca^{++} luminal cerca de la bomba.

*Durante el transporte de Ca^{++}, la SERCA intercambia dos iones Ca^{++} por dos iones H^+ (es decir, saca H^+ del RS).

http://booksmedicos.org

Interacción actina-miosina: formación de enlaces cruzados

Como se ha comentado antes, la contracción del músculo esquelético requiere un incremento de la [Ca^{++}] intracelular. Además, el proceso de contracción está regulado por el filamento fino. Como se muestra en la figura 12-11, la fuerza contráctil (es decir, la tensión) aumenta de forma sigmoidea conforme la [Ca^{++}] intracelular aumenta por encima de 0,1 µm, de forma que la mitad de la fuerza máxima se consigue con un Ca^{++} inferior a 1 µm. El mecanismo mediante el cual el Ca^{++} permite este aumento de la tensión es el siguiente. El Ca^{++} liberado del RS se liga a la troponina C. Una vez unida al Ca^{++}, la troponina C facilita el movimiento de la molécula de tropomiosina asociada hacia la hendidura del filamento de actina. Este movimiento de la tropomiosina expone el sitio de unión de miosina en el filamento de actina y permite la formación de un enlace cruzado y la consiguiente generación de tensión (v. más adelante). La troponina C tiene cuatro sitios de unión del Ca^{++}. Dos de ellos muestran una elevada afinidad por el Ca^{++}, aunque en reposo también se une a ellos el Mg^{++}. Parece ser que estos sitios están implicados en el control y la potenciación de la interacción entre las subunidades de las troponinas I y T. Los otros dos sitios de unión muestran una menor afinidad y se ligan al Ca^{++} cuando su concentración aumenta tras la liberación desde el RS. La unión de la miosina con los filamentos de actina parece causar un desplazamiento todavía mayor de tropomiosina.



● **Figura 12-11.** La fuerza contráctil del músculo esquelético aumenta de modo dependiente del calcio como consecuencia de la unión del calcio con la troponina C, con posterior separación de la tropomiosina respecto de los lugares de unión de miosina en las moléculas de actina subyacentes. Véanse más detalles en el texto. (Tomado de MacLennan DH et al. J Biol Chem 272: 28.815, 1997.)

Aunque una molécula de tropomiosina determinada abarca siete moléculas de actina, se plantea la hipótesis de que la potente unión de la miosina con la actina determina el movimiento de la molécula de tropomiosina adyacente, expo-

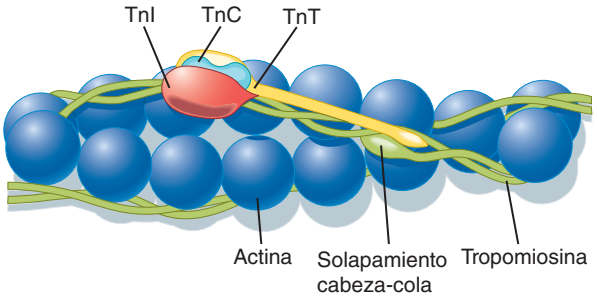
APLICACIÓN CLÍNICA

Entre las enfermedades genéticas que producen alteraciones en la homeostasia del calcio en el músculo esquelético se incluyen la **hipertermia maligna (HM)**, la **enfermedad del núcleo central (ENC)** y la **enfermedad de Brody (EB)**. La HM es una enfermedad autosómica dominante, que tiene consecuencias mortales en determinadas circunstancias quirúrgicas. Algunos anestésicos, como el halotano o el éter, y el relajante muscular succinilcolina pueden producir una liberación incontrolada del RS, lo que se traduce en rigidez muscular, taquicardia, hiperventilación e hipertermia. Este cuadro resulta mortal, salvo que se trate de forma inmediata. Actualmente, se dispone de una serie de pruebas (que utilizan las respuestas contráctiles de las biopsias musculares) para valorar si el enfermo sufre una HM. La incidencia de HM es aproximadamente de 1 por cada 15.000 niños y 1 por cada 50.000 adultos tratados con anestésicos. La HM es consecuencia de un defecto en el canal de liberación del Ca^{++} del RS (RYR), que se activa en presencia de los anestésicos descritos antes y ocasiona una liberación del calcio hacia el mioplasma y la consiguiente contracción muscular prolongada (rigidez). El defecto de RYR no se limita a un solo locus. En algunos casos la HM se ha vinculado con un defecto en el DHPT del túbulo T.

La ENC es un trastorno autosómico dominante poco frecuente, que ocasiona debilidad muscular, pérdida de mitocondrias en el centro de las fibras musculares esqueléticas y cierta desintegración de los filamentos contráctiles. La ENC se relaciona de forma estrecha con la HM, de forma que los pacientes con ENC se deberían tratar como si fueran susceptibles de sufrir una HM durante las intervenciones quirúrgicas. Se plantea que los núcleos centrales que no tienen mitocondrias corresponden a zonas de elevación del calcio intracelular secundarias a una mutación de RYR. Esta pérdida de mitocondrias se produce cuando captan el aumento de calcio y se sobrecargan del mismo.

La EB se caracteriza por calambres musculares indoloros y alteraciones de la relajación muscular durante el ejercicio. Al subir escaleras, por ejemplo, el paciente sufre una rigidez de los músculos y no los puede emplear de forma temporal. Esta alteración de la relajación puede afectar a los músculos de las piernas, brazos y párpados, y esta respuesta empeora con el frío. La EB puede ser autosómica dominante o recesiva, y puede producirse por mutaciones de hasta tres genes. Sin embargo, la EB es poco frecuente (afecta a 1 de cada 10.000.000 de nacimientos). Parece ser que la EB se debe a una reducción de la actividad de la bomba del calcio SERCA1 presente en las células musculares esqueléticas de contracción rápida (v. más adelante). La menor actividad de SERCA1 se ha asociado con una mutación del gen SERCA1, aunque también puede existir un factor accesorio que contribuye a reducir la captación de calcio en el RS en las fibras musculares esqueléticas de contracción rápida de los enfermos con EB.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

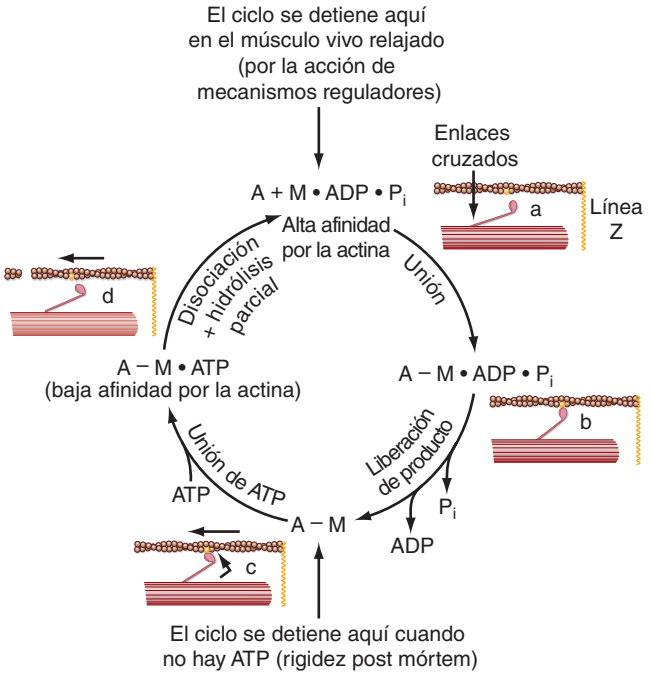


● Figura 12-12. Organización del filamento fino que muestra una disposición en doble hélice de la tropomiosina sobre el filamento de actina, de forma que las moléculas de tropomiosina consecutivas se disponen en una forma cabeza-cola. Esta configuración puede facilitar la interacción de una unidad de tropomiosina con la adyacente. También se muestra el complejo de troponina, que está constituido por tres subunidades: troponina C (TnC), troponina I (TnI) y troponina T (TnT). Véanse más detalles en el texto. (Tomado de Gordon AM et al: Physiol Rev 80:853, 2000.)

niendo quizá los lugares de unión para la miosina de hasta 14 moléculas de actina. Esta capacidad de una molécula de tropomiosina de influir sobre el movimiento de otra puede ser consecuencia de la estrecha proximidad entre las moléculas de tropomiosina (fig. 12-12).

Ciclo de los enlaces cruzados: acortamiento del sarcómero

Cuando se han unido la actina y la miosina, los cambios de la forma de la molécula de miosina dependientes del ATP condicionan el desplazamiento de los filamentos de actina hacia la zona central del sarcómero. Este movimiento acorta la longitud del sarcómero y determina así la contracción de la fibra muscular. Se supone que el mecanismo mediante el cual la miosina genera fuerza y acorta el sarcómero implica cuatro pasos básicos, que se denominan en conjunto ciclo de los enlaces cruzados (marcados con las letras *a* a *d* en la fig. 12-13). En estado de reposo, la miosina tiene un ATP parcialmente hidrolizado (estado *a*). Cuando se produce la liberación de Ca^{++} de las cisternas terminales del RS, se liga a la troponina C, que a su vez estimula el movimiento de la tropomiosina sobre el filamento de actina, lo que deja expuestos los sitios de unión para la miosina sobre la actina. De este modo, se permite que la cabeza de miosina «energizada» se una a la actina subyacente (estado *b*). A continuación, la miosina experimenta un cambio de forma, conocido como «reacción en cremallera», que tira del filamento de actina hacia el centro del sarcómero (estado *c*). La miosina libera ADP y P_i durante la transición al estado *c*. La unión del ATP a la miosina reduce la afinidad de la miosina por la actina, lo que determina la liberación de la miosina del filamento de actina (estado *d*). Entonces, la miosina hidroliza de forma parcial el ATP, y parte de la energía del mismo se utiliza para recolocar la cabeza y recuperar el estado de reposo. Si la $[Ca^{++}]$ intracelular sigue elevada, la miosina sufrirá otro ciclo de enlaces cruzados y determinará otra contracción muscular. La acción en cremallera de los enlaces cruzados es capaz de desplazar el filamento fino unos 10 nm. El ciclo continúa hasta que la SARCA bombea el Ca^{++} hacia el interior del RS de nuevo. Conforme disminuye la $[Ca^{++}]$, el Ca^{++} se disocia de la troponina C y el complejo troponina-tropomiosina se mueve y bloquea los sitios de unión de miosina sobre el filamento de



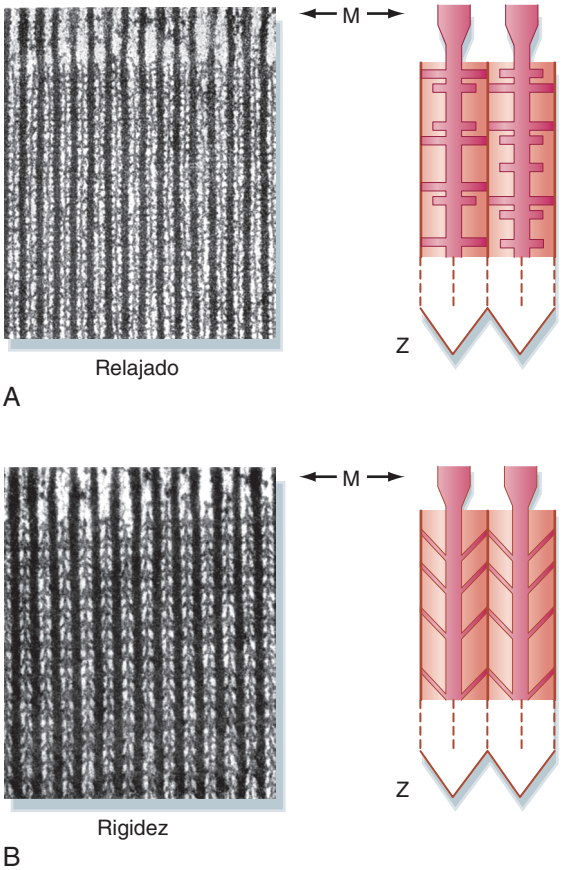
● Figura 12-13. Ciclo de enlaces cruzados. **Estado a**, en el estado de relajación, el ATP se hidroliza parcialmente (M · ADP · P_i). **Estado b**, en presencia de un aumento del calcio mioplásmico, la miosina se liga a la actina. **Estado c**, la hidrólisis del ATP se completa y determina un cambio de forma de la molécula de miosina, que tira del filamento de actina hacia el centro del sarcómero. **Estado d**, un nuevo ATP se liga a la miosina y condiciona la liberación del enlace cruzado. La hidrólisis parcial del nuevo ATP ligado recoloca la cabeza de la miosina, que vuelve a estar preparada para unirse una y otra vez. Si la concentración de calcio en el mioplasma sigue elevada, el ciclo se repite, pero si esta concentración es baja, se produce la relajación.

actina. Cuando se agota el depósito de ATP, como sucede en el momento de la muerte, el ciclo se detiene en el estado *c* con formación de complejos actina-miosina permanentes (rigidez). En este estado, el músculo queda rígido y la situación se conoce como **rigidez post mórtem**.

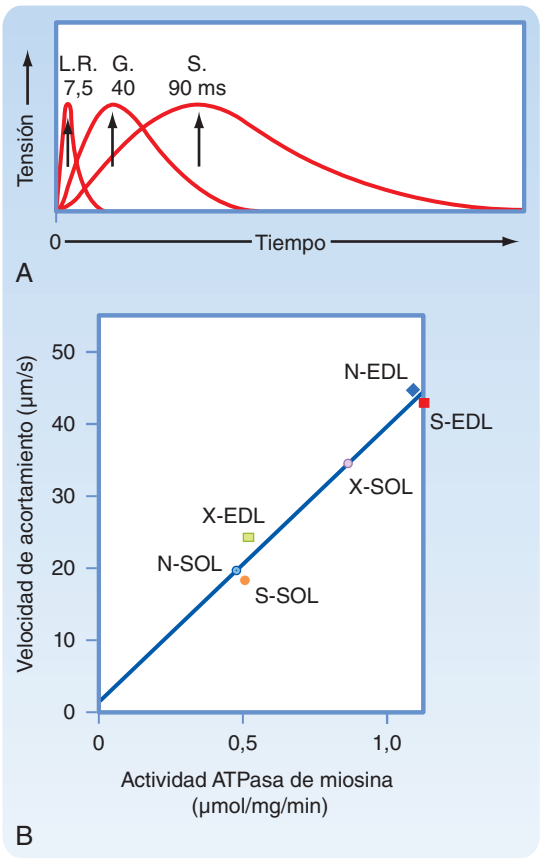
Como ya se ha comentado, la formación de los filamentos gruesos implica la asociación de las moléculas de miosina en una configuración cola-con-cola para conseguir una orientación bipolar (v. fig. 12-6). Esta orientación bipolar permite a la miosina tirar de los filamentos de actina hacia el centro del sarcómero durante el ciclo de los enlaces cruzados. Las moléculas de miosina se orientan también en una disposición helicoidal en el filamento grueso, de forma que los enlaces cruzados se extienden hacia cada uno de los seis filamentos finos que rodean al filamento grueso (v. fig. 12-3). Estas proyecciones/enlaces cruzados de miosina pueden observarse en las microfotografías electrónicas del músculo esquelético (fig. 12-14) y parecen extenderse en perpendicular con respecto a los filamentos gruesos en reposo. En estado de contracción, los enlaces cruzados de miosina se desplazan hacia el centro del sarcómero, lo que es compatible con un efecto de cremallera de la cabeza de miosina.

El mecanismo de ciclos de enlaces cruzados que se acaba de describir se conoce como la **teoría de los filamentos deslizantes**, porque los enlaces cruzados de

http://booksmedicos.org



● Figura 12-14. Microfotografía electrónica de músculo esquelético en estado relajado y contraído (rigidez). La dirección de los enlaces cruzados en estado de contracción es compatible con la acción de cremallera de la miosina, que tira de la actina hacia el centro del sarcómero. (Modificado de Patton H et al: Textbook of Physiology, Filadelfia, Saunders, 1989.)



● Figura 12-15. **A**, EL músculo muestra variaciones en la velocidad de contracción. G: músculo gastrocnemio de la pierna. RL: músculo recto lateral del ojo. S: músculo sóleo de la pierna. **B**, La velocidad de acortamiento se correlaciona con la actividad de la ATPasa de miosina. (**A**, tomado de Montcastle V [ed.]: Medical Physiology, 12.ª ed., San Luis, Mosby, 1974; **B**, tomado de Barany M, Close RI: J Phyisiol 213:455, 1971.) N-SOL: sóleo normal (contracción lenta); ELD-N: extensor largo de los dedos normal (contracción rápida); ELD-AU: extensor largo de los dedos autoinervado (se corta el nervio motor del ELD y se sutura de nuevo); SOL-AU: sóleo autoinervado (se corta el nervio motor del sóleo y se sutura de nuevo); ELD-X: extensor largo de los dedos con inervación cruzada (ELD inervado por el nervio motor del sóleo); SOL-X: SOL inervado de forma cruzada (sóleo inervado por el nervio motor del ELD).

miosina tiran del filamento de actina hacia el centro del sarcómero, lo que se traduce en el aparente «deslizamiento» del filamento fino por encima del grueso. Sin embargo, no existe seguridad sobre cuántas moléculas de miosina contribuyen a generar fuerza y si participan las dos cabezas de miosina de una molécula determinada. Se ha estimado que existen unas 600 cabezas de miosina por cada filamento grueso, con una estequiometría de una cabeza de miosina por cada 1,8 moléculas de actina. Si se tienen en cuenta estas consideraciones estéricas, es poco probable que todas las cabezas de miosina puedan interaccionar con la actina, y los cálculos indican que, incluso cuando se genera la máxima fuerza, sólo el 20-40% de las cabezas de miosina se ligan a la actina.

La conversión de energía química (es decir, ATP) en energía mecánica en el músculo es muy eficiente. En las preparaciones de músculo aislado se consigue una eficiencia mecánica máxima (eficiencia del 65%) con una fuerza inferior a la máxima del 30% de la tensión máxima. Cuando una persona realiza un ejercicio ergométrico en fase estacionaria la eficiencia mecánica oscila entre el 40 y el 57%.

TIPOS DE MÚSCULO ESQUELÉTICO

El músculo esquelético se puede clasificar en músculo **de contracción rápida** (denominado también de tipo IIA y IIB) y músculo **de contracción lenta** (de tipo I). Como se muestra en la figura 12-15, el músculo recto lateral del ojo se contrae con mucha rapidez y consigue la tensión máxima a los 7,5 ms de la estimulación. Por el contrario, el músculo gastrocnemio de la pierna necesita 40 ms para conseguir esta tensión máxima. El músculo sóleo de la pierna necesita incluso más tiempo (unos 90 ms) para desarrollar su tensión máxima. Por ello, el sóleo se clasifica como músculo de contracción lenta, mientras que el recto lateral del ojo se considera un músculo de contracción rápida. El músculo gastrocnemio contiene una mezcla de fibras de contracción lenta y rápida, por lo que puede desarrollar una tensión intermedia cuando se estimula todo el músculo.

Se observa una correlación entre la velocidad de contracción y la actividad ATPasa de miosina, que refleja la expresión de distintas isoformas de miosina en los dos tipos de fibras musculares (v. fig. 12-15). Aunque la estructura básica de las isoformas de miosina en los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 12-1. Clasificación básica de las fibras musculares esqueléticas

	Tipo I: oxidativas lentas (rojas)	Tipo IIB: glucolíticas rápidas (blancas)	Tipo IIA*: oxidativas rápidas (rojas)
Isoenzima de la miosina (velocidad ATPasa)	Lenta	Rápida	Rápida
Capacidad de bombear Ca^{++} en el retículo sarcoplásmico	Moderada	Alta	Alta
Diámetro (distancia de difusión)	Moderada	Grande	Pequeña
Capacidad oxidativa: contenido mitocondrial, densidad capilar, mioglobina	Alta	Baja	Muy alta
Capacidad glucolítica	Moderada	Alta	Alta

*Es relativamente infrecuente en los seres humanos y en otros primates. En el texto, la denominación fibra de tipo II alude a la de tipo glucolítico rápido (tipo IIB).

músculos de contracción lenta y rápida es similar (es decir, dos cadenas pesadas con dos pares de cadenas ligeras), son producto de genes distintos y, por ello, su secuencia de aminoácidos es distinta.

Las fibras lentas y rápidas pueden distinguirse no sólo por la actividad de la ATPasa de miosina sino también por las actividades de las enzimas de las vías oxidativa y glucolítica (tabla 12-1). En la mayoría de las fibras rápidas, la actividad de las enzimas glucolíticas es elevada, y la de enzimas oxidativas es baja. Estas características se correlacionan con el número de mitocondrias existente en la fibra. Las microfotografías electrónicas de las fibras rápidas muestran pocas mitocondrias, lo cual contrasta con el gran número de ellas presente en las fibras lentas. Las fibras rápidas, además, tienen un RS mucho más extenso que las fibras lentas. Es característico que en la mayoría de los músculos esqueléticos de los mamíferos se mezclen las fibras rápidas y las lentas.

Dado que las fibras rápidas dependen del metabolismo glucolítico, se fatigan con rapidez. Por ello, sólo se utilizan de manera ocasional y durante períodos de tiempo breves. Por el contrario, las fibras lentas satisfacen sus necesidades metabólicas mediante la fosforilación oxidativa y, por eso, estos músculos se fatigan de forma más lenta, y se utilizan para actividades más prolongadas (mantenimiento de la postura). Algunas fibras rápidas muestran capacidad glucolítica y oxidativa. Estas fibras, llamadas de tipo IIA, se encuentran en los mamíferos, pero son raras en los seres humanos. Las fibras que consiguen su energía principalmente de la fosforilación oxidativa (es decir, las fibras lentas de tipo I y las rápidas de tipo IIA) contienen numerosas mitocondrias y una gran concentración de la proteína transportadora de oxígeno **mioglobina**. Como la mioglobina es roja, estas fibras se conocen a veces como «**fibras rojas**». En la tabla 12-2 se resumen algunas diferencias de las unidades motoras de las fibras lentas y rápidas.

Además de estas diferencias descritas entre las fibras lentas y rápidas, otras proteínas musculares se expresan también de forma específica según el tipo de fibra. Estas proteínas incluyen SERCA, las tres subunidades de la troponina, tropomiosina y la proteína C. La expresión diferencial de las isoformas de SERCA (SERCA1 en las fibras de contracción rápida y SERCA2 en las lentas y en el músculo cardíaco) contribuye a las diferencias en la velocidad de relajación entre los músculos lento y rápido. La actividad de SERCA1 es mayor que la de SERCA2. Por tanto, la recaptación de Ca^{++} hacia el RS se produce con mayor rapidez en el músculo rápido, y estas fibras tienen un período de relajación más rápido. La expresión diferencial de las isoformas de troponina y tropomiosina condiciona la dependencia del Ca^{++} para la contracción. Las fibras lentas empiezan a desarrollar tensión con

Tabla 12-2. Propiedades de la unidad motora

Características	Clasificación de la unidad motora	
	Tipo I	*Tipo II*
Propiedades del nervio		
Diámetro celular	Pequeño	Grande
Velocidad de conducción	Rápida	Muy rápida
Excitabilidad	Alta	Baja
Propiedades de la célula muscular		
Número de fibras	Pocas	Muchas
Diámetro de las fibras	Moderado	Grande
Fuerza de la unidad	Baja	Alta
Perfil metabólico	Oxidativo	Glucolítico
Velocidad de contracción	Moderada	Rápida
Fatigabilidad	Baja	Alta

$[Ca^{++}]$ menores que las rápidas. Esta sensibilidad diferencial al calcio se relaciona en parte con que la isoforma de la troponina C de las fibras lentas sólo tiene un sitio de unión para el Ca^{++} de baja afinidad, mientras que la troponina C de las fibras rápidas tiene dos. Los cambios en la dependencia del Ca^{++} para la contracción no se limitan a diferencias en las isoformas de la troponina C, ya que también se encuentran diferencias en las isoformas de troponina T y tropomiosina. Por tanto, la regulación de la dependencia de la contracción del Ca^{++} es compleja e implica contribuciones de múltiples proteínas del filamento fino.

El patrón de actividad de un músculo es un determinante fundamental de que adopte un fenotipo lento o rápido. Por tanto, es posible convertir un músculo de contracción rápida en uno lento mediante la inervación cruzada o la estimulación eléctrica crónica, como se comenta en este capítulo. La activación dependiente del Ca^{++} de la fosfatasa calcineurina y del factor de transcripción llamado «factor nuclear de los linfocitos T activados» (NFAT) se ha relacionado con esta transición.

MODULACIÓN DE LA FUERZA DE LA CONTRACCIÓN

Reclutamiento

Una forma sencilla de aumentar la fuerza de la contracción de un músculo es reclutar más fibras musculares. Como todas las fibras musculares de una unidad motora se activan de forma simultánea, se reclutarán más fibras musculares reclutando más unidades motoras.

http://booksmedicos.org

Como ya se ha comentado, las fibras musculares pueden mostrar una contracción lenta o rápida. El tipo de fibra está determinado por su inervación. Dado que todas las fibras de una unidad motora se inervan por una sola motoneurona α, todas las fibras de la unidad motora corresponderán al mismo tipo. Las unidades motoras de contracción lenta suelen ser pequeñas (100-500 fibras musculares) y se inervan por una única motoneurona α, que se excita con facilidad. Las unidades motoras de las fibras de contracción rápida son grandes (con 1.000 a 2.000 fibras musculares) y se inervan por motoneuronas α más difíciles de excitar. Por tanto, suelen reclutarse antes las unidades motoras de contracción lenta. Cuando se necesita cada vez más fuerza, se empiezan a reclutar las de contracción rápida. La ventaja de esta estrategia de reclutamiento es que las fibras musculares que se reclutan primero son las que mejor resisten a la fatiga. Además, el pequeño tamaño de estas unidades motoras permite un control motor fino con menores grados de fuerza. El proceso de aumentar la potencia de la contracción (fuerza) mediante el reclutamiento de unidades motoras adicionales se denomina **sumación espacial**, porque se «suman» las fuerzas de las fibras musculares en una zona más extensa del músculo. Este mecanismo se contrapone a la **sumación espacial**, que se comenta a continuación.

Tetania

Los potenciales de acción de los músculos esqueléticos son bastante uniformes y condicionan la liberación de un pulso de Ca^{++} del RS reproducible (fig. 12-16). Un único potencial de acción libera suficiente Ca^{++} como para provocar una contracción en sacudida. Sin embargo, la duración de esta contracción es muy corta, porque se produce una entrada rápida del Ca^{++} al RS mediante una bomba. Si el músculo se estimula una segunda vez antes de estar relajado por completo, la fuerza de la contracción aumentará (zona media de la fig. 12-16). Por tanto, las fuerzas de contracción se amplifican cuando aumenta la frecuencia del estímulo. Cuando el nivel de estimulación es alto, se produce un incremento de la $[Ca^{++}]$ intracelular y se mantiene durante todo el período de estimulación (zona derecha de la fig. 12-16) y la intensidad de la fuerza generada supera en gran medida el que se observa durante una sacudida. Esta respuesta se denomina tetania. Cuando la frecuencia del estímulo es intermedia, la $[Ca^{++}]$ intracelular se normaliza justo antes del siguiente estímulo. Sin embargo, se produce un incremento gradual de la fuerza (zona media de la fig. 12-16), fenómeno que se conoce como tetania incompleta. En ambos casos, la mayor frecuencia de estimulación produce la denominada fusión de sacudidas.

Se plantea la hipótesis de que la baja generación de fuerza durante una sacudida, en comparación con la observada en la tetania, se debe a la presencia de un componente elástico en serie en el músculo. En concreto, cuando el músculo se distiende un poco nada más comenzar el potencial de acción, genera una fuerza de sacudida que se aproxima a la fuerza tetánica máxima. Este resultado, junto con la observación de que la cantidad de Ca^{++} intracelular transitorio durante la contracción en sacudida es similar a la que se observa en la tetania, sugiere que se libera suficiente cantidad de Ca^{++} hacia el mioplasma durante la sacudida como para permitir que las interacciones actina-miosina generen la tensión máxima. Sin embargo, la duración del Ca^{++} intracelular transitorio durante la sacudida es lo bastante corta como para que los elementos contráctiles no dispongan de suficiente tiempo para distender por completo los componentes elásticos en serie de la fibra y el músculo. En consecuencia, la tensión medida será inferior a la máxima. Si se aumenta la duración del Ca^{++} intracelular transitorio, como sucede en la tetania, el músculo dispondrá de suficiente tiempo para distender por completo el componente elástico en serie, y esto permitirá la expresión de toda la fuerza contráctil de las interacciones entre actina y miosina (es decir, la tensión máxima). La distensión parcial del componente elástico en serie (como cabría esperar en una sacudida única), seguida de la reestimulación del músculo antes de su completa relajación debería conseguir un nivel de tensión intermedio, como se observa en la tetania incompleta. La localización del componente elástico en serie del músculo esquelético se desconoce. Un posible origen es la propia molécula de miosina. Además, es posible que existan más fuentes de este componente, como el tejido conjuntivo y la titina.

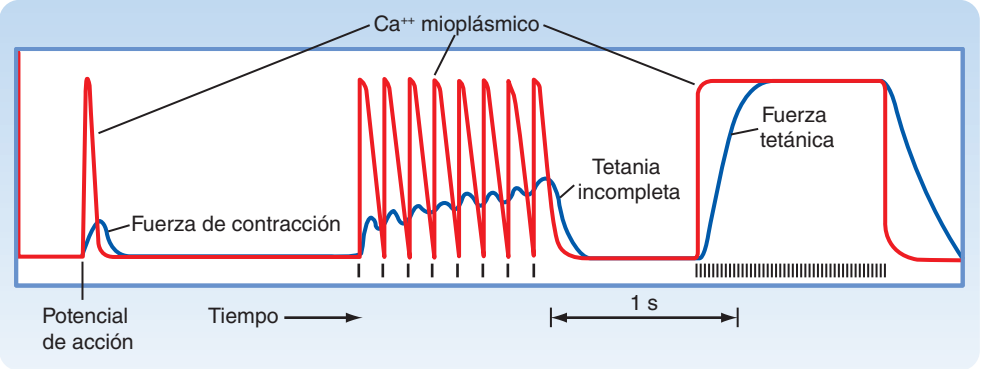
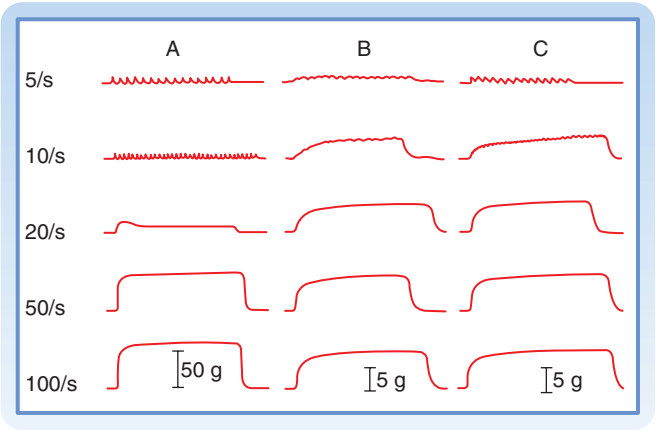


Figura 12-16. El aumento de la frecuencia de estimulación eléctrica del músculo esquelético determina un aumento de la fuerza de contracción. Este efecto puede atribuirse a una prolongación del Ca^{++} intracelular transitorio, y se denomina tetania. Una tetania incompleta se debe al inicio de otro Ca^{++} intracelular transitorio antes de que el músculo se haya relajado por completo. Por tanto, se produce una sumación de las fuerzas de contracción. Véanse más detalles en el texto.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 12-17. Los músculos de contracción lenta se tetanizan con una frecuencia de estimulación más lenta que los músculos de contracción rápida. **A**, Unidad motora de contracción rápida en el músculo gastrocnemio. **B**, Unidad motora de contracción lenta en el músculo gastrocnemio. **C**, Unidad muscular de contracción lenta en el músculo sóleo. Las unidades motoras se estimularon a las frecuencias que se indican a la izquierda. La tensión (en gramos) generada durante la contracción se indica en flechas verticales. Obsérvese que la unidad motora de contracción rápida generó una fuerza mayor (**A**). (Tomado de Montcastle V [ed.]: Medical Physiology, 12.ª ed., St. Louis. Mosby, 1974.)

La frecuencia del estímulo necesaria para ocasionar una tetania depende de que la unidad motora esté constituida por fibras lentas o rápidas (fig. 12-17). Las fibras lentas se pueden tetanizar con menores frecuencias que las rápidas. La capacidad del músculo de contracción lenta de tetanizarse con menores frecuencias de estimulación refleja, por lo menos en parte, la mayor duración de la contracción en estas fibras. Como se muestra en la figura 12-17, las fibras rápidas desarrollan una fuerza máxima más intensa que las lentas, porque tienen un mayor diámetro y porque existen más fibras en las unidades motoras rápidas que en las lentas.

MODULACIÓN DE LA FUERZA POR ARCOS REFLEJOS

Reflejo de estiramiento

Los músculos esqueléticos contienen fibras sensitivas (**husos musculares**, denominados también **fibras intrafusales**), que se disponen paralelas a las fibras del músculo esquelético. El huso muscular valora el grado de estiramiento del músculo y la velocidad de contracción. En el reflejo de estiramiento, un estiramiento rápido del músculo (p. ej., al dar golpes sobre el tendón) aumenta la longitud de los husos del músculo, y esto se traduce en un incremento de la frecuencia de potenciales de acción en las neuronas sensitivas aferentes del huso. Estas fibras aferentes excitan a las motoneuronas α de la médula espinal que inervan el músculo estirado. La consecuencia es que el arco reflejo corresponde a una contracción inducida por estiramiento del músculo, sin necesidad de la participación de los centros encefálicos superiores. Hay que destacar que cuando el músculo se acorta, también se producen impulsos eferentes hacia el huso, que se encargan de evitar su laxitud y permitirle conservar su capacidad para responder al estiramiento con todas las longitudes del músculo. La acción de los husos musculares aporta información al músculo en relación con la longitud, y esto ayuda a mantener una articulación en un ángulo determinado.

Órganos tendinosos de Golgi

Los **órganos tendinosos de Golgi** se localizan en los tendones de los músculos y aportan información sobre la contracción muscular. El componente fundamental de un órgano tendinoso es un fascículo elongado de haces de colágeno que se dispone en serie con las fibras musculares y que puede responder a las contracciones de las fibras musculares individuales. Un órgano tendinoso determinado puede unirse a varias fibras musculares de contracción lenta o rápida (o de ambos tipos) y enviar impulsos a través de las fibras nerviosas aferentes Ib como respuesta a la contracción muscular. Los impulsos aferentes Ib entran en la médula espinal, que puede fomentar la inhibición de las motoneuronas α de los músculos que se están contrayendo (y sinérgicos), al tiempo que determina la excitación de las motoneuronas α de los músculos antagonistas. Las acciones inhibidoras están mediadas por interneuronas medulares que liberan un transmisor inhibidor hacia la motoneurona α y crean un potencial postsináptico inhibidor (PPSI). Los impulsos aferentes Ib se envían también a los centros superiores (incluidas la corteza motora y el cerebelo). Se plantea la hipótesis de que la información de los órganos tendinosos como respuesta a la contracción muscular puede suavizar la progresión de la contracción muscular al limitar el reclutamiento de más unidades motoras. Es interesante destacar que la respuesta del órgano tendinoso no guarda una relación lineal con la fuerza, sino que se reduce cuando la fuerza es más intensa, lo que podría facilitar el reclutamiento de unidades motoras cuando el nivel de esfuerzo es mayor.

TONO DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

El sistema esquelético mantiene el cuerpo en posición erecta con un consumo de energía relativamente pequeño. A pesar de ello, incluso en reposo, los músculos muestran cierto grado de actividad contráctil. Los músculos no estimulados aislados (es decir, denervados) se encuentran en situación relajada y se dice que están flácidos. Sin embargo, los músculos relajados del cuerpo están firmes en comparación. Esta firmeza, o tono, se debe a una actividad contráctil de bajo nivel en algunas de las unidades motoras, y está controlada por arcos reflejos de los husos musculares. La interrupción del arco reflejo por la sección de las fibras sensitivas aferentes abolirá este tono de reposo muscular. El tono del músculo esquelético es distinto del «tono» del músculo liso (v. capítulo 14).

FUENTES DE ENERGÍA DURANTE LA CONTRACCIÓN

ATP

Las células musculares convierten la energía química en energía mecánica, y el ATP es la fuente de energía empleada para esta conversión. Los depósitos de ATP en el músculo esquelético son escasos, y podrían soportar sólo unas pocas contracciones si no se repusieran. Sin embargo, este depósito se rellena de forma continua durante la contracción, según se describe a continuación, lo que permite que aunque el músculo esté fatigado, las reservas de ATP sólo sufran una disminución modesta.

http://booksmedicos.org

Fosfato de creatina

Las células musculares contienen fosfato de creatina, que se emplea para convertir el ADP en ATP y reponer así los depósitos de ATP durante la contracción muscular. Los depósitos de fosfato de creatina constituyen una fuente de gran energía inmediata para reponer el ATP en el músculo esquelético, sobre todo durante un ejercicio intenso. La enzima **creatina fosfocinasa (CPK)** cataliza la reacción

ADP + fosfato de creatina → ATP + creatina

Aunque gran parte de la CPK está localizada en el mioplasma, una pequeña cantidad se encuentra en el filamento grueso (cerca de la línea M). La CPK del filamento grueso puede participar en una resíntesis rápida de ATP cerca de las cabezas de miosina durante la contracción muscular. Sin embargo, el depósito de fosfato que se genera sólo mide unas cinco veces el de ATP, de forma que no podría mantener períodos prolongados de contracción (menos de un minuto de actividad muscular máxima). La fatiga del músculo esquelético durante el ejercicio intenso se asocia con la depleción de los depósitos de fosfato de creatina, aunque, como se describe a continuación, esto no significa que la fatiga se deba necesariamente a esta depleción. Como la reacción catalizada por CPK que se ha indicado antes es reversible, la célula muscular repone las reservas de fosfato de creatina durante la recuperación de la fatiga mediante el uso del ATP sintetizado por fosforilación oxidativa.

Hidratos de carbono

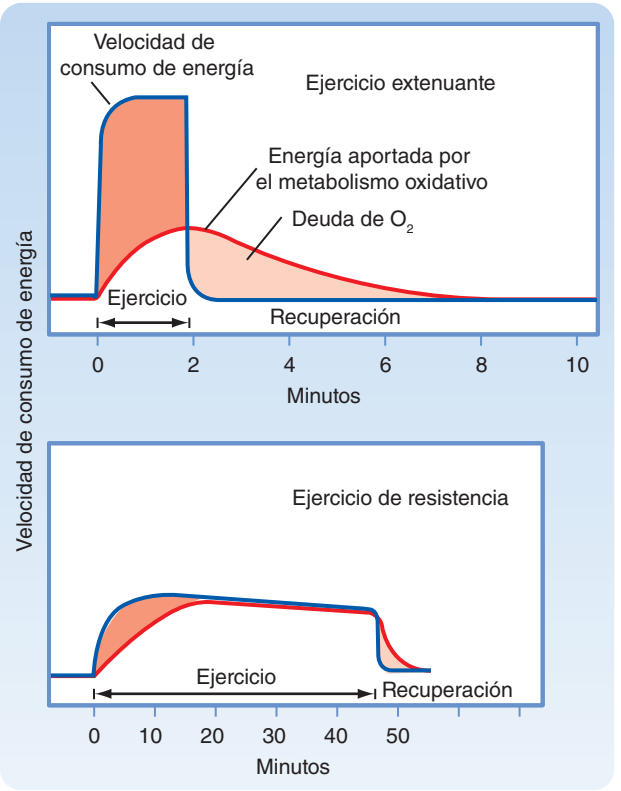
Las células musculares contienen glucógeno, que se puede metabolizar durante la contracción muscular para aportar glucosa para la fosforilación oxidativa y la glucólisis, procesos ambos que generan ATP para reponer las reservas del mismo. Las células musculares también pueden captar la glucosa de la sangre, proceso que es estimulado por la insulina (v. capítulo 38). La enzima citosólica fosforilasa libera residuos glucosa-1-fosfato del glucógeno, que, posteriormente, se metabolizan mediante una combinación de glucólisis (en el citosol) y fosforilación oxidativa (en las mitocondrias) para producir el equivalente de 37 moles de ATP por mol de glucosa-1-fosfato. La glucosa de la sangre permite producir 36 moles de ATP por cada mol de glucosa, dado que se utiliza un ATP para fosforilar la glucosa al principio de la glucólisis. Sin embargo, esta producción de ATP depende de un aporte adecuado de oxígeno. En condiciones anaeróbicas, por el contrario, el metabolismo del glucógeno y de la glucosa sólo produce 3 y 2 moles de ATP por mol de glucosa-1-fosfato y glucosa, respectivamente (además de 2 moles de lactato). Como se comenta más adelante, la fatiga muscular durante el ejercicio prolongado se asocia con el agotamiento de las reservas musculares de glucógeno.

Ácidos grasos y triglicéridos

Los ácidos grasos son una fuente importante de energía para las células musculares durante un ejercicio prolongado. Las células musculares contienen ácidos grasos, pero también los pueden captar de la sangre. Además, estas células pueden almacenar triglicéridos, que se pueden hidrolizar si es preciso para generar ácidos grasos. Los ácidos grasos sufren una β-oxidación dentro de las mitocondrias. Sin embargo, para que los ácidos grasos puedan entrar en las mitocondrias, deben convertirse en acil-carnitina en el citosol y después transportarse hacia la mitocondria, donde se convierten en acil-coenzima A (CoA). Dentro de la mitocondria, el acil-CoA sufre una β-oxidación que produce acetil-CoA que, posteriormente, entra en el ciclo del ácido cítrico para acabar generando ATP.

DEUDA DE OXÍGENO

Si las necesidades de energía durante el ejercicio no se pueden cubrir por fosforilación oxidativa, se produce una **deuda de oxígeno**. Tras completar el ejercicio, la respiración sigue siendo superior a la de reposo para tratar de «repagar» esta deuda. El consumo extra de oxígeno durante la fase de recuperación sirve para recuperar las concentraciones de metabolitos (como el fosfato de creatina y el ATP) y para metabolizar el lactato generado en la glucólisis. El aumento del esfuerzo cardíaco y respiratorio durante la recuperación también contribuye a un mayor consumo de oxígeno que se observa en este momento, y explica que se tenga que «devolver» más O_2 del que se «pidió prestado». Se produce cierto grado de deuda de oxígeno incluso con niveles de ejercicio bajos, porque las unidades motoras lentas oxidativas consumen mucho ATP, derivado del fosfato de creatina o de la glucólisis, antes de que el metabolismo oxidativo permita aumentar la producción de este compuesto para satisfacer las necesidades en estado estacionario. La deuda de oxígeno es mucho mayor cuando se realiza un ejercicio extenuante, porque se utilizan las unidades motoras rápidas glucolíticas (fig. 12-18). La deuda de oxígeno equivale a la energía consumida durante el ejer-



● **Figura 12-18.** Se genera una deuda de oxígeno cuando el músculo que se está ejercitando tiene una velocidad de consumo de energía superior a la de producción de la misma mediante el metabolismo oxidativo. Se muestra un ejercicio extenuante (**panel superior**) y un ejercicio de resistencia (**panel inferior**). Véanse más detalles en el texto.

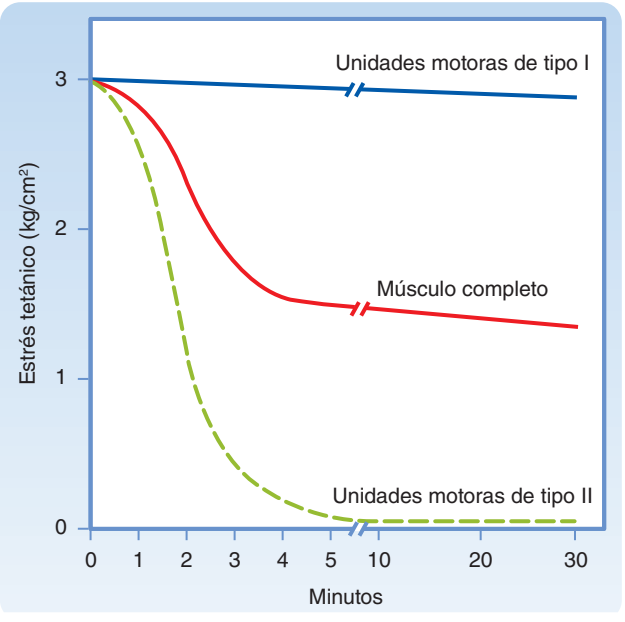
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cicio, menos la aportada por el metabolismo oxidativo (es decir, las áreas de color claro y oscuro de la fig. 12-18 son aproximadamente iguales). Como se ha indicado antes, el oxígeno adicional utilizado durante la recuperación del ejercicio representa las necesidades de energía para recuperar las concentraciones de metabolitos normales.

FATIGA

La capacidad del músculo para satisfacer las necesidades de energía es un determinante esencial de la duración del ejercicio. Sin embargo, la fatiga no es consecuencia del agotamiento de las reservas de energía. Parece ser que los productos intermedios del metabolismo son los factores más importantes para la aparición de la fatiga. Ésta puede producirse en cualquiera de los puntos implicados en la contracción muscular, desde el encéfalo hasta las células musculares y también en el sistema cardiovascular y respiratorio, que mantienen el aporte de energía (ácidos grasos y glucosa) y de O_2 al músculo en actividad.

Varios factores se han relacionado con la **fatiga muscular**. Durante los períodos de tetania breves, el aporte de oxígeno al músculo será adecuado siempre que la circulación esté intacta. Sin embargo, la relación fuerza/estrés generada durante estos breves períodos tetánicos disminuye con rapidez hasta un nivel que se puede mantener durante períodos más largos (fig. 12-19). Esta disminución representa el fracaso rápido y casi total de las unidades motoras rápidas. La reducción de la relación fuerza/estrés es paralela a la depleción de glucógeno y fosfato de creatina y a la acumulación de ácido láctico. Es importante destacar que esta reducción de la relación fuerza/estrés se produce mientras los depósitos de ATP no están muy reducidos, de forma que las fibras musculares no desarrollan rigidez. Por el contrario, las unidades motoras lentas son capaces de satisfacer las necesidades energéticas de las fibras en esta situación y no muestran fatiga significativa, incluso tras muchas horas. Es evidente que algún factor relacionado con el metabolismo energético puede inhibir la contracción (p. ej., en las fibras rápidas), pero este factor no se ha reconocido con claridad.



● **Figura 12-19.** Una serie de estimulaciones tetánicas breves del músculo esquelético determina una reducción rápida de la fuerza (estrés tetánico; representado «músculo completo»), que se puede atribuir a la fatiga de las unidades motoras de contracción rápida (tipo II) del músculo. En estas condiciones, las unidades motoras de contracción lenta (tipo I) son resistentes a la fatiga.

Durante el ejercicio intenso, la acumulación de P_i y ácido láctico en el mioplasma es responsable de la fatiga muscular. La acumulación de ácido láctico hasta concentraciones de 15-26 mM reduce el pH mioplásmico (de 7 a 6,2, aproximadamente) e inhibe las interacciones entre la actina y la miosina. Esta reducción del pH disminuye la sensibilidad de la interacción actina-miosina al Ca^{++} al alterar la unión del mismo a la troponina C y reducir el número máximo de interacciones entre actina y miosina. Al parecer, las fibras de contracción rápida son ligeramente más sensibles que las de contracción lenta a los efectos del pH. También se ha implicado al P_i como factor importante en la aparición de fatiga durante el ejercicio intenso, dado que el fosfato puede alcanzar concentraciones de hasta 40 mM durante el esfuerzo muscular (en comparación con 2 mM en el músculo en reposo). Este aumento de la $[P_i]$ puede reducir la tensión por lo menos por tres mecanismos distintos: *a*) la inhibición de la liberación de Ca^{++} del RS; *b*) la reducción de la sensibilidad de la contracción al Ca^{++}, y *c*) la alteración de la unión entre actina y miosina. Otra serie de factores, como la depleción de glucógeno en un compartimento especializado, el aumento localizado de [ADP], el incremento de la $[K^+]$ intracelular y la generación de radicales libres del oxígeno, también se han relacionado con diversas formas de fatiga muscular inducida por el ejercicio. Por último, el SNC también contribuye a la fatiga, sobre todo en la forma individual de percibirla (v. más adelante).

Independientemente de que el músculo se fatigue como consecuencia de un ejercicio muy intenso o muy prolongado, las concentraciones mioplásmicas de ATP no se reducen de forma significativa. Dado que todas las células dependen del ATP para conservar su viabilidad, la fatiga se ha descrito como un mecanismo de protección para reducir el riesgo de lesiones o muerte de las células musculares. En consecuencia, es probable que las células musculares esqueléticas cuenten con sistemas redundantes para asegurarse de que las concentraciones de ATP no se reducen hasta niveles peligrosos y esto pueda poner en peligro la viabilidad de la célula.

La mayoría de las personas se cansan y dejan de practicar ejercicio mucho antes de que las unidades motoras se fatiguen. La fatiga física general puede definirse como un trastorno de la homeostasia producido por el esfuerzo. La base del malestar percibido (e incluso del dolor) posiblemente implica muchos factores. Entre ellos destacan una reducción de la glucemia y la acumulación de metabolitos. La función del sistema motor en el SNC no está alterada. Los atletas entrenados y muy motivados pueden soportar el malestar de la fatiga y seguir practicando ejercicio hasta el momento en que se produce cierta fatiga de la unidad motora. Una parte de la mejora del rendimiento tras el entrenamiento se debe a factores derivados de la motivación.

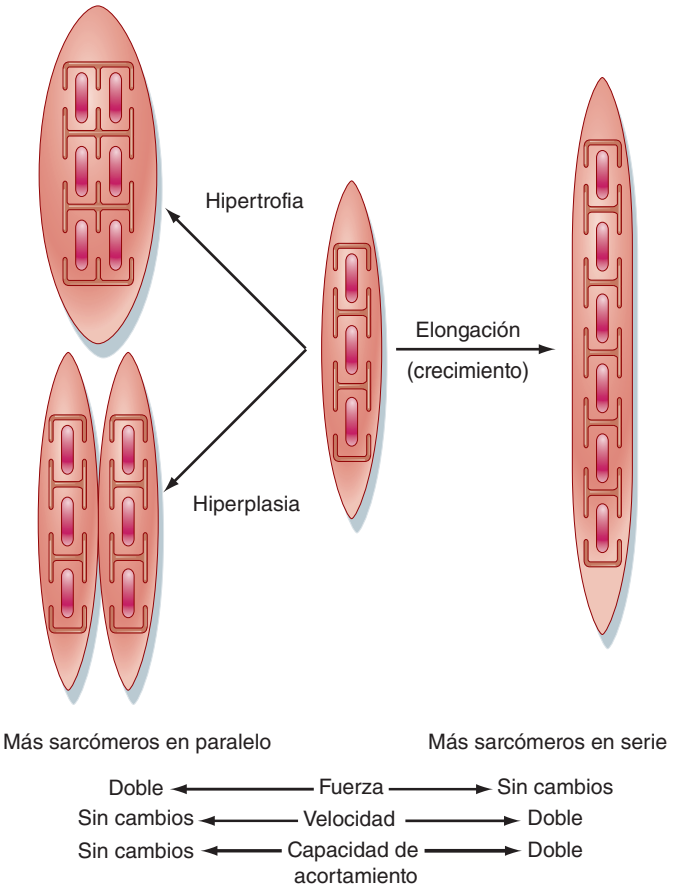
CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Las fibras musculares esqueléticas se diferencian antes de inervarse, y algunas uniones neuromusculares se forman

http://booksmedicos.org

mucho después del nacimiento. Antes de la inervación, las fibras musculares se parecen, a nivel fisiológico, a las células lentas (tipo I). Los **receptores de acetilcolina** se distribuyen por todo el sarcolema de estas células no inervadas y son supersensibles al neurotransmisor. La placa terminal se forma cuando la primera terminación nerviosa en crecimiento establece contacto con una célula muscular. La célula no establece más asociaciones con los nervios, y los receptores de acetilcolina se acumulan en la membrana de la placa terminal. Las células inervadas por una motoneurona pequeña forman unidades motoras oxidativas de tipo lento (tipo I). Las fibras inervadas por los nervios motores grandes desarrollan todas las características de las unidades motoras rápidas (tipo II). La inervación produce importantes cambios celulares, incluida la síntesis de las isoformas lenta y rápida de la miosina, que sustituyen a las variantes embrionarias o neonatales. Por tanto, el tipo de fibra muscular está determinado por los nervios responsables de su inervación.

Durante la maduración, se produce un incremento de la potencia y el tamaño del músculo. Conforme crece el esqueleto, las células musculares se elongan. Esta elongación se consigue por la formación de sarcómeros adicionales en los extremos de las células musculares (fig. 12-20), un proceso que es reversible. Por ejemplo, la longitud de una célula se reduce cuando se eliminan sarcómeros terminales, algo que puede ocurrir cuando se inmoviliza un miembro con el músculo en posición acortada o cuando una fractura mal inmovilizada determina que el segmento del miembro quede acortado. Los cambios en la longitud muscular condicionan la velocidad y la magnitud del acortamiento, pero no la intensidad de la fuerza que se puede generar en este músculo. El aumento gradual de la potencia y el diámetro del músculo durante el crecimiento se consigue principalmente por hipertrofia. Si se duplica el diámetro de las miofibrillas añadiendo más sarcómeros en paralelo (**hipertrofia**, por ejemplo) será posible duplicar la magnitud de la fuerza generada, pero no se afectará la velocidad de acortamiento máxima.



● **Figura 12-20.** Efectos del crecimiento sobre el rendimiento mecánico de una célula muscular. Clásicamente, el crecimiento de las células musculares esqueléticas implica su elongación (adición de más sarcómeros a los extremos de las fibras musculares) o el aumento del diámetro de la fibra muscular (hipertrofia como consecuencia de la adición de más miofilamentos/miofibrillas en paralelo dentro de la fibra muscular). La formación de nuevas fibras musculares se denomina hiperplasia, y es infrecuente en el músculo esquelético.

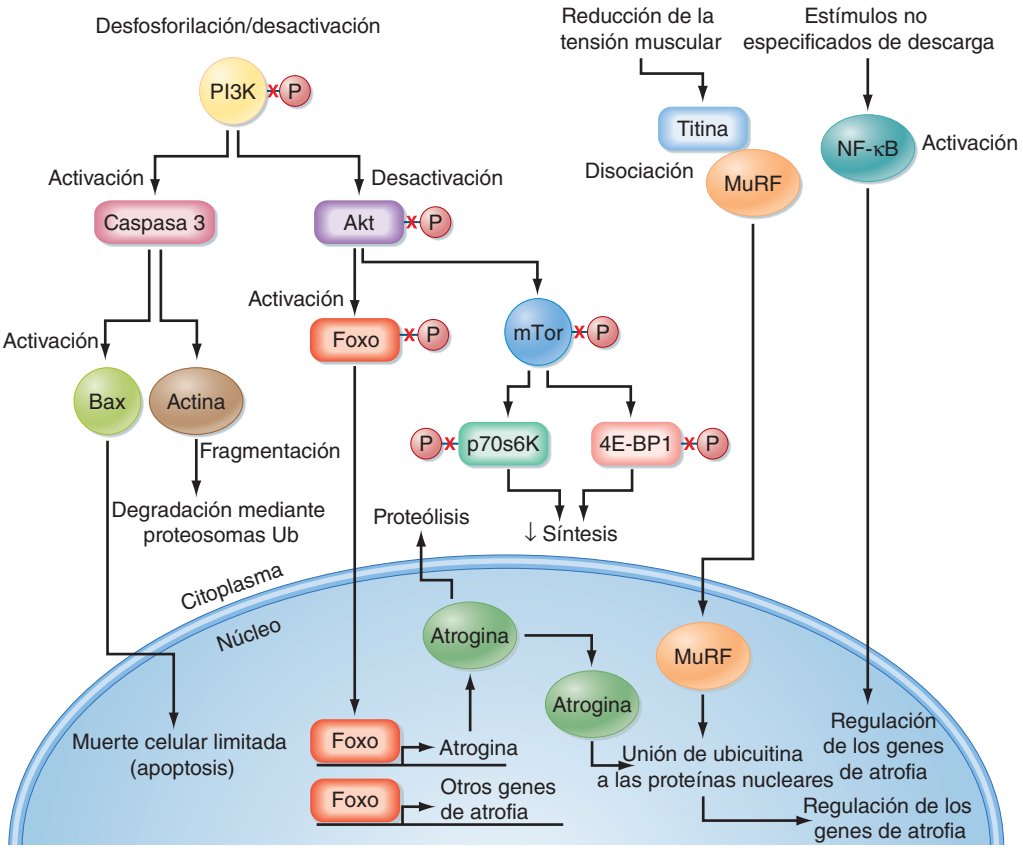
Los músculos esqueléticos tienen una capacidad limitada de formar nuevas fibras (**hiperplasia**). Estas fibras nuevas se producen por diferenciación de células satélite que existen en los tejidos. Sin embargo, una destrucción celular importante determina la sustitución por tejido cicatricial.

Los músculos tienen que ser utilizados para que mantengan un crecimiento y desarrollo normales, pero también deben experimentar cargas. Los músculos inmovilizados con un yeso pierden masa. Además, los viajes espaciales exponen a los astronautas a la ingravidez, lo que supone una descarga mecánica para los músculos. Esta descarga determina la pérdida rápida de masa muscular (**atrofia**), con la consiguiente debilidad. La atrofia parece debida tanto a una inhibición de la síntesis de proteínas como a una estimulación de su degradación.

Los músculos que se contraen con frecuencia para mantener el soporte del cuerpo tienen numerosas unidades motoras oxidativas lentas (tipo I). Éstas se atrofian con mayor rapidez que las unidades motoras rápidas (tipo II) durante los períodos prolongados de descarga. Esta atrofia de las unidades motoras lentas se asocia con una reducción de la fuerza tetánica máxima, pero también con un aumento de la velocidad de acortamiento máximo. Este aumento de la velocidad se correlaciona con la expresión de la isoforma rápida de miosina en estas fibras. Un aspecto importante de la medicina espacial es el diseño de programas de ejercicio para reducir estos cambios fenotípicos durante los viajes espaciales de larga duración.

La testosterona es un factor fundamental para la mayor masa muscular de los varones, dada su acción miotrófica y sus efectos androgénicos (masculinizantes) (v. capítulo 43). Se han diseñado diversas moléculas sintéticas, denominadas esteroides anabolizantes, para fomentar el crecimiento muscular al tiempo que se reducen sus efectos androgénicos. Estos fármacos son muy empleados por los culturistas y atletas en deportes en los que tiene importancia la potencia muscular. Las dosis son clásicamente 10-50 veces superiores a las que se podrían prescribir por motivos terapéuticos en personas con alteraciones de la producción hormonal. Por desgracia, ninguno de estos compuestos está exento del todo de efectos androgénicos. Por ello, con las dosis empleadas se ocasionan graves alteraciones hormonales, como la reducción de la producción de testosterona. Un aspecto importante es saber si estos fármacos realmente aumentan el rendimiento muscular y atlético en individuos con concentraciones de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 12-21. Vías de transmisión de señales moleculares que contribuyen a la atrofia del músculo esquelético. Una reducción de la actividad de la vía PI3K/Akt se ha relacionado con diversas atrofias musculares y determina una activación de la proteólisis (por activación de la proteasa caspasa 3 y la expresión de genes de atrofia, como la ubicuitina ligasa atrogina), una reducción de la síntesis de proteínas (mediante la activación de un inhibidor de la traducción, 4E-BP1) y una muerte nuclear limitada (apoptosis). La reducción de la actividad contráctil determina también la liberación de la ubicuitina ligasa MuRF2 de la titina y la activación del factor de transcripción NF-κB, que contribuyen ambos a la regulación genética de la atrofia. (Tomado de Kandarian SC, Jackman RW: Muscle Neve 33:155-165, 2006.)

A NIVEL CELULAR

Un factor que se considera implicado en la menor síntesis de proteínas, con aumento de su degradación en los períodos de inactividad mecánica, es la liberación de una **ubicuitina ligasa (MuRF2)** de la titina (fig. 12-21). En concreto, MuRF2 inhibe la transcripción mediante la exportación de un factor de transcripción (**factor de respuesta sérico [SRF]**) desde el núcleo al mioplasma. La MuRF2 también estimula la degradación de las proteínas mediante su unión a la ubicuitina (v. capítulo 1). Además de las acciones de MuRF2, la atrofia se considera también relacionada con la inhibición de la cascada de transmisión de señales de **fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)**. La inhibición de PI3K y la cinasa de serina/treonina Akt parecen contribuir a la reducción de la síntesis de proteínas mediante la inhibición del factor de inicio de la traducción eucariota 4E. Una menor actividad de PI3K también puede estimular la proteólisis por activación de la **caspasa 3** o mediante su unión a la ubicuitina (o por ambos mecanismos). Este aumento de la unión a la ubicuitina se considera consecuencia de un aumento de la expresión de una ubicuitina ligasa (**atrogina**) y complementaría el incremento de la unión a la ubicuitina provocado por la liberación de la ubicuitina ligasa MuRF2 de la titina, que se ha descrito anteriormente.

testosterona circulante normales. Tras cuatro décadas de utilización, los datos científicos siguen siendo inciertos, y la mayor parte de los estudios experimentales en animales no han demostrado efectos significativos sobre el desarrollo muscular. Los trabajos publicados sobre seres humanos siguen siendo controvertidos. Los defensores de su uso afirman que aumenta la potencia y mejoran el rendimiento, mientras que los críticos dicen que en gran parte esta mejora se debe a un efecto placebo, relacionado con las expectativas y la motivación. El debate público acerca del abuso de los esteroides anabolizantes ha llevado a clasificarlos como sustancias controladas, junto con los opiáceos, las anfetaminas y los barbitúricos.

DENERVACIÓN, REINERVACIÓN E INERVACIÓN CRUZADA

Como ya se ha comentado, la inervación resulta fundamental para determinar el fenotipo del músculo esquelético. Si se corta un nervio motor, se produce la fasciculación del músculo. La **fasciculación** se caracteriza por contracciones irregulares de pequeño tamaño producidas por la liberación de acetilcolina en las terminales de la parte distal del axón en degeneración. Varios días después de la denervación se produce la fibrilación muscular. La **fibrilación** se caracteriza por múltiples contracciones espontáneas repetidas. En ese momento, los receptores colinérgicos se han dispersado ya por toda la membrana de la célula, recuperando en realidad su disposición embrionaria previa a la inervación. Las fibrilaciones musculares reflejan hipersensibilidad frente a la acetilcolina. Los músculos, además, se atrofian, con una reducción de su tamaño y del número de células. La atrofia es progresiva en el ser humano, y a los 3-4 meses de la denervación ya se observa la degeneración de algunas células. La mayor parte de las fibras musculares se sustituye por grasa y te-

http://booksmedicos.org

jido conjuntivo tras 1-2 años. Estos cambios se pueden revertir si se produce la reinervación en unos pocos meses. La reinervación se consigue, en general, mediante el crecimiento del muñón periférico de los axones de los nervios motores a lo largo de la vaina del nervio viejo.

La reinervación de las fibras de tipo rápido (II) por un axón motor pequeño condiciona que las células se diferencien a fibras de tipo lento (I), y al contrario. Esto sugiere que los nervios motores grandes y pequeños se distinguen a nivel cualitativo, y que los nervios tienen unos efectos «tróficos» específicos sobre las fibras musculares. Este efecto «trófico» refleja la velocidad de estimulación de la fibra. Por ejemplo, la estimulación mediante electrodos eléctricos implantados en el músculo puede reducir la atrofia por denervación. De forma más sorprendente, una estimulación crónica de baja frecuencia de las unidades motoras rápidas condiciona que éstas se conviertan en unidades lentas. Se puede producir cierto grado de conversión a un fenotipo típico de fibra rápida cuando la frecuencia de contracción de las unidades lentas se reduce mucho mediante la reducción de los estímulos excitadores. Esta reducción puede conseguirse cortando los correspondientes nervios raquídeos o la raíz dorsal, o seccionando el tendón, lo que inactiva a nivel funcional los mecanorreceptores periféricos.

La frecuencia de la contracción determina el desarrollo y el fenotipo de las fibras mediante cambios en la expresión de genes y la síntesis de proteínas. Las fibras que experimentan una actividad contráctil frecuente forman muchas mitocondrias y sintetizan la isoforma de miosina lenta. Las fibras inervadas por axones más grandes y menos excitables se contraen con poca frecuencia. Estas fibras relativamente inactivas forman menos mitocondrias y muestran concentraciones más altas de enzimas glucolíticas. Estas células sintetizan la isoforma de miosina rápida.

A NIVEL CELULAR

El factor de transcripción **factor nuclear de las células T activadas (NFAT)** se ha implicado en la transición de músculo de contracción rápida a otro de contracción lenta (fig. 12-22, *A*). En concreto, parece ser que la estimulación de una célula muscular de contracción rápida adulta a una frecuencia compatible con una fibra muscular de contracción lenta puede activar la fosfatasa dependiente del Ca^{++} denominada calcineurina, que, a su vez, desfosforila NFAT y permite la traslocación de NFAT del mioplasma al núcleo, que se sigue de la transcripción de los genes del músculo de contracción lenta (con inhibición de los genes del músculo de contracción rápida). Un dato compatible con este mecanismo es que la expresión de un NFAT activo de forma constitutiva en el músculo de contracción rápida fomenta la expresión de la miosina de contracción lenta, al tiempo que inhibe la expresión de la miosina de contracción rápida. El factor de transcripción **factor estimulador de los miocitos 2 (MEF2)** se ha implicado también en esta transición del músculo de contracción rápida al de contracción lenta (fig. 12-22, *B*). Se cree que el MEF2 se activa como consecuencia de la fosforilación dependiente de Ca^{++}-calmodulina de un inhibidor del MEF2 (la histona desacetilasa [HDAC]).

Al parecer, la $[Ca^{++}]$ intracelular desempeña un importante papel en la expresión de la isoforma de miosina lenta. Las fibras musculares de contracción lenta tienen una concentración en reposo de Ca^{++} intracelular más elevada que el músculo rápido. Además, la estimulación eléctrica crónica

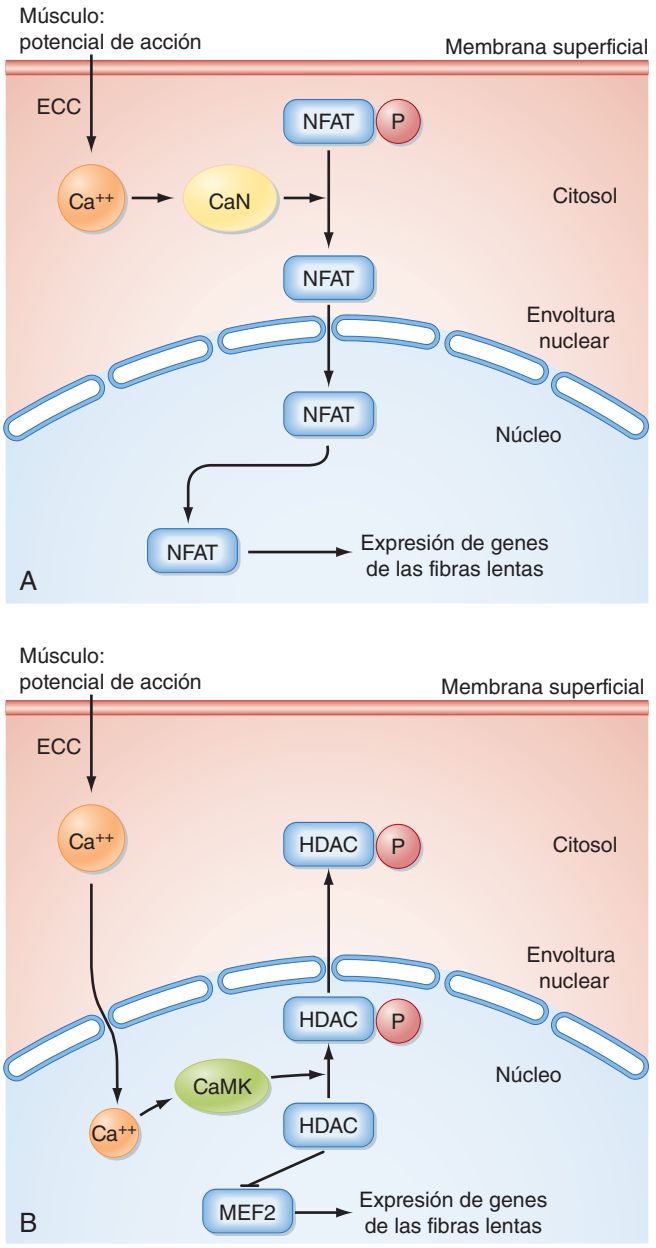


Figura 12-22. Vías de transmisión de señales moleculares que contribuyen a la transición del músculo de contracción rápida a otro de contracción lenta. La estimulación eléctrica crónica de un músculo de contracción lenta con un patrón compatible con un músculo de contracción lenta determina el desarrollo de un fenotipo de contracción lenta por la desfosforilación del factor de transcripción NFAT por la proteína fosfatasa dependiente de Ca^{++}-calmodulina, llamada calcineurina (CaN); ésta condiciona la traslocación al núcleo de NFAT y la expresión de los genes de las fibras musculares de contracción lenta (**A**). La activación del factor de transcripción MEF2 también parece contribuir a la transición de este tipo de fibras (**B**) con activación de MEFS en la que participa la fosforilación dependiente de Ca^{++}-calmodulina de un inhibidor (histona desacetilasa [HDAC]). (Tomado de Liu Y et al: J Muscle Res Cell Motil 26:13-21, 2005.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 12-3. Efectos del ejercicio

Tipo de entrenamiento	Ejemplo	Respuesta adaptativa fundamental
Habilidades de aprendizaje/ coordinación	Escribir a máquina	Aumento de la frecuencia y la precisión de las unidades motoras (SNC)
Resistencia (esfuerzos mantenidos, inferiores al máximo)	Correr en una maratón	Aumento de la capacidad oxidativa en todas las unidades motoras implicadas con una hipertrofia celular limitada
Potencia (esfuerzos breves máximos)	Levantamiento de pesas	Hipertrofia y potenciación de la capacidad glucolítica de las unidades motoras empleadas

de las fibras de contracción rápida se asocia con un aumento en 2,5 veces de la [Ca^{++}] mioplásmica en reposo, que precede a un aumento en la expresión de la miosina de contracción lenta, con reducción de la de tipo rápido. De modo similar, la elevación crónica del Ca^{++} intracelular (hasta unas cinco veces, aproximadamente) en las células musculares que expresan miosina de contracción rápida determina un cambio de la expresión génica, que pasa de la isoforma de miosina muscular rápida a la lenta en 8 días. Este cambio dependiente del calcio en las isoformas de miosina va acompañado de un incremento de la actividad de la citrato sintetasa (indicador de la capacidad oxidativa) y de una reducción de la lactato deshidrogenasa (indicador de la capacidad glucolítica). Estos cambios dependientes del Ca^{++} son reversibles cuando se reduce la [Ca^{++}] intracelular.

RESPUESTA AL EJERCICIO

Los fisiólogos del ejercicio identifican tres tipos de regímenes de entrenamiento y respuestas ante ellos: **aprendizaje, resistencia** y **entrenamiento de la fuerza** (tabla 12-3). Típicamente, la mayor parte de los programas atléticos incorporan elementos de los tres tipos. El aspecto relacionado con el aprendizaje del entrenamiento implica factores asociados con la motivación y también con la coordinación neuromuscular. Este aspecto no se asocia con cambios adaptativos en las propias fibras musculares. Sin embargo, las habilidades motoras pueden persistir durante años sin entrenamiento regular, algo que no sucede con las respuestas musculares frente al ejercicio.

Todas las personas sanas pueden mantener cierto nivel de actividad muscular continua, que se sustenta en el metabolismo oxidativo. Este nivel puede aumentarse en gran medida con un régimen de ejercicios regulares, que sea suficiente para inducir respuestas adaptativas. La respuesta de adaptación de las fibras musculares lisas ante los ejercicios de resistencia es consecuencia principalmente de un aumento de la capacidad del metabolismo oxidativo de las unidades motoras implicadas. Esta exigencia supone una carga aumentada para los sistemas cardiovascular y respiratorio, y aumenta la capacidad del corazón y los músculos respiratorios. Estos últimos efectos son los principales beneficios para la salud asociados con el ejercicio de resistencia.

La potencia muscular puede mejorarse mediante un esfuerzo regular masivo, que afecte a la mayor parte de las unidades motoras. Estos esfuerzos reclutan las unidades motoras glucolíticas rápidas, además de las unidades motoras oxidativas lentas. Durante este tipo de esfuerzos, la irrigación de los músculos que se activan puede llegar a interrumpirse como consecuencia de los aumentos de la presión tisular por encima de la presión intravascular. Esta reducción del flujo limita la duración de la contracción. El ejercicio regular de máxima intensidad, como el levantamiento de pesos, induce la síntesis de más miofibrillas y la consiguiente hipertrofia de las células musculares activas. El aumento del estrés también determina el crecimiento de tendones y huesos.

El ejercicio de resistencia no hace que las unidades motoras rápidas se vuelvan lentas, ni tampoco el esfuerzo muscular máximo consigue que las unidades lentas se hagan rápidas. Por tanto, cualquier régimen de ejercicio práctico, cuando se superpone sobre las actividades diarias ordinarias, posiblemente no altera el fenotipo de las fibras musculares.

DOLOR MUSCULAR DE APARICIÓN TARDÍA

Algunas actividades, como caminar o, en concreto, correr cuesta abajo, durante las cuales los músculos que se contraen son estirados y elongados con demasiada energía, se siguen de un dolor con rigidez más intenso que el ejercicio comparable que no implica un grado de estiramiento y elongación similar (p. ej., montar en bicicleta). El dolor sordo que se genera aparece lentamente y alcanza un máximo a las 24-48 horas. El dolor se asocia con una reducción del arco de movilidad, rigidez y debilidad en los músculos afectados. Los principales factores que producen dolor son el edema y la inflamación por lesión de las células musculares, principalmente cerca de la unión miotendinosa. Las unidades motoras de tipo II rápidas se afectan más que las de tipo I, porque la fuerza máxima es más intensa en las células grandes en las cuales las cargas impuestas son un 60% mayores que la fuerza máxima que las células pueden generar. La recuperación es lenta y depende de la regeneración de los sarcómeros lesionados.

PROPIEDADES BIOFÍSICAS DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

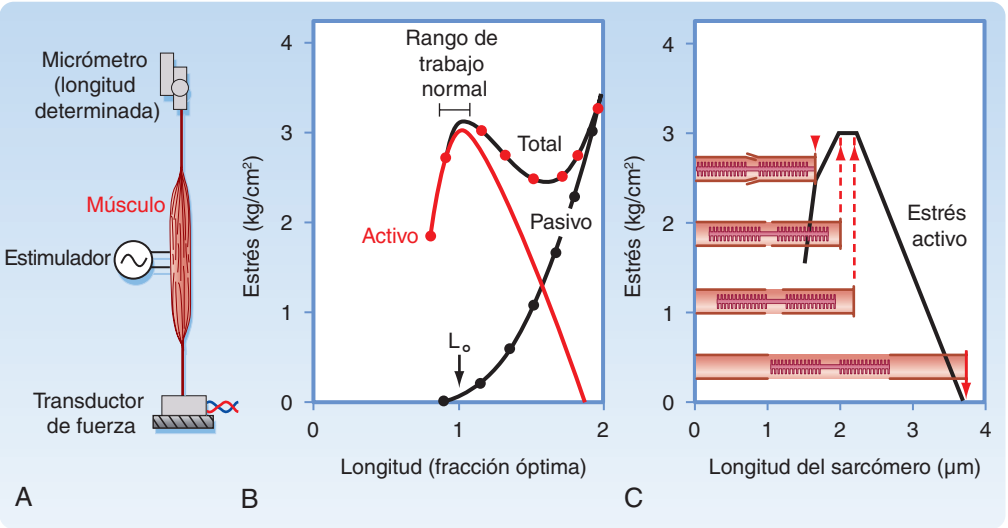
Los mecanismos moleculares de la contracción muscular descritos anteriormente son la base de las propiedades biofísicas del músculo. Históricamente, estas propiedades estaban bien descritas antes de que se aclararan los mecanismos moleculares de la contracción, y siguen siendo herramientas importantes para describir la función muscular.

Relación longitud-tensión

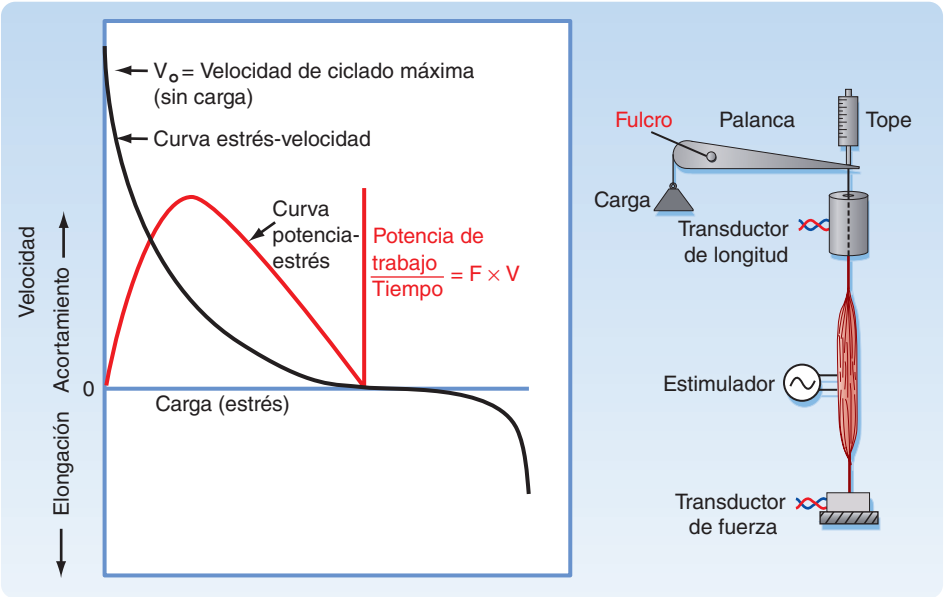
Cuando los músculos se contraen, generan fuerza (a menudo, medida como tensión o estrés) y se produce una reducción de su longitud. Cuando se estudian las propiedades biofísicas de un músculo, uno de estos parámetros suele mantenerse constante, mientras que el otro se mide tras aplicar una maniobra experimental. En consecuencia, la **contracción isométrica** es aquella en la que la longitud del músculo se mantiene constante y se mide la fuerza generada por la contracción. La **contracción isotónica** es aquella en la que la fuerza (o tono) se mantiene constante y se mide el cambio de la longitud muscular.

Cuando se estira un músculo en reposo, resiste al estiramiento mediante una fuerza que aumenta lentamente al principio y que luego lo hace con mayor rapidez al aumen-

http://booksmedicos.org



● Figura 12-23. Relación longitud-tensión en el músculo esquelético. **A**, Dispositivo experimental con el que se mide la tensión tetánica isométrica máxima para diversas longitudes musculares. **B**, Cálculo de la tensión activa para diversas longitudes musculares (restando la tensión pasiva de la total para cada longitud muscular). **C**, Representación de la tensión activa en función de la longitud muscular, con el solapamiento predicho de los filamentos gruesos y finos en puntos seleccionados.



● Figura 12-24. Relación fuerza-velocidad en el músculo esquelético. El dispositivo experimental se muestra a la derecha. La longitud inicial del músculo se mantuvo constante, pero el peso que tenía que levantar el músculo durante la estimulación tetánica variaba. Se midió la velocidad de acortamiento muscular mientras levantaba los distintos pesos. Véanse más detalles en el texto.

tar la magnitud del estiramiento (fig. 12-23). Esta propiedad puramente pasiva se debe al tejido elástico del músculo. Si el músculo se estimula para contraerse a diversas longitudes, se obtiene una relación distinta. En concreto, la fuerza contráctil aumenta al hacerlo la longitud del músculo hasta un punto (que se denomina longitud óptima o L_0). Cuando el músculo se estira por encima de L_0, la fuerza contráctil disminuye. Esta curva longitud-tensión es compatible con la teoría de los filamentos deslizantes. Cuando la longitud del sarcómero es muy larga (3,7 μm), los filamentos de actina dejan de solaparse con los de miosina y no se produce contracción. Cuando la longitud muscular se reduce hacia L_0, el grado de solapamiento aumenta, y la fuerza contráctil también lo hará de forma progresiva. Cuando la longitud del sarcómero se reduce por debajo de 2 μm, los filamentos finos chocan en el centro del sarcómero y se produce una alteración de la interacción entre actina y miosina, con la consiguiente reducción de la fuerza contráctil. Obsérvese que para la elaboración de las curvas longitud-tensión, los músculos se mantuvieron con una longitud determinada y se midió la fuerza de la contracción (es decir, contracción isométrica).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Por tanto, la relación entre longitud y tensión confirma la teoría de los filamentos deslizantes para explicar la contracción muscular y que se describió anteriormente.

Relación fuerza-velocidad

La velocidad a la que un músculo se acorta depende, en gran medida, de la intensidad de la fuerza que el músculo debe desarrollar (fig. 12-24). Cuando no se aplican cargas, la velocidad de acortamiento del músculo será máxima (V_0). Este valor se corresponde con la máxima velocidad de ciclado de los enlaces cruzados (que es proporcional a la velocidad máxima de recambio de energía [actividad ATPasa] de la miosina). Por tanto, la V_0 de un músculo de contracción rápida es mayor que la del músculo lento. Al aumentar la carga, se reduce la velocidad de acortamiento muscular hasta que, cuando la carga es máxima, el músculo es incapaz de levantarla y ya no se puede acortar (velocidad 0). Un aumento mayor de la carga determina el estiramiento del músculo (velocidad negativa). La tensión isométrica máxima (es decir, la fuerza en la cual la velocidad de acortamiento equivale a 0) es proporcional al número de enlaces cruzados activos entre la actina y la miosina y, en general, es más alta para las unidades motoras de contracción rápida (dado el mayor diámetro de las fibras musculares de contracción rápida y el mayor número de fibras musculares en una unidad motora rápida típica). La curva marcada como «curva potencia-estrés» refleja la velocidad del trabajo realizado en cada carga, y demuestra que la máxima velocidad de trabajo se consigue con cargas submáximas (es decir, cuando la fuerza de la contracción equivalía al 30% de la tensión tetánica máxima, aproximadamente). Esta última curva se calculó sencillamente multiplicando las coordenadas x e y, y después representando el producto en función de la coordenada x.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. El músculo esquelético está constituido por numerosas células musculares (fibras musculares) que, de forma característica, miden 10-80 µm de diámetro y hasta 25 cm de longitud. Las estriaciones aparentes en el músculo esquelético se deben a la disposición muy organizada de los filamentos finos y gruesos en las miofibrillas de las fibras musculares esqueléticas. El sarcómero es la unidad contráctil del músculo esquelético. Cada sarcómero mide unas 2 µm de longitud en reposo, y está limitado por dos líneas Z. Los sarcómeros se disponen en series siguiendo la longitud de la miofibrilla. Los filamentos finos, que contienen actina, se extienden desde la línea Z hasta el centro del sarcómero. Los filamentos gruesos, que contienen miosina, se localizan en el centro del sarcómero y se solapan con los filamentos finos de actina. La contracción muscular se produce como consecuencia de la interacción dependiente del Ca^{++} de la miosina y la actina, de forma que la miosina tira de los filamentos finos hacia el centro del sarcómero.
2. La contracción del músculo esquelético está sometida al control del SNC (es voluntaria). Los centros motores del cerebro controlan la actividad de las motoneuronas α en el asta ventral de la médula espinal. Estas motoneuronas α, a su vez, establecen sinapsis con las fibras musculares esqueléticas. Aunque cada fibra muscular esquelética está inervada exclusivamente por una motoneurona, cada motoneurona inerva varias fibras musculares dentro del músculo. El término unidad motora indica el conjunto de fibras musculares inervadas por la misma motoneurona.
3. La motoneurona inicia la contracción del músculo esquelético mediante la producción de un potencial de acción en la fibra muscular. Cuando el potencial de acción desciende por los túbulos T de la fibra muscular, los receptores de la dihidropiridina (DHPR) de los túbulos T sufren cambios de forma que determinan la apertura de los canales para el Ca^{++} del RS adyacente, que se denominan receptores de rianodina (RYR). Esto hace que se libere Ca^{++} del RS hacia el mioplasma, y el aumento de la concentración de Ca^{++} en el mioplasma estimula la contracción muscular al exponer los lugares de unión para la miosina en los filamentos finos de actina (un proceso que implica la unión del Ca^{++} con la troponina C, seguido del desplazamiento de la tropomiosina hacia un surco en el filamento fino). Parece ser que en ese momento los enlaces cruzados de la miosina ejercen una acción de cremallera, de forma que los filamentos finos son arrastrados hacia el centro del sarcómero y se produce la contracción de la fibra muscular esquelética. La relajación del músculo se produce porque el Ca^{++} del mioplasma es introducido de nuevo en el RS gracias a la ATPasa del Ca^{++} (SERCA).
4. La fuerza de la contracción se puede aumentar mediante la activación de más motoneuronas (es decir, reclutando más fibras musculares) o aumentando la frecuencia de los potenciales de acción en la fibra muscular, lo que provoca tetania. El aumento de la fuerza durante las contracciones tetánicas se debe a un aumento prolongado de la [Ca^{++}] intracelular.
5. Los dos tipos fundamentales de fibras musculares esqueléticas se distinguen por su velocidad de contracción (lentas o rápidas). La diferencia en la velocidad de contracción se explica por la expresión de distintas isoformas de miosina que se distinguen en su actividad ATPasa. Además de esta diferencia en la ATPasa de miosina, los músculos de contracción lenta y rápida se distinguen también por su actividad metabólica, por el diámetro de las fibras, por el tamaño de la unidad motora, por la sensibilidad a la tetania y por el patrón de reclutamiento.
6. Es característico que las fibras musculares de contracción lenta se recluten antes que las de contracción rápida, porque las motoneuronas que inervan los músculos lentos son más excitables. La elevada capacidad oxidativa de la fibra muscular de contracción lenta permite mantener una actividad contráctil sostenida. Por el contrario, las fibras musculares de contracción rápida suelen ser grandes y, clásicamente, tienen una baja capacidad oxidativa con una elevada capacidad glucolítica. Las unidades motoras rápidas están mejor preparadas para períodos cortos de actividad en los que se necesiten fuerzas intensas.
7. Las fibras de contracción rápida pueden convertirse en fibras lentas (y al contrario) en función del patrón de estimulación. La estimulación eléctrica crónica de un músculo de contracción rápida determina la

http://booksmedicos.org

expresión de una miosina de contracción lenta y una menor expresión de la de contracción rápida, con un incremento de la capacidad oxidativa. No se conoce el mecanismo o mecanismos responsables de inducir este cambio en la expresión génica, pero parecen secundarios a un incremento de la [Ca^{++}] intracelular en reposo. La fosfatasa dependiente del Ca^{++} llamada calcineurina y el factor de transcripción NFAT se han implicado en este cambio de las fibras musculares de un fenotipo de contracción rápida a uno de contracción lenta. La cinasa dependiente de Ca^{++}-calmodulina y el factor de transcripción MEF2 pueden participar también en este cambio de fenotipo.

8. Las fibras musculares esqueléticas se atrofian tras la denervación. Las fibras musculares dependen de la actividad de sus nervios motores para mantener el fenotipo diferenciado. La reinervación por crecimiento del axón siguiendo la vaina del nervio original puede revertir estos cambios. El músculo esquelético muestra una capacidad limitada de sustituir las células perdidas como consecuencia de una enfermedad o un traumatismo. La inhibición de la vía de transmisión de señales PI3K/Akt parece contribuir a una menor velocidad de síntesis proteica con aumento de la degradación de proteínas observada durante la atrofia. Este aumento de la degradación de proteínas en la atrofia se atribuye a un aumento de la actividad proteasa (p. ej., activación de la caspasa 3) y de la unión a la ubicuitina (por aumento de las ubicuitina ligasas). Durante la atrofia inducida por desuso, la liberación de la ubicuitina ligasa llamada MuRF2 parece contribuir a una menor transcripción y una mayor degradación de las proteínas.
9. El músculo esquelético muestra una notable plasticidad fenotípica. El crecimiento normal se asocia con hipertrofia celular producida por la incorporación de más miofibrillas y más sarcómeros en los extremos de la célula para adaptarse al crecimiento del esqueleto. El entrenamiento de fuerza induce hipertrofia celular, mientras que el de resistencia aumenta la capacidad oxidativa de todas las unidades motoras implicadas. Los regímenes de entrenamiento no consiguen modificar el tipo de fibras ni la expresión de las isoformas de miosina.
10. La fatiga muscular durante el ejercicio no se debe a la depleción del ATP. El mecanismo o mecanismos responsables de la fatiga por ejercicio no se conocen, aunque se han relacionado con la acumulación de diversos productos metabólicos (lactato, P_i, ADP). Dada la importancia de prevenir la depleción del ATP mioplásmico, que podría afectar a la viabilidad de la célula, es posible que se hayan desarrollado múltiples mecanismos para provocar fatiga y reducir así la velocidad de hidrólisis del ATP antes de arriesgarse a que la célula muscular esquelética sufra lesiones o muera.
11. Cuando las exigencias de energía del músculo que practica ejercicio superan la capacidad del metabolismo oxidativo, se produce una deuda de oxígeno. El aumento de la respiración durante el período de recuperación tras un ejercicio es reflejo de esta deuda de oxígeno. Cuanto mayor sea la dependencia del metabolismo anaerobio para satisfacer las necesidades de energía para la contracción muscular, mayor será la deuda de oxígeno.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Músculo cardíaco

La función del corazón es bombear la sangre a través del sistema circulatorio, y esta tarea se consigue gracias a una contracción muy organizada de las células musculares cardíacas. En concreto, las células musculares cardíacas se conectan entre ellas para formar un sincitio eléctrico, mediante la existencia de conexiones eléctricas y mecánicas estrechas entre las células musculares cardíacas adyacentes. Esto permite que un potencial de acción generado en una región especializada del corazón (es decir, en el nódulo sinoauricular) pueda atravesar con rapidez todo el corazón para facilitar la contracción sincronizada de todas las células musculares cardíacas, lo cual es crucial para la función de bomba del corazón. De un modo similar, el relleno del corazón necesita una relajación sincronizada, y la alteración de la relajación suele ser origen de patologías.

En este capítulo se expondrá la organización de las células musculares cardíacas dentro del corazón, con una revisión de las conexiones eléctricas y mecánicas de tipo estrecho entre ellas. También se analizará el mecanismo que subyace a la contracción, la relajación y la regulación de la fuerza de contracción de las células musculares cardíacas. Hay que resaltar que, aunque el músculo cardíaco y el esquelético son ambos de tipo estriado, existen diferencias importantes entre ambos en cuanto a la organización, el acoplamiento eléctrico y mecánico, el acoplamiento entre excitación y contracción y los mecanismos que regulan la fuerza de la contracción. También se analizan estas diferencias.

ORGANIZACIÓN BÁSICA DE LAS CÉLULAS MUSCULARES CARDÍACAS

Las células musculares cardíacas son mucho más pequeñas que las células musculares esqueléticas. Clásicamente miden 10 µm de diámetro y unos 100 µm de longitud. Como se muestra en la figura 13-1, *A* las células cardíacas se conectan entre si mediante **discos intercalares**, que incluyen una combinación de uniones mecánicas y conexiones eléctricas. Las conexiones mecánicas, que impiden que las células se separen cuando se contraen, incluyen la **fascia adherens** y los **desmosomas**. Las **uniones en hendidura** entre las células musculares cardíacas permiten, por otro lado, las conexiones eléctricas entre las células, que permiten la propagación del potencial de acción por todo el corazón. Por tanto, la disposición de las células musculares cardíacas del corazón es un sincitio eléctrico y mecánico que permite que un solo potencial de acción (generado en el nódulo sinoauricular) se propague por todo el corazón de forma que se pueda contraer de una forma sincrónica como si se tratara de una oleada. Los vasos sanguíneos circulan a través del miocardio.

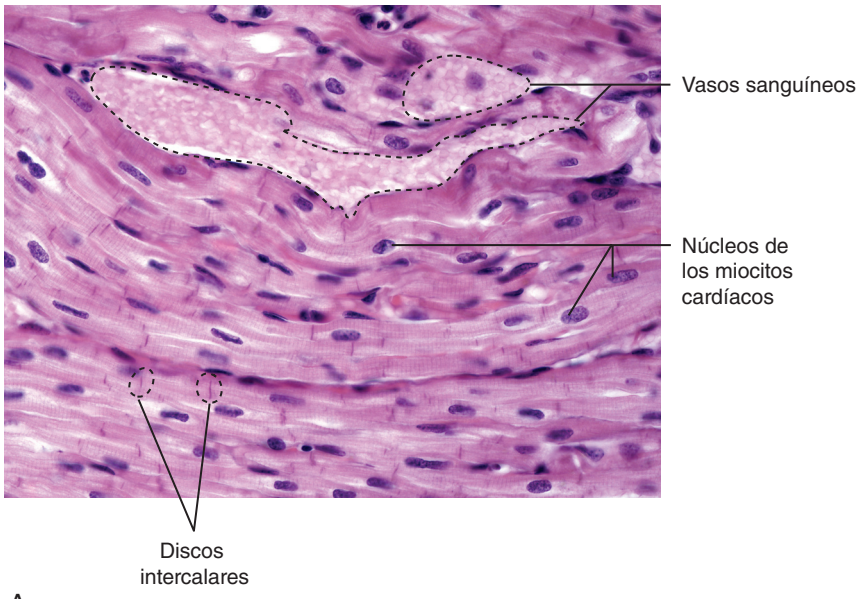
La organización básica de los filamentos finos y gruesos es similar en el músculo cardíaco y en las células del músculo esquelético (v. capítulo 12). Cuando se analizan con el microscopio electrónico, se reconocen bandas claras y oscuras alternantes, que representan las bandas I y A, respectivamente (fig. 13-1, *B*). Por tanto, el músculo cardíaco se clasifica como músculo estriado. La línea Z corta la banda I y representa el punto de inserción de los filamentos finos. La región entre dos líneas Z adyacentes representa el sarcómero, que es la unidad contráctil de la célula muscular. Los filamentos finos están constituidos por actina, tropomiosina y troponina, y se extienden hacia la banda A. Ésta se halla constituida por filamentos gruesos, con cierto solapamiento de los filamentos finos. Los filamentos gruesos están constituidos por miosina, y se extienden desde el centro del sarcómero hacia las líneas Z.

Los filamentos de miosina están formados por una asociación cola-con-cola de las moléculas de miosina en el centro del sarcómero, seguida de una asociación cabeza-cola cuando los filamentos gruesos se extienden hacia las líneas Z. Por tanto, el filamento de miosina está polarizado y orientado de forma que tira de los filamentos de actina hacia el centro del sarcómero. Un corte transversal del sarcómero cerca del extremo de la banda A muestra que cada filamento grueso se rodea de seis filamentos finos, y cada filamento fino recibe inserciones cruzadas de tres filamentos gruesos. Esta compleja disposición de los filamentos gruesos y finos es característica del músculo cardíaco y esquelético, y ayuda a estabilizar los filamentos durante la contracción muscular (v. fig. 12-3, *B* para observar la disposición hexagonal de los filamentos gruesos y finos en el sarcómero del músculo estriado).

Varias proteínas pueden contribuir a la organización de los filamentos finos y gruesos, incluidas la meromiosina y la proteína C (en el centro del sarcómero), que parecen formar como un andamiaje para la organización de los filamentos gruesos. De modo similar, la nebulina se extiende a lo largo del filamento de actina, y puede servir como un andamiaje para el filamento fino. La α-actinina ancla el filamento de actina con la línea Z, mientras que la proteína tropomodulina se localiza en el extremo del filamento de actina y regula la longitud del filamento fino. Estas proteínas aparecen en las células musculares cardíacas y esqueléticas.

Los filamentos gruesos se anclan en las líneas Z a través de una proteína elástica grande, denominada **titina**. Aunque se suponía que la titina ancla la miosina con las líneas Z para prevenir la sobredistensión del sarcómero, existen pruebas de que puede participar en la transmisión de señales dentro de la célula (quizá porque se comporta como un sensor de distensión y modula de este modo la síntesis de proteínas como respuesta al estrés). Este tipo de transmisión de señales por la titina se ha descrito en

http://booksmedicos.org



● **Figura 13-1.** **A**, Microfotografía de las células musculares cardíacas (× 210). Los discos intercalares en los extremos de una célula muscular se identifican en la parte inferior izquierda de la microfotografía. El disco intercalar conecta físicamente miocitos adyacentes y, como contiene uniones en hendidura, también acopla de forma eléctrica las células de modo que el músculo puede funcionar como un sincitio a nivel mecánico y eléctrico. **B**, Representación esquemática de la organización de un sarcómero dentro de una célula muscular cardíaca (**A**, tomado de Telser A: Elsevier's Integrated Histology, San Luis, Mosby, 2007; **B**, Redibujado de Fawcett D, McNutt NS: J Cell Biol 42:1-45, 1969.)

las células musculares cardíacas y esqueléticas. Además, los defectos genéticos en la titina determinan una atrofia de las células musculares esqueléticas y cardíacas, y pueden contribuir a la disfunción cardíaca y a las distrofias musculares esqueléticas (denominada recientemente **titinopatías**). También se cree que la titina contribuye a la capacidad del músculo cardíaco para aumentar la fuerza con el estiramiento (se comenta más adelante).

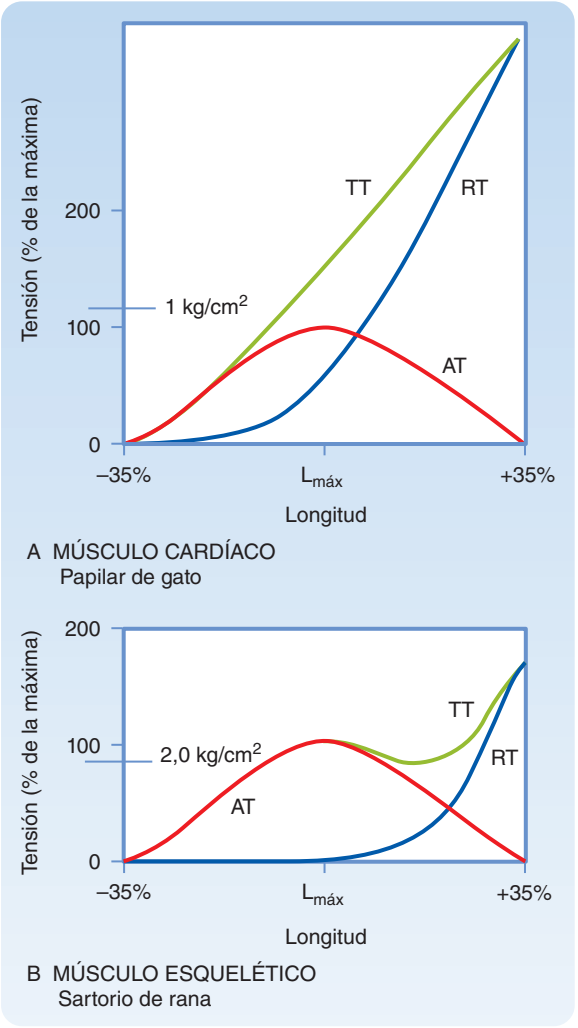
Aunque los músculos cardíaco y esquelético contienen abundante tejido conjuntivo, en el corazón existe más tejido conjuntivo. Esta abundancia de tejido conjuntivo a nivel cardíaco ayuda a prevenir la rotura muscular (igual que en el músculo esquelético), pero también previene el sobreestiramiento del corazón. El análisis de la relación longitud-tensión del músculo cardíaco muestra, por ejemplo, un incremento muy importante de la tensión pasiva cuando se

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estira el músculo cardíaco por encima de su longitud de reposo (fig. 13-2). Por el contrario, el músculo esquelético tolera un grado de estiramiento muy superior antes de que la tensión pasiva aumente en un grado comparable. El motivo de esta diferencia entre el músculo esquelético y el cardíaco se desconoce, aunque es posible que el estiramiento de un músculo esquelético se limite clásicamente por el arco de movilidad de la articulación, que, a su vez, se limita por los ligamentos/tejido conjuntivo que rodea a la articulación. Por otro lado, el corazón parece depender de la abundancia de tejido conjuntivo alrededor de las células musculares cardíacas para prevenir un sobreestiramiento durante los períodos de aumento del retorno venoso. Por ejemplo, cuando se realiza un ejercicio intenso, el retorno venoso puede quintuplicarse. Sin embargo, el corazón es capaz de bombear este volumen extra de sangre hacia el sistema arterial con cambios menores del volumen ventricular cardíaco (es decir, el volumen telediastólico aumenta menos del 20%). Aunque la abundancia de tejido conjuntivo en el corazón limita el estiramiento del corazón durante los períodos de aumento del retorno venoso, otros mecanismos reguladores adicionales ayudan al corazón a bombear la sangre adicional que recibe (como se comenta más adelante). Por el contrario, si el corazón se sobredistendiera, la capacidad contráctil de las células musculares cardíacas debería reducirse (por el menor solapamiento de los filamentos finos y gruesos), lo que determinaría una capacidad de bombeo insuficiente, con aumento de la presión venosa y quizá edema pulmonar.

Dentro de las células musculares cardíacas, las miofibrillas se rodean de **retículo sarcoplásmico (RS)**, una red interna de membranas (v. fig. 13-1, *B*). Se parece en este sentido al músculo esquelético, salvo en que el RS del corazón es menos denso y tiene un menor desarrollo. Las regiones terminales del RS protruyen sobre los **túbulos T** o se localizan justo por debajo del **sarcolema** (o ambos) y desempeñan un papel fundamental en la elevación de la [Ca^{++}] intracelular durante el potencial de acción. El mecanismo mediante el cual el potencial de acción inicia la liberación de Ca^{++} en el corazón es distinto del que se observa en el músculo esquelético (como se comentará más adelante). El corazón contiene abundantes mitocondrias, y hasta el 30% del volumen cardíaco está ocupado por estas organelas. La elevada densidad de mitocondrias dota al corazón de una elevada capacidad oxidativa, mayor de la observada en el músculo esquelético típico.

El sarcolema del músculo cardíaco también contiene invaginaciones (**túbulos T**) comparables a las que se observan en el músculo esquelético. Sin embargo, en el músculo cardíaco estos túbulos T se localizan a nivel de



● **Figura 13-2.** El músculo cardíaco (panel **A**) muestra una gran resistencia al estiramiento en comparación con el músculo esquelético (panel **B**). Cuando se estira un músculo cardíaco o esquelético, se produce un aumento de la tensión en reposo (TR). Si en este momento se estimula para que se contraiga de forma máxima, el músculo genera más tensión (tensión total, TT). La diferencia entre la tensión total y la tensión en reposo para cualquier longitud determinada es la fuerza producida por la contracción (es decir, la tensión activa o TA). La dependencia en forma de campana de la tensión activa respecto de la longitud muscular es compatible con la teoría de los filamentos deslizantes para los músculos esquelético y cardíaco. Sin embargo, resulta difícil estirar el músculo cardíaco más allá de la longitud óptima de los sarcómeros, como se pone de manifiesto por el rápido aumento de la tensión en reposo en el centro de la curva de TA en forma de campana.

A NIVEL CELULAR

La **miocardiopatía hipertrófica familiar (MHF)** afecta aproximadamente al 0,2% de la población general, pero es una causa fundamental de muerte súbita en personas adultas en apariencia sanas. Se ha relacionado con defectos genéticos en diversas proteínas de los sarcómeros cardíacos, incluida la miosina, la troponina, la tropomiosina y la proteína C ligadora de miosina, una proteína estructural localizada en el centro de la banda A del sarcómero. La MHF es un trastorno autosómico dominante, y los estudios transgénicos demuestran que la expresión de una pequeña cantidad de la proteína mutada puede producir el fenotipo de miocardiopatía. Además, la mutación de un solo aminoácido en la molécula de miosina resulta suficiente para producir la miocardiopatía hipertrófica. Sin embargo, la patogenia de la MHF es variable; incluso cuando la familia presenta un único defecto genético, la aparición y la gravedad son distintas, lo que sugiere que deben existir loci modificadores.

http://booksmedicos.org

las líneas Z, mientras que en el músculo esquelético de los mamíferos los túbulos T se localizan en los extremos de las bandas I. En el músculo cardíaco suelen existir menos conexiones entre los túbulos T y el RS, y están peor desarrolladas que en el músculo esquelético.

CONTROL DE LA ACTIVIDAD MUSCULAR CARDÍACA

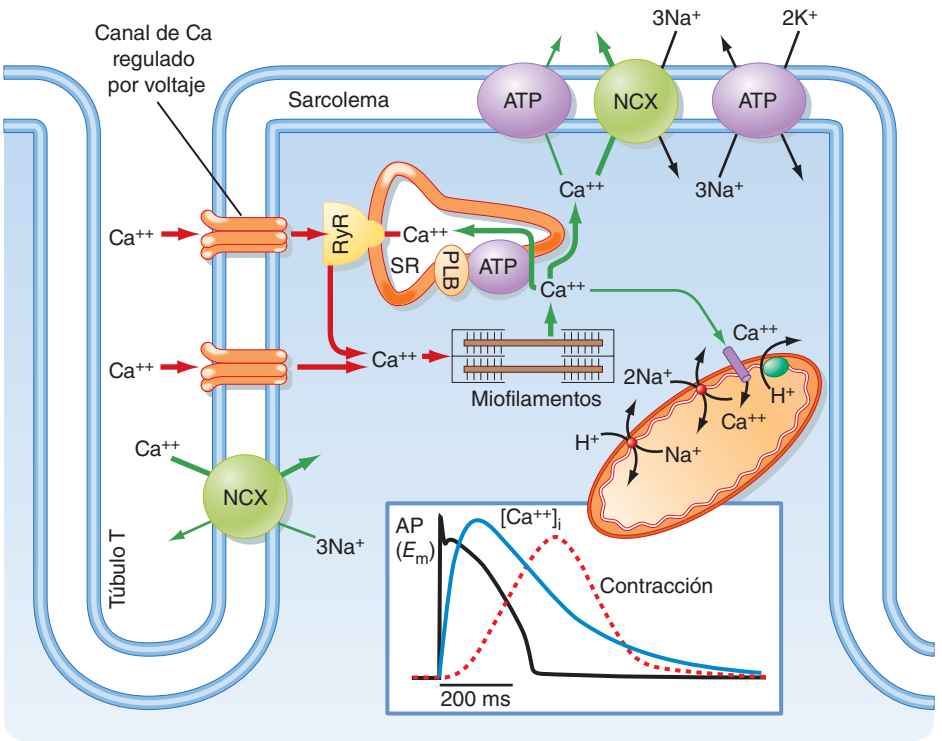
El músculo cardíaco es involuntario y contiene un marcapasos intrínseco. El marcapasos representa una célula especializada (localizada en el **nódulo sinoauricular** de la aurícula derecha) que es capaz de experimentar despolarizaciones espontáneas y generar potenciales de acción. Es importante destacar que, aunque varias células del corazón son capaces de despolarizarse de forma espontánea, las despolarizaciones espontáneas más rápidas se producen en las células del nódulo sinoauricular. Además, cuando una célula determinada sufre una despolarización espontánea y dispara un potencial de acción, este potencial se propaga por todo el corazón (a través de vías de conducción especializadas y por el contacto intercelular). Por tanto, sólo se necesita la despolarización de una célula para iniciar una onda de contracción en el corazón (es decir, un latido cardíaco). El mecanismo o mecanismos subyacentes a esta despolarización espontánea se comentan de forma detallada en el capítulo 16.

Como se muestra en la figura 16-17, cuando se inicia un potencial de acción en el nódulo sinoauricular, se propaga entre las células auriculares mediante uniones en hendidura y también a través de las fibras de conducción especializadas en las aurículas. El potencial de acción puede atravesar las aurículas en unos 70 ms. Para que el potencial de acción llegue a los ventrículos, debe atravesar el **nódulo auriculoventricular**, tras lo cual el potencial atraviesa el ventrículo por vías de conducción especializadas (**haz de His** y **fibras de Purkinje**) y por las uniones en hendidura de los discos intercalares de miocitos cardíacos adyacentes. El potencial de acción puede recorrer todo el corazón en unos 220 ms desde su inicio en el nódulo sinoauricular. Como la contracción de la célula muscular cardíaca dura clásicamente 300 ms, esta conducción rápida permite la contracción casi sincrónica de las células musculares cardíacas. Esta situación es muy distinta a la que se produce en el músculo esquelético, en el cual las células se agrupan para formar unidades motoras, que se reclutan de forma independiente cuando aumenta la fuerza de contracción.

Acoplamiento excitación-contracción

La sangre y los líquidos extracelulares contienen 1-2 mM de Ca^{++} libre, y desde los tiempos del fisiólogo Sidney Ringer (hacia 1882) se sabe que el corazón necesita Ca^{++} extracelular para contraerse. Por tanto, el corazón aislado sigue latiendo cuando se realiza una perfusión de solución salina fisiológica oxigenada y calentada (37 °C), que contenga aproximadamente 2 mM de Ca^{++}, pero deja de hacerlo cuando no existe Ca^{++} extracelular. Esta interrupción de las contracciones en medios con deficiencia de Ca^{++} se observa también en corazones estimulados eléctricamente, lo que demuestra todavía más la importancia del Ca^{++} extracelular para la contracción del músculo cardíaco. Esta situación es bastante distinta de la que se observa en el músculo esquelético, en el que es posible la contracción en ausencia completa de Ca^{++} extracelular.

El estudio del potencial de acción en el músculo cardíaco muestra un potencial prolongado que dura 150-300 ms (fig. 13-3) y es sustancialmente más largo que el potencial de acción del músculo esquelético (unos 5 ms). Esta mayor duración del potencial de acción en el músculo cardíaco se debe a la corriente de entrada lenta de Ca^{++} a través de los **canales del calcio regulados por voltaje de tipo L** del sar-



● **Figura 13-3.** Acoplamiento excitación-contracción en el corazón, que necesita la entrada de Ca^{++} a través de canales del Ca^{++} de tipo L en el sarcolema y los túbulos T. Véanse más detalles en texto. (Reproducido de Bers DM: Nature 415:198-205, 2002.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

colema. La cantidad de Ca^{++} que penetra en la célula muscular cardíaca es relativamente escasa, y sirve como estímulo para que se libere Ca^{++} del RS. Cuando no existe Ca^{++} extracelular, sigue siendo posible iniciar un potencial de acción en el músculo cardíaco, aunque su duración es considerablemente más corta y no puede iniciar una contracción. Por tanto, la entrada de calcio durante el potencial de acción resulta fundamental para desencadenar la liberación de Ca^{++} desde el RS e iniciar, de este modo, la contracción.

El canal del Ca^{++} de tipo L está constituido por cinco subunidades (α_1, α_2, β, γ y δ). La subunidad α_1 se conoce también como **receptor de dihidropiridina (DHPR)**, porque se liga a los fármacos bloqueadores de los canales del calcio de tipo dihidropiridina (p. ej., nitrendipina y nimodipina). Aunque este complejo de canales está presente en el músculo esquelético y en el cardíaco, la función que realiza es muy distinta en ambos tipos de músculo (v. más adelante).

En cada sarcómero muscular, las regiones terminales del RS protruyen sobre los túbulos T y el sarcolema (v. figs. 13-1, *B* y 13-3). Estas regiones de unión del RS están enriquecidas con **receptores de rianodina** (**RYR**; un canal para la liberación de Ca^{++} del RS). Los RYR son canales del Ca^{++} controlados por Ca^{++}, de forma que la entrada de calcio durante un potencial de acción consigue iniciar la liberación de Ca^{++} del RS en el músculo cardíaco. La cantidad de calcio que se libera hacia el citosol desde el RS es mucho mayor que la que entra al citosol desde el sarcolema, aunque la liberación del Ca^{++} del RS no se produce si no existe esta entrada de Ca^{++} desencadenante. Esto es distinto de lo que sucede en el músculo esquelético, ya que en él la liberación de calcio del RS no exige una entrada de calcio a través del sarcolema, sino que se debe a un cambio de forma inducido por voltaje de DHPR. Por tanto, el acoplamiento entre la excitación y la contracción en el músculo cardíaco es un **acoplamiento electroquímico** (que implica una liberación de Ca^{++} inducida por Ca^{++}), mientras que en el músculo esquelético se trata de un **acoplamiento electromecánico** (que implica interacciones directas entre el DHPR del túbulo T y el RYR del RS). La base de esta diferencia en los mecanismos de liberación del calcio parece depender de la isoforma de DHPR, porque la expresión de la isoforma de DHPR cardíaca en las células esqueléticas se traduce en la necesidad de que exista calcio extracelular para que se contraigan estas células musculares modificadas.

Mecanismo de la contracción

Igual que sucede en el músculo esquelético, la contracción del músculo cardíaco se regula por los filamentos finos, y se necesita un incremento de la $[Ca^{++}]$ intracelular para potenciar las interacciones entre actina y miosina. Cuando la $[Ca^{++}]$ intracelular es baja, la unión de la actina con la miosina queda bloqueada por la tropomiosina. Cuando aumenta la $[Ca^{++}]$ citosólica durante el potencial de acción, la unión del Ca^{++} a la troponina C determina un cambio de la forma del complejo troponina/tropomiosina, de forma que la tropomiosina se desliza dentro del surco del filamento de actina y deja libres los sitios para la unión de miosina en la molécula de actina. Mientras la $[Ca^{++}]$ citosólica siga elevada, con la consiguiente exposición de los lugares de unión para la miosina, se producirá la unión de la miosina con la actina, aparecerá una acción de «cremallera» y la célula muscular cardíaca se contraerá. Obsérvese que, como los lugares de unión para la miosina en la actina están bloqueados cuando la $[Ca^{++}]$ es baja y quedan expuestos cuando está aumentada, la contracción del músculo cardíaco se dice que está «regulada por los filamentos finos». Esta situación es idéntica a la que se produce en el músculo esquelético, pero se diferencia de lo que pasa en el músculo liso, cuya contracción está regulada por los filamentos gruesos (v. capítulo 14).

Durante la elevación de la $[Ca^{++}]$ intracelular con exposición de los lugares de unión para la miosina de la actina, los enlaces cruzados de la miosina experimentan una serie de pasos que se traducen en la contracción de la célula muscular cardíaca. En reposo, las moléculas de miosina se cargan de energía, porque hidrolizan de forma parcial el ATP para «dar cuerda a la cabeza» y quedar así preparadas para la interacción con la actina. El incremento de la $[Ca^{++}]$ intracelular expone después los lugares de unión para la miosina de la actina, permitiendo la unión de ambas moléculas (paso 1). La miosina ligada experimenta un golpe de potencia mediante el cual el filamento de actina es atraído hacia el centro del sarcómero (paso 2). Se produce la liberación de ADP y P_i de la cabeza de miosina durante este paso, conforme se emplea la energía de ATP para la contracción muscular. La cabeza de miosina se desplaza aproximadamente unos 70 nm en cada acción de cremallera (ciclo de enlaces cruzados). La unión del ATP a la miosina reduce la afinidad de la miosina por la actina, y esto permite que se suelte la miosina de la actina (paso 3). A continuación, la miosina hidroliza de forma parcial el ATP ligado para recargar de energía la cabeza («dar cuerda») (paso 4) y dejarla preparada para la formación de enlaces cruzados para el siguiente ciclo. Este ciclo en cuatro pasos es idéntico al descrito para el músculo esquelético (v. capítulo 12).

Sin embargo, los músculos cardíaco y esquelético se distinguen en la cantidad de $[Ca^{++}]$ intracelular que se consigue tras un potencial de acción y, por consiguiente, en el número de interacciones entre la actina y la miosina. En el músculo esquelético, el incremento de $[Ca^{++}]$ intracelular y el número de interacciones entre la miosina y la actina es alto tras un potencial de acción. En el músculo cardíaco se puede regular la $[Ca^{++}]$ intracelular, lo que permite al corazón modular la fuerza de contracción sin reclutar más células musculares ni experimentar una tetania. Hay que recordar que en el corazón todas las células musculares se activan durante la contracción, de forma que no existe la opción de reclutar más células. Además, la tetania de las células musculares cardíacas impediría la acción de bombeo del corazón, y esto resultaría mortal. En consecuencia, el corazón depende de métodos distintos para aumentar la fuerza de la contracción, incluidas las modificaciones del Ca^{++} transitorio intracelular.

Relajación del músculo cardíaco

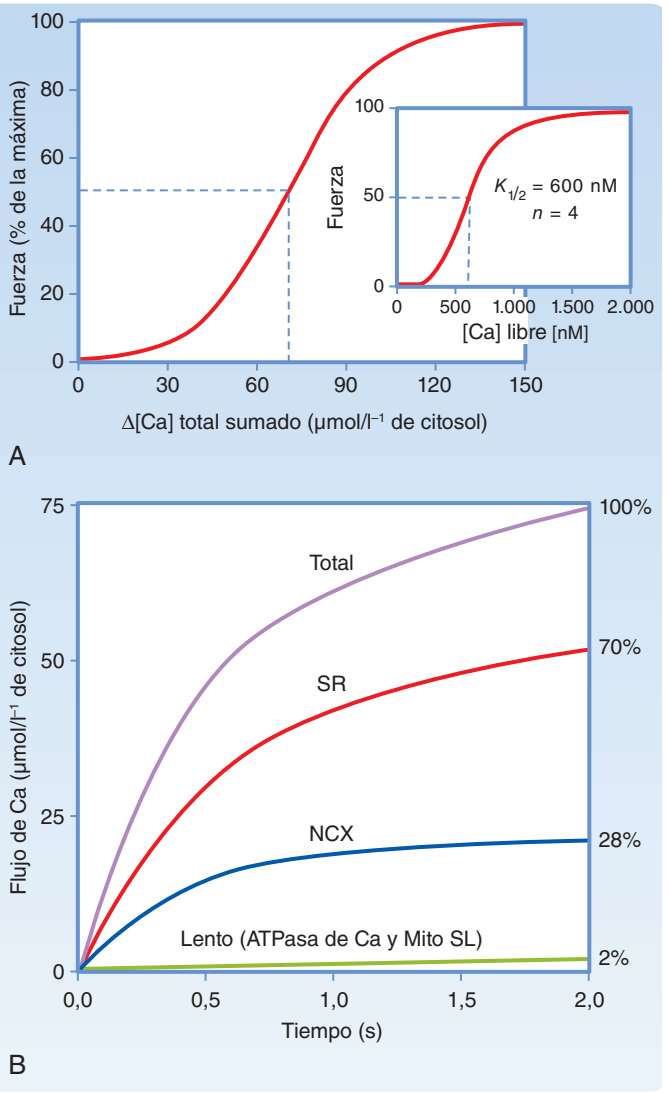
La relajación del músculo esquelético depende exclusivamente de la reacumulación de Ca^{++} en el RS mediante la acción de la **bomba de Ca^{++} del RS (SERCA)**. Aunque la SERCA desempeña un papel fundamental en la reducción de la $[Ca^{++}]$ citosólica en el músculo cardíaco, el proceso es más complejo que en el músculo esquelético, porque tiene que entrar un estímulo de Ca^{++} desencadenante en la célula muscular cardíaca a través de los canales del calcio del sarcolema durante cada potencial de acción. Por tanto, debe existir un mecanismo para extraer este

http://booksmedicos.org

Ca^{++} desencadenante; si no fuera así, el Ca^{++} del RS aumentaría de forma continua y se produciría una sobrecarga del mismo. En concreto, parte del Ca^{++} se extrae de la célula muscular cardíaca gracias a un sistema de **transporte inverso $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ y de la bomba de Ca^{++} del sarcolema** (v. fig. 13-3). Obsérvese que la $[Ca^{++}]$ extracelular es del orden de milimoles, mientras que la intracelular es submicromolar, de forma que la extracción de Ca^{++} tiene lugar en contra de un importante gradiente químico. De modo similar, la $[Na^{+}]$ es notablemente superior en el medio extracelular que a nivel intracelular. El sistema de transporte inverso utiliza este gradiente de sodio a través de la célula para conseguir la energía necesaria para la salida de calcio de la célula en contra del gradiente. Dado que entran a la célula tres iones Na^{+} por cada ión Ca^{++} que la abandona, la bomba de transporte inverso $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ es electrogénica, y crea una corriente despolarizante. Por otro lado, la bomba de Ca^{++} del sarcolema utiliza la energía del ATP para sacar el calcio de la célula. De este modo, ambos mecanismos de extracción y la SERCA contribuyen a la relajación del músculo cardíaco mediante la reducción de la $[Ca^{++}]$ en el citosol.

Aunque la interacción de actina y miosina necesita un incremento de $[Ca^{++}]$ intracelular relativamente pequeño, la abundancia de proteínas transportadoras de Ca^{++} en el mioplasma exige un aumento mucho mayor de la $[Ca^{++}]$ intracelular total. La $[Ca^{++}]$ intracelular en reposo es de 50-100 nM, y la fuerza de contracción semimáxima necesita unos 600 nM de Ca^{++} libre (fig. 13-4). Sin embargo, como existen proteínas transportadoras de Ca^{++}, como la parvoalbúmina y la troponina C, la concentración total mioplásmica debe aumentar 70 µM. Como ya se ha comentado, gran parte de este incremento de la $[Ca^{++}]$ mioplásmica total se debe a la liberación de Ca^{++} del RS. En una serie de especies, incluido el conejo, el perro, el gato, el cobaya y el ser humano, la captación y liberación de Ca^{++} por el RS son responsables del 70% del aumento transitorio de Ca^{++} intracelular, aproximadamente. Por tanto, hasta el 30% del aumento de la $[Ca^{++}]$ intracelular se puede explicar por la entrada de calcio a través de los canales del Ca^{++} regulados por voltaje del sarcolema, mientras que el sistema de transporte inverso $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ contribuye de forma significativa a la extracción de Ca^{++} durante la relajación.

La bomba de Ca^{++} del sarcolema es menos abundante que el sistema de transporte inverso $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$, pero muestra una mayor afinidad por el calcio, y puede contribuir en mayor medida a la regulación de la $[Ca^{++}]$ intracelular en reposo (v. fig. 13-4). Esta contribución relativa de los mecanismos de extrusión del Ca^{++} varía, sin embargo, según la especie. Por ejemplo, los miocitos de rata y ratón dependen principalmente de la recaptación de Ca^{++} en el RS (de forma que el RS produce el 92% del transporte de Ca^{++}).



● **Figura 13-4.** La fuerza de contracción semimáxima de los músculos cardíacos necesita un aumento de la $[Ca^{++}]$ libre citosólica hasta unos 600 nM (*recuadro pequeño* del panel **A**). Dada la capacidad de tamponar el Ca^{++} elevado por parte de las proteínas del citosol (como la parvoalbúmina y la troponina C), este incremento del Ca^{++} libre exige un incremento de la $[Ca^{++}]$ citosólica total de unos 70 µM (panel **A**). La relajación del corazón se consigue reduciendo la $[Ca^{++}]$ libre en el citosol, y la mayor parte de esta disminución se consigue gracias al secuestro de Ca^{++} por el RS (aproximadamente, el 70%; panel **B**). Se produce cierta salida de Ca^{++} a través del sistema de transporte inverso $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ (28%) (< 2%). NCX: intercambiador de sodio-calcio. (Reproducido de Bers DM: Nature 415:198-205, 2002.)

REGULACIÓN DE LA FUERZA DE CONTRACCIÓN

Calcio intracelular

Como el corazón es un sincitio eléctrico, en el que todas las células musculares cardíacas se contraen durante un solo latido, no es posible aumentar la fuerza de la contracción reclutando más células. Además, la tetania del corazón tendría consecuencias mortales, porque impediría la fundamental acción de bombeo del corazón. El corazón ha desarrollado por ello estrategias alternativas para aumentar la fuerza de la contracción. Hay que destacar que el potencial de acción largo de las células musculares cardíacas, que se debe a la activación de los canales del calcio regulados por voltaje de tipo L, se asocia con un período refractario largo, que, a su vez, evita la tetania. La modulación de la corriente de entrada de Ca^{++} a través de los canales de Ca^{++} regulados por voltaje de tipo L durante el potencial de acción dota al corazón de un mecanismo para modificar la $[Ca^{++}]$ en el citosol y la fuerza de contracción.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Un método sencillo de modular la fuerza de contracción de las células musculares cardíacas in vitro es modificar la [Ca^{++}] extracelular. Como se ha comentado antes, la contracción del corazón necesita Ca^{++} extracelular. Al reducir la [Ca^{++}] extracelular de los valores normales desde 1-2 mM hasta 0,5 mM, por ejemplo, se reduce la fuerza de la contracción. Esta disminución de la fuerza no se asocia con cambios en la duración de la contracción, porque la cinética de secuestro de Ca^{++} en el RS y de extracción del Ca^{++} no sufre cambios. Aunque esta forma de modificar la [Ca^{++}] extracelular para cambiar la fuerza de contracción se puede demostrar in vitro, no es una forma frecuente de modular la fuerza de la contracción in vivo.

In vivo, el aumento del tamaño del aumento transitorio de Ca^{++} intracelular y de la fuerza de la contracción se produce como respuesta a la estimulación simpática (v. más adelante y también en el capítulo 18). La estimulación simpática suele producirse durante los períodos de excitación o miedo, e implica la activación de los receptores β-adrenérgicos del corazón por la noradrenalina (liberada en las terminaciones nerviosas cardíacas) o por la adrenalina (liberada de la médula suprarrenal hacia el torrente circulatorio). Como se muestra en la figura 13-5, el agonista β-adrenérgico isoproterenol determina un aumento muy importante en el aumento transitorio de Ca^{++} intracelular y, en consecuencia, consigue una contracción más potente. El aumento de la fuerza de contracción se denomina **inotropismo positivo**. Es característico que también aumente la velocidad de relajación en relación con la estimulación β-adrenérgica, lo que determina que la contracción sea más corta. El aumento de la velocidad de relajación muscular se conoce como **lusitropía positiva**. La frecuencia de las contracciones del corazón también aumenta con la estimulación β-adrenérgica y se llama **cronotropía positiva**. Por tanto, la estimulación β-adrenérgica del corazón determina unas contracciones más potentes, más cortas y más frecuentes.

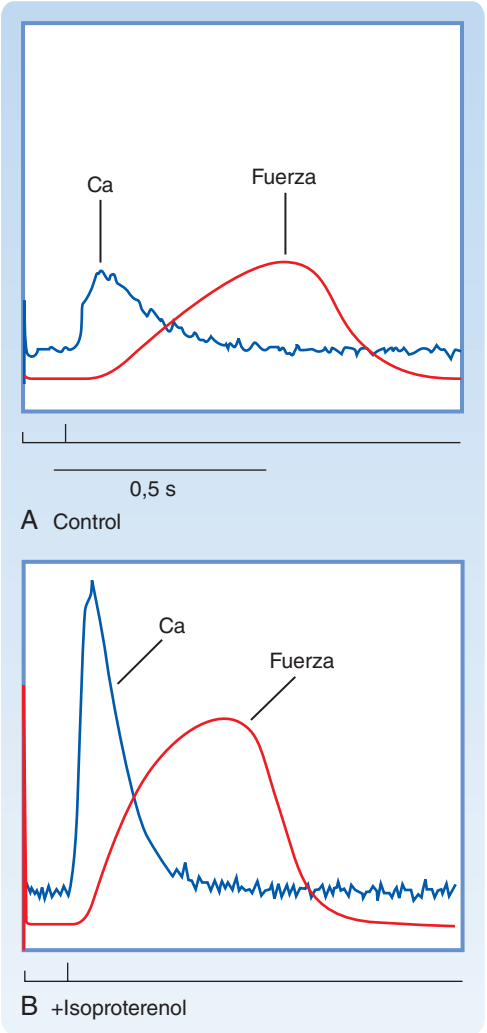


Figura 13-5. Estimulación de los receptores β-adrenérgicos del corazón, que aumenta la fuerza de contracción. La estimulación eléctrica del miocardio determina un incremento transitorio de la [Ca^{++}] intracelular y la producción de una fuerza (**A**). El isoproterenol (un agonista de los receptores β-adrenérgicos) aumenta la amplitud del aumento transitorio de Ca^{++} intracelular y, en consecuencia, la intensidad de la fuerza generada (**B**).

Agonistas β-adrenérgicos

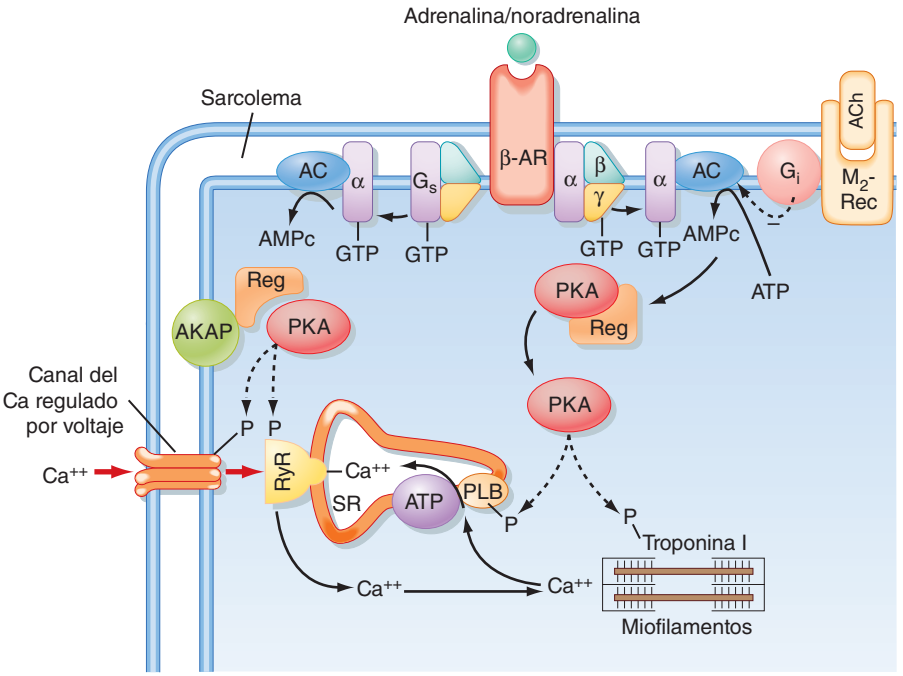
El sistema nervioso simpático se estimula cuando se excita, y se dice que prepara al individuo para «la lucha o la huída». En el caso del corazón, el aumento de las concentraciones de la hormona de la médula suprarrenal **adrenalina** o del neurotransmisor simpático **noradrenalina** activa los receptores β-adrenérgicos de las células musculares cardíacas, que, a su vez, activan la **adenilato ciclasa**, que aumenta el **AMPc**, y esto estimula la fosforilación dependiente de AMPc de numerosas proteínas en las células musculares cardíacas (fig. 13-6).

La proteincinasa dependiente de AMPc fosforila los canales del Ca^{++} regulados por voltaje de tipo L (que son responsables del Ca^{++} desencadenante) y una proteína asociada con SERCA, denominada **fosfolambano**. La acción combinada de estas fosforilaciones aumenta la cantidad de Ca^{++} en el RS. En concreto, la fosforilación del canal del Ca^{++} del sarcolema aumenta la cantidad de Ca^{++} desencadenante que entra en la célula, y la fosforilación de fosfolambano aumenta la actividad de SERCA, lo que permite que se acumule más Ca^{++} en el RS antes de que sea extraído por el sistema de transporte inverso $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ y la bomba de Ca^{++} del sarcolema. El resultado neto es que el RS libera más Ca^{++} hacia el citosol durante el siguiente potencial de acción, lo que permite más interacciones entre la actina y la miosina, y una mayor fuerza de la contracción (v. fig. 13-6). La mayor actividad de

A NIVEL CELULAR

Los mecanismos responsables de la respuesta del corazón a la estimulación β-adrenérgica son complejos e implican la fosforilación dependiente de AMPc de varias proteínas. Una **proteína adaptadora de cinasa A (AKAP)** está asociada de forma estrecha con los canales del Ca^{++} de tipo L en el corazón, de forma que coloca la **proteincinasa dependiente de AMPc** cerca del canal y facilita la fosforilación dependiente de AMPc del mismo durante la estimulación simpática. A continuación, se comenta de forma general cómo estas fosforilaciones dependientes de AMPc aumentan la amplitud del aumento transitorio de Ca^{++} intracelular y, de este modo, consiguen una contracción cardíaca más breve y potente (v. también el capítulo 18).

http://booksmedicos.org



● **Figura 13-6.** La estimulación simpática del corazón condiciona un aumento del AMPc citosólico y de la fosforilación de varias proteínas mediante la proteincinasa A (PKA). Una proteína adaptadora de cinasa A (AKAP) adyacente a los canales del Ca^{++} de tipo L facilita la fosforilación de este canal y, posiblemente, de los canales para el Ca^{++} vecinos del RS (RyR). Otras proteínas fosforiladas por PKA incluyen el fosfolambano (PLB) y la troponina I. Los agonistas muscarínicos (acetilcolina [ACh]), por otro lado, inhiben la cascada simpática mediante la inhibición de la producción de AMPc por la adenilato ciclasa (AC). β-RA (receptor β-adrenérgico). (Reproducido de Bers DM: Nature 415:198-205, 2002.)

A NIVEL CELULAR

Las mutaciones del receptor de rianodina cardíaco (RyR2) se han asociado con arritmias cardíacas. En concreto, la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica (TVPC) es un trastorno hereditario autosómico dominante, que se pone de manifiesto clásicamente durante la infancia como una taquicardia inducida por el ejercicio y que puede progresar a arritmias durante el ejercicio (o el estrés) y ser causa de muerte súbita. Aproximadamente el 40% de los pacientes con TVPC muestran una alteración de RyR2, que se asocia con un aumento de la liberación de Ca^{++} del RS. Las mutaciones de RyR2 pueden corresponder a la sustitución de un aminoácido muy conservado, que se distingue del afectado en la hipertermia maligna, proceso en el que también se han descrito errores en el *splicing* o deleciones de RYR. Se plantea la hipótesis de que durante los períodos de ejercicio o estrés, el aumento de las concentraciones intracelulares de Ca^{++} (por acción combinada de la estimulación β-adrenérgica y el aumento de la actividad de los RyR2 mutados) fomenta la aparición de posdespolarizaciones tardías (DPT) y las consiguientes arritmias. El incremento de la [Ca^{++}] intracelular durante la diástole se considera responsable de la mayor aparición de PDT mediante la activación del sistema de transporte inverso $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$, gracias al cual la extracción de Ca^{++} durante la diástole determina una corriente de entrada neta suficiente para despolarizar la célula hasta el umbral del potencial de acción. El tratamiento de los enfermos con TVPC incluye fármacos antiadrenérgicos (antagonistas β-adrenérgicos) o (cuando el paciente no responde) un desfibrilador implantado.

SERCA tras la estimulación simpática también acorta la contracción, porque se reacumula Ca^{++} en el RS con rapidez. Esto permite, a su vez, que el corazón aumente la velocidad de relajación. Una consecuencia adicional de la estimulación simpática es el incremento de la frecuencia cardíaca por una acción directa sobre las células marcapasos (v. capítulo 18).

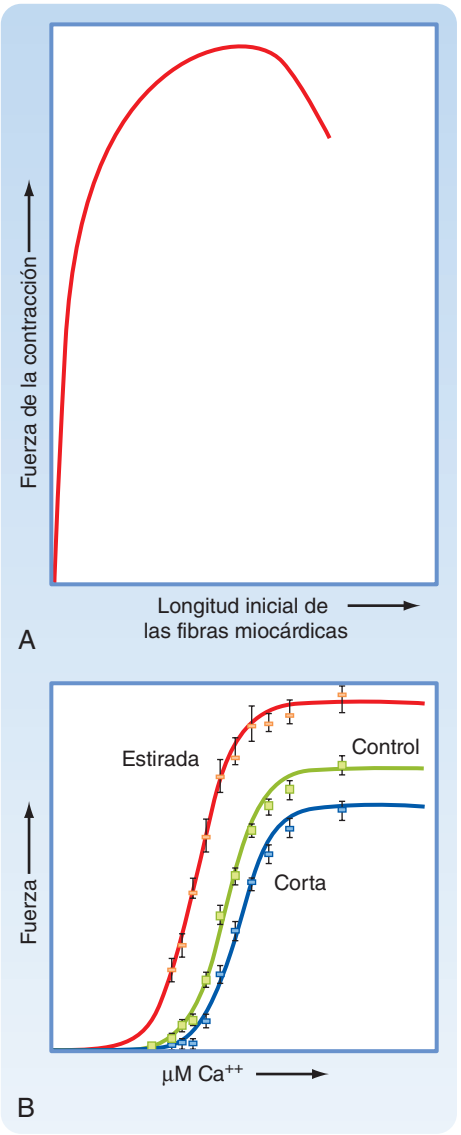
Estiramiento

El estiramiento del corazón aumenta la fuerza de la contracción tanto in vivo como in vitro, y es un mecanismo intrínseco de regulación de la fuerza contráctil. Esto sucede de forma distinta en el músculo esquelético, que muestra la tensión máxima clásicamente con su longitud de reposo. El corazón se estira (distiende) in vivo cuando aumenta el retorno venoso hacia el mismo (p. ej., durante el ejercicio o cuando la frecuencia cardíaca es lenta, o en ambas situaciones). La **ley de Frank-Starling del corazón** refleja esta capacidad del corazón para aumentar la fuerza de contracción cuando se estira, como sucede al aumentar el retorno venoso (fig. 13-7; v. también el capítulo 16).

La importancia de este mecanismo es que ayuda al corazón a bombear cualquier volumen de sangre que reciba. Por tanto, si el corazón recibe mucha sangre, los ventrículos se distienden y la fuerza de contracción aumenta, lo que asegura la propulsión de este volumen adicional de sangre. Hay que destacar que el estiramiento del músculo cardíaco también aumenta la tensión pasiva, lo que evita que se produzca una sobredistensión del corazón. Esta resistencia pasiva del corazón es mayor que la que ofrece el músculo esquelético, y se atribuye tanto a la matriz extracelular (tejido conjuntivo) como a las proteínas elásticas intracelulares (**titina**).

El mecanismo que explica este aumento inducido por el estiramiento de la fuerza de contracción parece implicar cambios en la sensibilidad al Ca^{++} y en el nivel de interacciones entre la actina y la miosina. El cambio de estas interacciones se muestra en la figura 13-7, *B*. Cuando se compara con el músculo cardíaco control, el músculo distendido muestra una mayor fuerza de contracción con [Ca^{++}] saturantes. Del mismo modo, el acortamiento del músculo cardíaco (mediante la precontracción muscular) determina una contracción menos potente para las [Ca^{++}] saturantes, en comparación con el control o con el músculo cardíaco distendido. El mecanismo que subyace a este aumento de la fuerza dependiente de la longitud no parece relacionado con

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 13-7.** La distensión del corazón aumenta la fuerza de contracción (**A**). Este efecto se puede explicar por un aumento de la fuerza máxima de contracción y por un incremento de la sensibilidad de la contracción al Ca^{++} (**B**), y refleja el proceso de regulación intrínseca que se conoce como ley de Frank-Starling del corazón.

diferencias en el solapamiento de los filamentos finos y gruesos. De hecho, las pruebas indican que el estiramiento reduce el espacio entre los filamentos finos y gruesos (es decir, la distancia entre filamentos), y esto se asocia con la capacidad de que más moléculas de miosina interaccionen con la actina (lo que aumentaría la fuerza con [Ca^{++}] saturante). La proteína elástica intracelular titina se ha relacionado con este aumento de la fuerza dependiente de la longitud, porque se liga tanto a la actina como a la miosina, y puede acercar los filamentos de ambos tipos cuando se estira el músculo/la titina (fig. 13-8). Un dato a favor de esta hipótesis es que los experimentos realizados in vitro con proteólisis parcial de la titina determinan una atenuación de este incremento de la fuerza dependiente de la longitud.

El estiramiento también aumenta la sensibilidad al Ca^{++} y el nivel de interacciones entre actina y miosina en el músculo cardíaco (fig. 13-7, *B*). El músculo cardíaco estirado necesita una concentración más baja de Ca^{++} para producir la fuerza semimáxima de contracción en comparación con el músculo cardíaco control/no estirado. Además, el músculo cardíaco precontraído necesita una concentración de Ca^{++} mayor para conseguir la fuerza de contracción semimáxima que el músculo control/no estirado. Se desconoce el mecanismo (o mecanismos) responsable de este aumento inducido por el estiramiento de la sensibilidad de las interacciones actina-miosina cardíacas al Ca^{++}, pero posiblemente impliquen una reducción inducida por el estiramiento de los espacios entre la actina y la miosina, proceso en el cual podría estar implicada la titina. Es interesante destacar que el músculo esquelético no muestra este cambio dependiente del estiramiento de la sensibilidad al Ca^{++}, aunque contiene titina. Esta diferencia entre los tipos musculares podría reflejar la expresión de distintas isoformas de titina y de otras proteínas (p. ej., miosina, troponinas y tropomiosina).

METABOLISMO DEL MÚSCULO CARDÍACO

Igual que sucede en el músculo esquelético, la miosina utiliza la energía del ATP para generar fuerza, de forma que el depósito de ATP, que es pequeño, se debe reponer de forma continua. Es característico que esta reposición del depósito de ATP se realice por metabolismo aeróbico, que incluye la oxidación de grasas e hidratos de carbono. En los períodos de isquemia, la reserva de **fosfato de creatina**, que convierte el ADP en ATP, puede reducirse. Igual que sucede en el músculo esquelético, esta reserva fosfato de creatina es escasa.

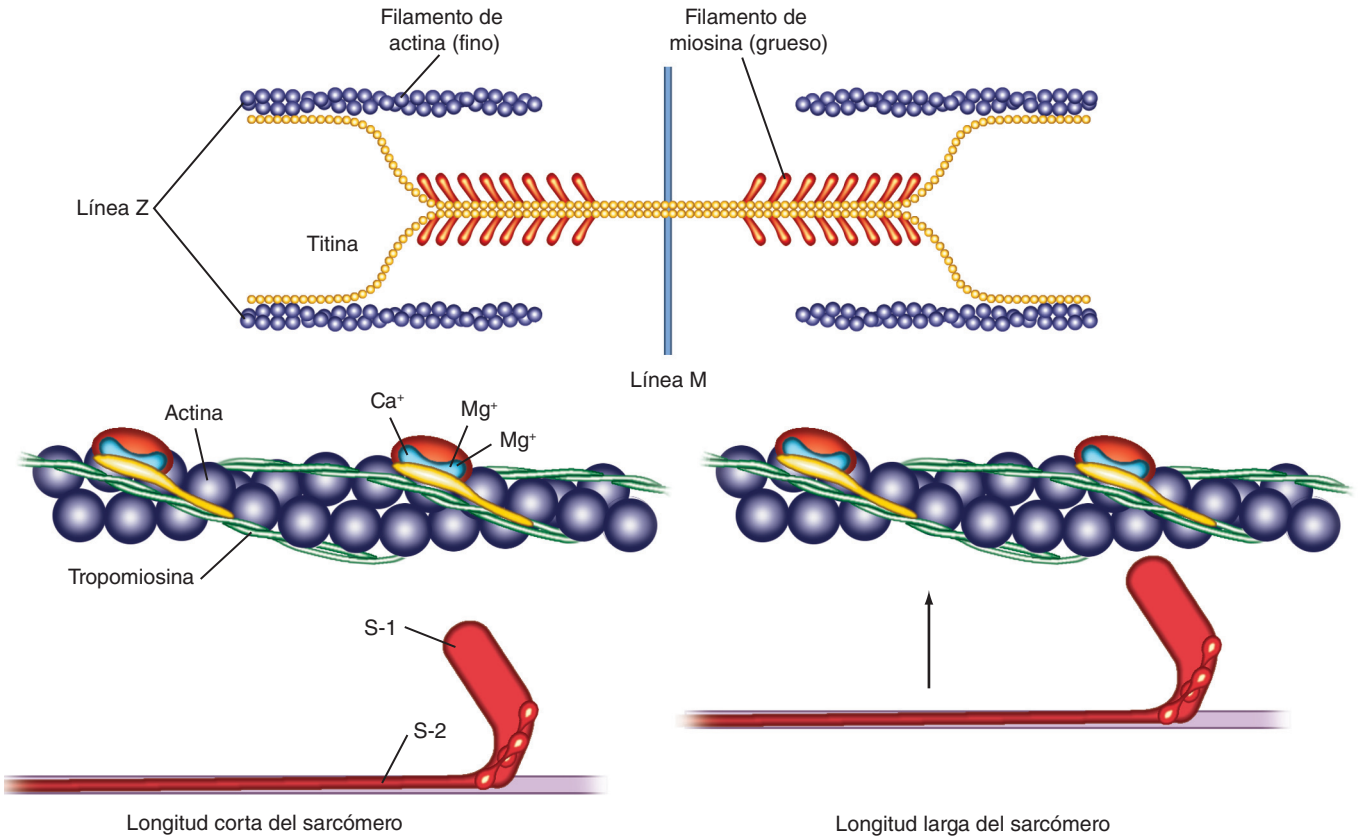
Cuando el músculo cardíaco queda completamente privado de oxígeno, por oclusión de un vaso coronario (p. ej., isquemia por interrupción del flujo), las contracciones desaparecen con rapidez (a los 30 segundos). Esto no se debe a una depleción del ATP o del fosfato de creatina, porque estas concentraciones disminuyen de forma más lenta. Incluso tras 10 minutos de isquemia por detención del flujo, cuando las concentraciones fosfato de creatina se aproximan a 0 y sólo queda un 20% del ATP, la reperfusión permite recuperar los depósitos de energía, además de la capacidad de contracción. Sin embargo, si se prolonga el estado de flujo interrumpido e isquemia durante 20 minutos, se reduce todavía más el ATP y la reperfusión tiene un efecto mucho menor, con una recuperación parcial del ATP y del fosfato de creatina o de la actividad contráctil.

HIPERTROFIA DEL MÚSCULO CARDÍACO

El ejercicio, por ejemplo, las carreras de larga distancia, puede aumentar el tamaño del corazón como consecuencia de la hipertrofia de las células musculares cardíacas individuales. Al tiempo que se produce este aumento de tamaño del «corazón de atleta», se observa una mejora del rendimiento cardíaco, que se traduce en un aumento del volumen sistólico y del consumo de oxígeno, y en una conservación de la relajación. Por tanto, el «corazón de atleta» es un ejemplo de «hipertrofia fisiológica», con efectos beneficiosos a nivel contráctil.

Por el contrario, si el corazón se expone a una sobrecarga de presión crónica, sufre una **hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo** o una **hipertrofia dilatada del ventrículo izquierdo**, con alteraciones funcionales asocia-

http://booksmedicos.org



● **Figura 13-8.** La titina puede contribuir a la capacidad del estiramiento para aumentar la fuerza de contracción del corazón. La titina se liga a la miosina y a la actina, de forma que el estiramiento del músculo cardíaco puede acercar el filamento de actina a la cabeza de la miosina y aumentar así el número de cabezas de miosina que interaccionan con la actina para una [Ca^{++}] intracelular determinada. (Reproducido de Moss RL, Fitzsimons DP: Circ Res 90:11-13, 2002.)

das. Los detalles sobre las diferencias morfológicas, funcionales y mecánicas entre estos tipos de hipertrofia se comentan en otros lugares de esta obra (v. capítulo 18).

La hipertrofia concéntrica se caracteriza por un engrosamiento de la pared ventricular izquierda, y es un proceso compensador frente al aumento de la carga. La hipertrofia dilatada se caracteriza por un aumento del volumen ventricular (volumen telediastólico). La hipertrofia ventricular izquierda compensadora/concéntrica y la dilatada muestran una menor respuesta contráctil frente a la estimulación β-adrenérgica, lo cual limita la reserva contráctil. En la hipertrofia ventricular izquierda dilatada, también se puede alterar la función contráctil normal y la respuesta de Frank-Starling.

Los mecanismos celulares o moleculares que explican el desarrollo de la hipertrofia cardíaca no están claros, aunque se han relacionado con un incremento de la [Ca^{++}] intracelular.

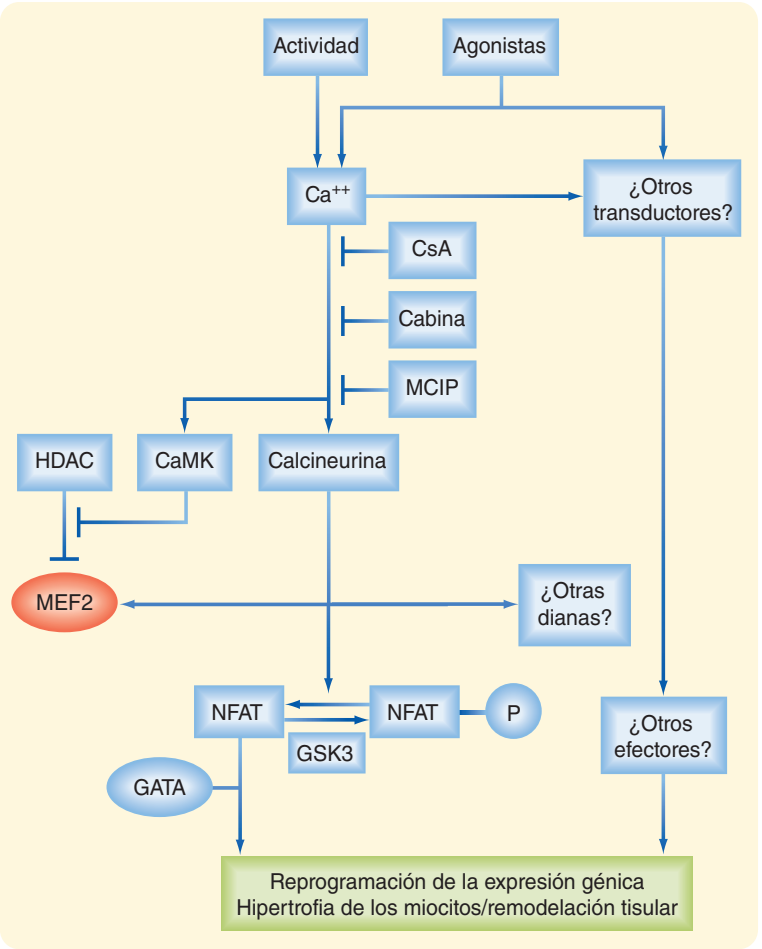
La relación entre la hipertrofia cardíaca, la reducción del rendimiento del corazón y las alteraciones de la respuesta β-adrenérgica durante la sobrecarga de presión crónica no está clara. Se ha atribuido la reducción del rendimiento cardíaco a una disregulación de la [Ca^{++}] intracelular. Esta disregulación del Ca^{++} en el corazón que está fracasando se ha relacionado con alteraciones en la concentración, actividad y fosforilación de una serie de proteínas, como los canales del Ca^{++} de tipo L, fosfolambano, SERCA y RYR.

A NIVEL CELULAR

Se ha propuesto que una ligera elevación de la [Ca^{++}] intracelular (como consecuencia de una mayor actividad contráctil), por ejemplo, activa una proteína fosfatasa dependiente de calmodulina-Ca^{++}, **calcineurina**, que puede desfosforilar el factor de transcripción **NFAT (factor nuclear de los linfocitos T activados)**, de forma que se facilita la traslocación de NFAT al núcleo y, en último término, se incrementa la síntesis de proteínas y la hipertrofia (fig. 13-9). La activación de la proteincinasa dependiente de Ca^{++}-calmodulina también se ha relacionado con la activación del factor de transcripción **MEF2** (factor potenciador de los miocitos 2) mediante la estimulación de la disociación (exportación nuclear) de un inhibidor de MEF2 (en concreto, la **histona desacetilasa [HDAC]**).

La alteración de la respuesta β-adrenérgica del músculo cardíaco tras la sobrecarga crónica de presión implica, por lo menos en parte, una reducción de los receptores β-adrenérgicos por internalización. Se ha implicado a la **fosfatidilinositol cinasa 3 (PIK3)** y a la **cinasa 1 de los receptores β-adrenérgicos** en la internalización de estos receptores.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 13-9. La activación dependiente del calcio de la calcineurina y de la proteincinasa dependiente de la calmodulina se ha relacionado con el desarrollo de hipertrofia cardíaca e implica la activación de los factores de transcripción NFAT, GATA y MEF2. Cabina: inhibidor de la proteína ligadora de calcineurina; CaMK: proteincinasa dependiente de Ca^{++}/calmodulina; CsA: ciclosporina; GATA: factor de transcripción que se liga a la secuencia de ADN GATA; GSK3: cinasa del glucógeno sintasa 3; HDAC: histona desacetilasa; MCIP: proteína moduladora que interacciona con la calcineurina; MEF2: factor potenciador de los miocitos 2; NFAT: factor nuclear de los linfocitos T activados. (Reproducido de Olson EN, Williams RS: Cell 101:689-692, 2000.)

A NIVEL CELULAR

La hipertensión arterial, los defectos de las válvulas cardíacas y la debilidad de las paredes ventriculares secundaria a un infarto de miocardio pueden ser factores responsables de insuficiencia cardíaca, una causa principal de muerte. La insuficiencia cardíaca puede asociarse con el engrosamiento de las paredes ventriculares o con la dilatación de los ventrículos (aumento de su volumen).

Los estudios indican que la miocardiopatía dilatada se puede prevenir en modelos animales mediante la regulación a la baja de una proteína denominada fosfolambano. El mecanismo que explica este efecto preventivo de la regulación a la baja del fosfolambano parece implicar un aumento de la captación de Ca^{++} por el RS, dado que el fosfolambano inhibe la SERCA. El aumento de la actividad de la SERCA facilitaría la relajación del corazón como consecuencia de una rápida captación de Ca^{++} por el RS. Además, la fuerza de la contracción aumenta, porque se dispone de más Ca^{++} para liberarlos. Esta mayor captación de Ca^{++} por el RS también puede reducir la activación de las fosfatasas dependientes de Ca^{++}, que se han relacionado con el desarrollo de la hipertrofia cardíaca.

Por último, existen pruebas de que la hipertrofia cardíaca se puede disociar de algunas alteraciones funcionales. Las estenosis intermitentes de la aorta, por ejemplo, reducen la transmisión de señales β-adrenérgicas, la densidad capilar y las concentraciones de SERCA, sin datos de hipertrofia. La activación de PIK3 parece estar implicada en esta respuesta.

■ CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. El músculo cardíaco es un músculo estriado involuntario. Sus células son relativamente pequeñas (10 × 100 µm) y forman un sincitio eléctrico con conexiones eléctricas y mecánicas estrechas. Los potenciales de acción se inician en el nódulo sinoauricular y se diseminan con rapidez por todo el corazón para permitir la contracción sincrónica, una característica importante para la acción de bombeo.
2. La contracción del músculo cardíaco se debe a la interacción dependiente del Ca^{++} entre los filamentos de actina y miosina, al igual que sucede en el músculo esquelético. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en éste, se necesita un flujo de entrada de Ca^{++} extracelular. En concreto, la entrada de Ca^{++} durante el potencial de acción desencadena la liberación de Ca^{++} del RS, lo que, a su vez, potencia las interacciones entre actina y miosina, y la contracción.

http://booksmedicos.org

3. La relajación del músculo cardíaco se produce por la reacumulación de Ca^{++} dentro del RS y la extracción de Ca^{++} de la célula a través del sistema de transporte inverso $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ y de la bomba de Ca^{++} del sarcolema.
4. La fuerza de la contracción del músculo cardíaco aumenta con el estiramiento (ley de Frank-Starling del corazón) y por la estimulación simpática. En esto se diferencia del músculo esquelético, cuya fuerza de contracción aumenta mediante el reclutamiento de más fibras musculares o por tetania.
5. La hipertrofia del corazón puede observarse como respuesta al ejercicio, la sobrecarga crónica de presión o las mutaciones genéticas. La hipertrofia cardíaca secundaria al ejercicio es clásicamente beneficiosa, al mejorar el rendimiento del corazón y el consumo de oxígeno y conservar una relajación normal. Por otro lado, la sobrecarga crónica de presión puede ocasionar una hipertrofia cardíaca, que inicialmente se asocie con una menor respuesta β-adrenérgica, pero que puede progresar hasta una hipertrofia cardíaca dilatada, con menor capacidad contráctil. Las mutaciones genéticas que producen una hipertrofia del corazón incluyen la miocardiopatía hipertrófica familiar, un proceso en el que la mutación de una sola proteína intracelular altera la función contráctil y permite una respuesta hipertrófica.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Músculo liso

Las células musculares no estriadas o lisas son un componente fundamental de los órganos huecos, como el tubo digestivo, las vías aéreas, los vasos y el aparato urogenital. La contracción del músculo liso sirve para modificar las dimensiones del órgano, lo que puede condicionar que se propulse su contenido (como sucede en el peristaltismo intestinal) o aumente la resistencia al flujo (como sucede en la vasoconstricción). El mecanismo básico que subyace a la contracción del músculo liso es la interacción entre miosina y actina (como en el músculo estriado), aunque con algunas diferencias importantes. En concreto, la contracción del músculo liso está regulada por los filamentos gruesos, y se basa en una alteración de la miosina para poder interaccionar con la actina, mientras que la contracción del músculo esquelético se regula por los filamentos finos, y se basa en el desplazamiento del complejo troponina-tropomiosina sobre el filamento de actina, antes de que la miosina se pueda ligar a la actina. El músculo liso puede contraerse como respuesta a señales eléctricas u hormonales, y tiene la capacidad de permanecer contraído durante períodos prolongados de tiempo con un consumo de energía bajo, lo que es importante para funciones como el mantenimiento del tono vascular y la tensión arterial. Una característica adicional del músculo liso (llamada «adaptación de la longitud») facilita su contracción para una amplia gama de longitudes, que puede ser importante para poder vaciar vísceras huecas con diversos grados de llenado. Por tanto, la regulación de la contracción del músculo liso es compleja e implica, en ocasiones, un gran número de cascadas de transmisión de señales intracelulares. En este capítulo se trata de identificar los mecanismos que subyacen a la regulación especial de las contracciones del músculo liso y, cuando resulta adecuado, se comparan estos mecanismos reguladores con los existentes en el músculo estriado. También se comentan las alteraciones de la función/regulación del músculo liso implicadas en diversos trastornos patológicos.

INTRODUCCIÓN AL MÚSCULO LISO

Tipos de músculo liso

El músculo liso se puede clasificar en dos tipos: **de una sola unidad** o **de unidades múltiples**. En el primer tipo, las células musculares lisas se acoplan de forma eléctrica, de manera que la estimulación eléctrica de una célula determina la estimulación de la adyacente. Esto genera una onda de contracción, como en el peristaltismo. Además, esta onda de actividad eléctrica y la consiguiente contracción de los músculos lisos de una sola unidad puede iniciarse en una célula marcapasos (es decir, una célula muscular lisa capaz de sufrir una despolarización espontánea). Por el contrario, en el músculo liso de múltiples unidades no existe acoplamiento eléctrico, de manera que la estimulación de una célula no determina de forma necesaria la activación de las adyacentes. Son ejemplos de este tipo de músculo el conducto deferente del tracto genital masculino y el iris del ojo. Sin embargo, el músculo liso todavía es más diverso, de forma que esta clasificación representa los extremos de un espectro. Además, los términos músculo liso de una sola unidad o de unidades múltiples resultan demasiado simplistas, porque la mayor parte de los músculos lisos se modulan por una combinación de elementos neurales, con cierto grado de acoplamiento intercelular y por activadores o inhibidores locales, que también permiten una respuesta coordinada de los músculos lisos.

Una segunda consideración a la hora de analizar los tipos de músculo liso es su patrón de actividad (fig. 14-1). En algunos órganos, las células musculares lisas se contraen de forma rítmica o intermitente, mientras que en otros las células están activas de forma continua y mantienen un «tono». El músculo liso que muestra actividad rítmica o intermitente se denomina **músculo liso fásico**, y corresponde a los músculos de las paredes del tubo digestivo y del aparato urogenital. Este músculo liso fásico se corresponde con la categoría de una sola unidad antes descrita, porque el músculo liso se contrae en respuesta a potenciales de acción que se transmiten de una célula a otra. El músculo liso que tiene actividad continua es el **músculo liso tónico**. El músculo liso vascular, el músculo liso respiratorio y algunos esfínteres muestran una actividad continua. La activación parcial continua del músculo liso tónico no se asocia con un potencial de acción, aunque es proporcional al potencial de membrana. Los músculos lisos tónicos se corresponden con los de múltiples unidades descritos anteriormente. Las contracciones tónicas y fásicas del músculo liso se deben a las interacciones entre los filamentos de actina y miosina, aunque, como se comenta más adelante en este capítulo, se producen cambios en la cinética de ciclado de los enlaces cruzados durante la contracción tónica, lo que permite al músculo liso mantener su fuerza con bajo consumo energético.

ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS MUSCULARES LISAS

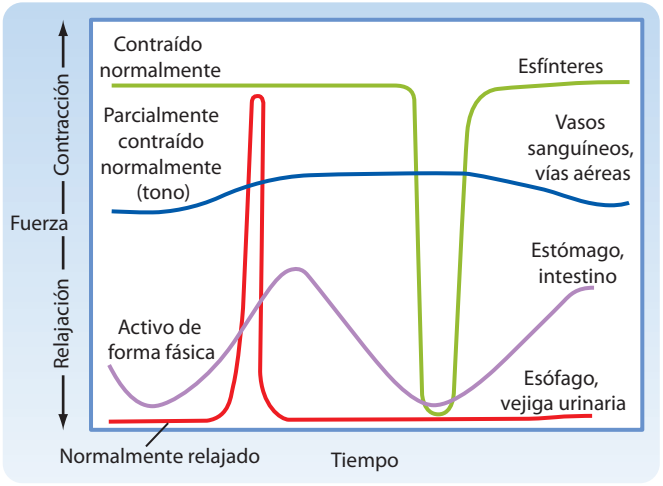
Las células musculares lisas forman clásicamente capas alrededor de los órganos huecos (fig. 14-2). Los vasos y las vías aéreas muestran una estructura tubular sencilla, en la que las células musculares lisas se disponen de forma circunferencial, y su contracción reduce el diámetro del tubo. Esta contracción aumenta la resistencia al flujo de sangre o aire, pero afecta poco a la longitud del órgano. La organización de las células musculares lisas en el aparato digestivo es más compleja. Las capas de múscu-

http://booksmedicos.org

lo liso se disponen en sentido circunferencial y longitudinal, lo que permite realizar la acción mecánica de mezclado del alimento y también la propulsión del contenido luminal desde la boca al ano. La coordinación entre estas capas depende de un sistema complejo de nervios autónomos, que se ligan por plexos. Estos plexos se localizan entre las dos capas musculares. El músculo liso de la pared de estructuras saculares, como la vejiga urinaria o el recto, permite que el órgano aumente de tamaño cuando se acumulan heces u orina. La disposición variable de las células en las paredes de estos órganos permite reducir su volumen interno hasta casi cero durante la defecación o la micción. Las células musculares lisas de los órganos huecos adoptan diversas formas, según su función y carga mecánica.

En todas las vísceras huecas, el músculo liso se separa del contenido del órgano por otros elementos celulares, que pueden ser tan sencillos como el endotelio vascular, o tan complejos como la mucosa digestiva. Las paredes de las vísceras huecas contienen también grandes cantidades de tejido conjuntivo que comparte el aumento del estrés de la pared asociado con el incremento del volumen.

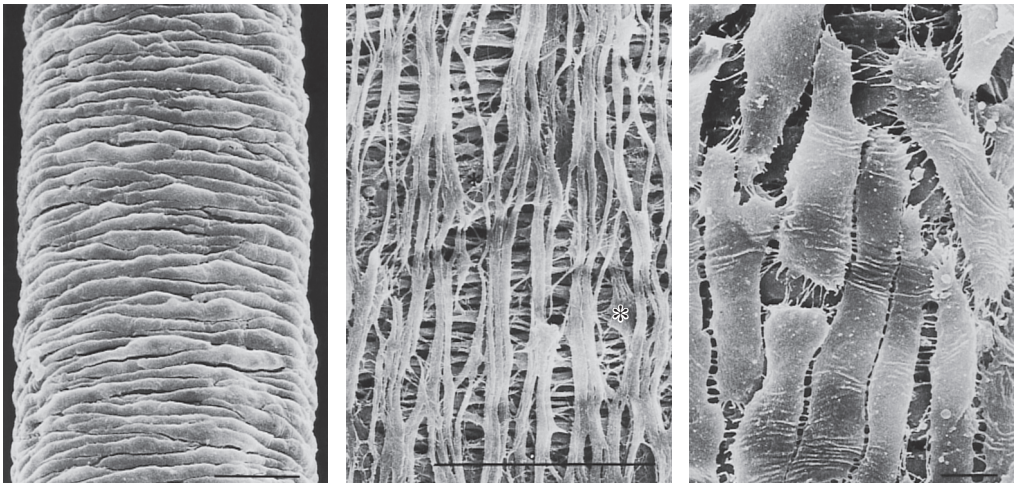
En las siguientes secciones se describen los componentes estructurales que permiten a las células musculares lisas ajustar o modificar el volumen de las vísceras huecas. Estos componentes incluyen proteínas reguladoras y contráctiles; sistemas de transmisión de fuerzas, como el citoesqueleto; uniones entre las células y con la matriz extracelular, y sistemas de membrana que permiten traducir las señales extracelulares en cambios de la [Ca^{++}] mioplásmica.



● **Figura 14-1.** Algunos patrones de actividad contráctil mostrados por los músculos lisos. Los músculos lisos tónicos suelen contraerse normalmente y generan una fuerza en fase estacionaria variable. Son ejemplos los esfínteres, los vasos y las vías aéreas. Los músculos lisos fásicos suelen mostrar contracciones rítmicas (p. ej, peristaltismo en el tubo digestivo), y pueden contraerse de forma intermitente durante las actividades fisiológicas bajo un control voluntario (p. ej., al orinar o deglutir).

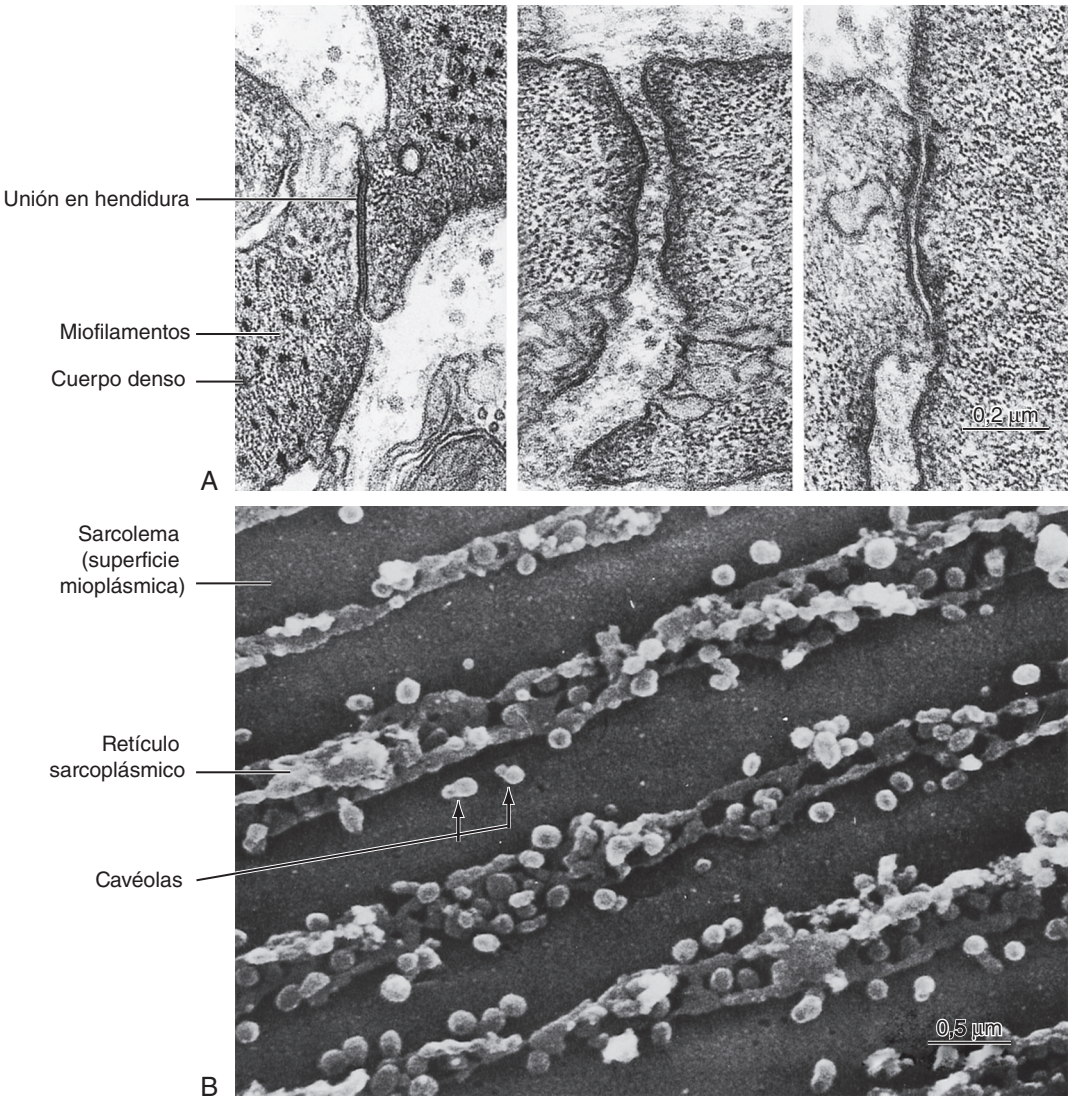
Contacto intercelular

Existen diversos contactos especializados entre las células musculares lisas, y estos contactos permiten una unión mecánica y la comunicación entre las células (fig. 14-3). A diferencia de las células musculares esqueléticas, que habitualmente se unen en uno de sus extremos a un tendón, las células musculares lisas (y cardíacas) se unen entre ellas. Como las células musculares lisas se disponen en serie, no sólo deben tener una unión mecánica sino que también se deben activar de forma simultánea y con la misma intensidad. Esta unión mecánica y funcional resulta esencial para la función del músculo liso. Si no existiera esta unión, la contracción de una región se limitaría a estirar otra región, pero sin una reducción im-



● **Figura 14-2.** Microfotografía por microscopía electrónica de barrido del músculo liso. **A**, Arteriola muscular con células musculares lisas fusiformes dispuestas de forma circular (***barra,*** 20 µm). **B**, Imágenes superpuestas de las capas circular ***(abajo)*** y longitudinal ***(arriba)*** del músculo liso intestinal, que dejan entre ellas los componentes neurales del plexo mientérico ***(asterisco)*** (***barra,*** 50 µm). **C**, Células musculares lisas rectangulares con delgadas prolongaciones hacia las células adyacentes en un pequeño conducto testicular (***barra,*** 5 µm). (De Motta PM [eds]: Ultrastructure of Smooth Muscle. Norwell MA, Kluwer Academic, 1990.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 14-3. Uniones y membranas en el músculo liso. **A**, Microfotografía electrónica de transmisión de las uniones entre las células musculares lisas. **B**, Microfotografía electrónica de barrido de la superficie interna del sarcolema de la célula muscular lisa intestinal. Las hileras longitudinales de cavéolas se proyectan hacia el mioplasma (**3**), rodeadas por elementos más oscuros del retículo sarcoplásmico tubular. Las inserciones de los filamentos finos con el sarcolema entre las hileras de elementos de la membrana fueron eliminadas durante la preparación de la muestra (De Motta PM [eds]: Ultrastructure of Smooth Muscle. Norwell MA, Kluwer Academic, 1990.)

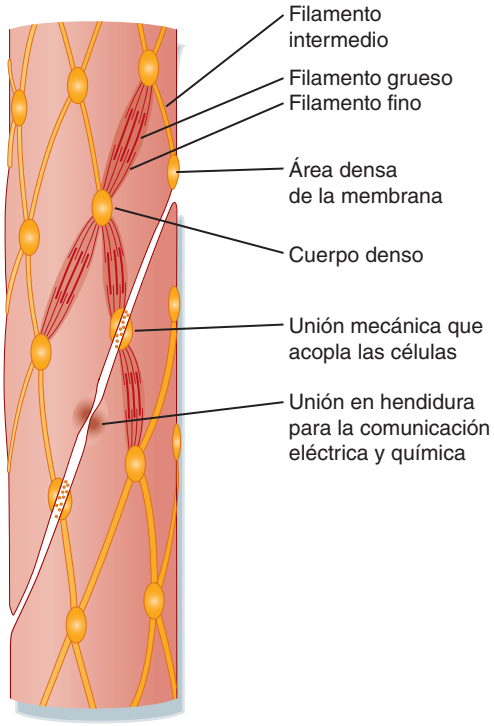
portante del radio o sin aumento de la presión. Las conexiones mecánicas se deben a las inserciones en las vainas de tejido conjuntivo y a las uniones específicas entre las células musculares.

En el músculo liso existen varios tipos de uniones (fig. 14-4). La unión funcional entre las células se consigue gracias a las **uniones en hendidura**. Las uniones en hendidura son vías de baja resistencia entre las células (v. capítulo 2). También permiten la comunicación química mediante la difusión de compuestos de bajo peso molecular. En algunos tejidos, como la capa longitudinal externa del músculo liso intestinal, se encuentra un gran número de este tipo de uniones. Los potenciales de acción se propagan con rapidez de una célula a otra a través de estos tejidos.

Las uniones adherens (también llamadas placas densas o placas de unión) garantizan la unión mecánica entre las células musculares lisas. Como se muestra en la figura 14-4, las uniones adherens aparecen como regiones engrosadas de las membranas celulares afrontadas, que se separan por una pequeña hendidura (≈ 60 nm) que contiene un material granular denso. Los filamentos finos se extienden hacia la unión adherens para permitir que la fuerza contráctil generada en una célula muscular lisa se transmita a las células adyacentes.

La figura 14-3 muestra la presencia de **cavéolas**, que corresponden a invaginaciones de la membrana del músculo liso (de modo similar a los túbulos T en el músculo estriado). El **retículo sarcoplásmico** (**RS**) se extiende por toda la célula muscular lisa, aunque según muestra

http://booksmedicos.org



● **Figura 14-4.** Organización aparente de los contactos intercelulares, el citoesqueleto y los miofilamentos en las células musculares lisas. Los pequeños elementos contráctiles, equivalentes, a nivel funcional, al sarcómero, explican las semejanzas mecánicas entre el músculo liso y el esquelético. Los contactos en los que participan uniones especializadas o material fibrilar intersticial acoplan a nivel funcional el aparato contráctil de células adyacentes.

la figura 14-3, existen regiones de unión del RS en las que protruye sobre algunas zonas del sarcolema, las cavéolas o ambos. Como se expondrá en la sección siguiente, estas regiones subsarcolémicas del RS desempeñan un importante papel en la regulación de la $[Ca^{++}]$ intracelular y del tono muscular liso.

Células y membranas

Las células musculares lisas embrionarias no se fusionan, y cada célula diferenciada tiene un solo núcleo central (fig. 14-5). Aunque parecen enanas en comparación con las células musculares esqueléticas, las células musculares lisas son bastante grandes (clásicamente, miden 40-600 µm de longitud). Estas células tienen 2-10 µm de diámetro en la región del núcleo, y la mayoría se adelgazan hacia los extremos. Las células que se contraen se distorsionan mucho por las fuerzas que se ejercen sobre la célula por sus inserciones con otras células o con la matriz extracelular, y un corte transversal de estas células suele ser muy irregular.

Las células musculares lisas no tienen túbulos T, las invaginaciones del sarcolema del músculo esquelético que permiten uniones eléctricas con el RS. Sin embargo, el sarcolema de la célula muscular lisa tiene unas hileras longitudinales de invaginaciones pequeñas a modo de sacos, conocidas como **cavéolas** (v. figs. 14-3 y 14-5). Las cavéolas aumentan la relación superficie-volumen de las células, y con frecuencia afrontan de forma estrecha el RS subyacente. Se ha observado una hendidura de unos 15 nm entre las cavéolas y el RS subyacente, que es comparable a la que existe entre los túbulos T y las cisternas terminales del RS en el músculo esquelético. Además, se producen «centelleos» de Ca^{++} y se han identificado proteínas que controlan el Ca^{++} en la vecindad de las cavéolas, lo que aumenta la posibilidad de que tanto ellas como el RS subyacente contribuyan a la regulación de la $[Ca^{++}]$ intracelular en el músculo liso. Los canales del Ca^{++} regulados por voltaje de tipo L y el sistema de transporte inverso $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$, por ejemplo, se asocian con las cavéolas. Las proteínas caveolina y colesterol resultan esenciales para la formación de las cavéolas, y se plantea que estas estructuras reflejan una región especializada del sarcolema, que puede contener también varias moléculas transmisoras de señales, además de las que emplean Ca^{++} comentadas anteriormente.

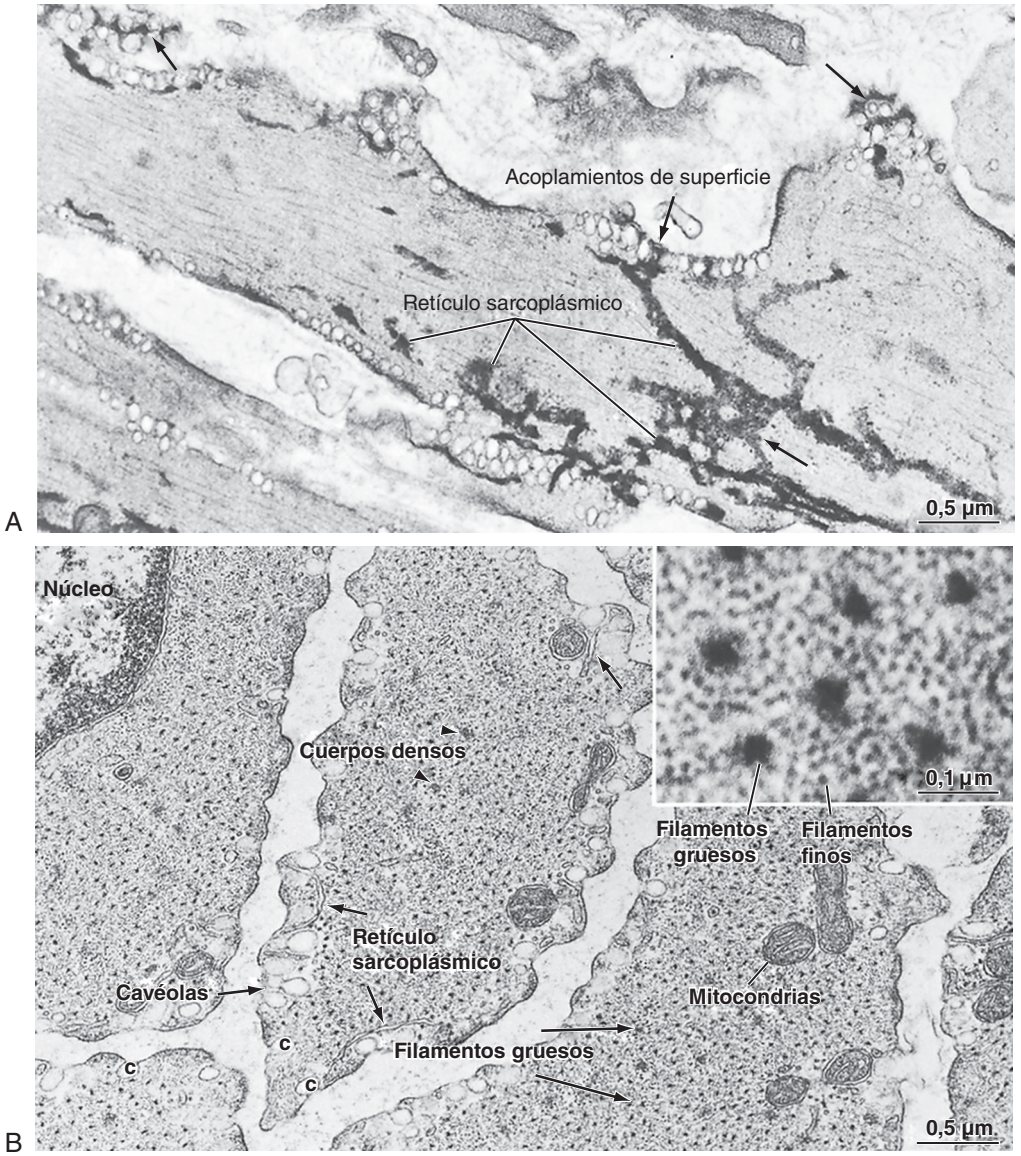
El músculo liso también tiene una red de membranas intracelulares de RS que sirve como reservorio intracelular para el Ca^{++} (v. figs. 14-3 y 14-5). El calcio se puede liberar al RS hacia el mioplasma cuando los neurotransmisores estimuladores, las hormonas o los fármacos se ligan a los receptores del sarcolema. Es importante destacar que los canales del calcio del RS del músculo liso incluyen el **receptor de rianodina** (**RYR**), que es parecido al que se halla en el RS del músculo esquelético, y también el canal de Ca^{++} regulado por **inositol 1,4,5-trifosfato** (**InsP3**). El canal RYR se activa clásicamente por un aumento de la $[Ca^{++}]$ intracelular (liberación de Ca^{++} inducida por Ca^{++} en respuesta a una corriente de entrada de Ca^{++} a través del sarcolema). El canal del calcio regulado por InsP3 se activa por InsP3, que se produce cuando una o varias hormonas se ligan a diversos receptores movilizadores de calcio en el sarcolema. La $[Ca^{++}]$ intracelular disminuye por la acción de una **ATPasa de** $\mathbf{Ca^{++}}$ del RS (**SERCA**) y también por la salida de calcio de la célula debido al sistema de transporte inverso $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ y la ATPasa de Ca^{++} del sarcolema. La cantidad de RS presente en las células musculares lisas oscila entre el 2 y el 6% del volumen celular, y se parece a la del músculo esquelético. Como se ha comentado anteriormente, las señales químicas, como InsP3, y los incrementos localizados de la $[Ca^{++}]$ intracelular (p. ej., dentro de la hendidura que separa las cavéolas del RS) unen a nivel funcional el sarcolema con el RS.

Las células musculares lisas contienen un llamativo retículo endoplásmico rugoso y un aparato de Golgi, que tienen una localización central en cada extremo del núcleo. Estas estructuras reflejan las notables funciones de síntesis y secreción de proteínas. Las mitocondrias aisladas son suficientes para poder generar mediante fosforilación oxidativa la mayor cantidad de ATP necesaria durante la contracción (v. fig. 14-5).

Aparato contráctil

Los filamentos finos y gruesos de las células musculares lisas tienen una longitud unas 10.000 veces mayor que su diámetro, y están densamente agregados. Por tanto, la probabilidad de reconocer un filamento intacto mediante microscopía electrónica resulta extremadamente baja. A diferencia de lo que sucede en el músculo esquelético, en el que los filamentos finos y gruesos se disponen transversalmente, lo cual produce estriaciones, los filamentos contráctiles del músculo liso no se disponen de modo uniforme transversalmente, y esto justifica la ausencia de estriaciones en este tipo de músculo. No obstante, la falta de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 14-5. **A**, Imagen longitudinal de una célula muscular lisa en la arteria pulmonar. El retículo sarcoplásmico se tiñe con ferrocianuro de osmio y parece formar una red continua a través de la célula constituida por túbulos, sábanas fenestradas ***(flechas largas)*** y acoplamientos de superficie en la membrana celular ***(flechas cortas)***. **B**, Corte transversal de un haz de células musculares lisas venosas que ilustra la separación regular de los filamentos gruesos ***(flechas largas)*** y el número relativamente elevado de filamentos finos ***(actina)*** circundantes ***(recuadro pequeño).*** Los cuerpos densos ***(puntas de flecha)*** son los lugares de inserción de los filamentos finos de actina, y equivalen a las líneas Z de los músculos estriados. Existen elementos del retículo sarcoplásmico (*flechas cortas*) en la periferia de estas células. (De Somlyo AP, Somlyo AV: Smooth muscle structure and function. En: Fozzard HA et al [eds.]: The Heart and Cardiovascular Systema, 2.ª ed., Nueva York, Raven Press, 1992.)

estriaciones no implica una falta de orden. Los filamentos finos y gruesos se organizan en unidades contráctiles análogas a los sarcómeros.

Los filamentos finos del músculo liso tienen en su composición actina y tropomiosina, y una estructura parecida a la del músculo esquelético. Sin embargo, el contenido celular de actina y tropomiosina es doble, aproximadamente, del que se encuentra en el músculo estriado. La célula muscular lisa no contiene troponina ni nebulina, pero sí dos proteínas que se hallan ausentes en el músculo estriado: **caldesmona** y **calponina**. Se ignora la función concreta de estas proteínas, pero no parecen fundamentales para el ciclado de los enlaces cruzados. Se ha sugerido que la calponina puede inhibir la unión de la miosina no fosforilada a la actina. La mayor parte del mioplasma está lleno de filamentos finos, que se alinean de forma grosera siguiendo el eje mayor de la célula. El contenido en miosina del músculo liso es una cuarta parte de la que se encuentra en el músculo estriado. Pequeños grupos de tres a cinco filamentos gruesos se alinean y rodean de muchos

http://booksmedicos.org

filamentos finos. Estos grupos de filamentos gruesos con los filamentos finos interdigitados se conectan con **cuerpos** o **áreas densas** (v. figs. 14-4 y 14-5) y son el equivalente al sarcómero. Para mantener alineado el aparato contráctil siguiendo el eje mayor de la célula, no parece que los filamentos finos y gruesos de algunas células musculares rodeen el núcleo de localización central sino que pueden incluso conectarse con éste o pasar cerca de él. El aparato contráctil de células adyacentes está acoplado de forma mecánica mediante las uniones entre las áreas de membrana densas (v. fig. 14-4).

Citoesqueleto

El citoesqueleto de las células musculares lisas sirve como punto de anclaje para los filamentos finos, y permite que se transmitan las fuerzas a los extremos de la célula. A diferencia de lo que sucede en el músculo esquelético, el aparato contráctil del músculo liso no se organiza en miofibrillas, y no existen líneas Z. Los equivalentes funcionales de las líneas Z en las células musculares lisas son unos cuerpos densos elipsoidales en el mioplasma y las áreas densas, que forman bandas siguiendo el sarcolema (v. figs. 14-3 y 14-5). Estas estructuras sirven como puntos de anclaje para los filamentos finos, y contienen α-actinina, una proteína que aparece también en las líneas Z del músculo estriado. Los filamentos intermedios, cuyos diámetros se encuentran situados entre los filamentos finos (7 nm) y los gruesos (15 nm), son muy llamativos en el músculo liso. Estos filamentos unen los cuerpos y áreas densos en una red de citoesqueleto (v. fig. 14-4). Los filamentos intermedios son polímeros de proteínas de **desmina** o **vimentina**.

CONTROL DE LA ACTIVIDAD DEL MÚSCULO LISO

La actividad contráctil del músculo liso puede controlarse mediante varios factores, incluidas las hormonas, los nervios autónomos, la actividad de marcapasos y diversos fármacos. Igual que sucede con los músculos esquelético o cardíaco, la contracción del músculo liso depende del Ca^{++} y los elementos que se acaban de enumerar inducen la contracción del músculo liso aumentando la $[Ca^{++}]$ intracelular. Sin embargo, a diferencia de los músculos esquelético o cardíaco, los potenciales de acción en el músculo liso son muy variables y no siempre son necesarios para comenzar una contracción. Además, varias sustancias pueden incrementar la $[Ca^{++}]$ intracelular y causar así la contracción del músculo liso sin modificar el potencial de membrana. La figura 14-6 muestra diversos tipos de potenciales de acción en el músculo liso y los cambios correspondientes en la fuerza. Un potencial de acción se puede asociar en el músculo liso con una respuesta de contracción en sacudida lenta, y las fuerzas de esta contracción se pueden sumar durante períodos de potenciales de acción repetitivos (es decir, algo parecido a la tetania en el músculo esquelético). Este patrón de actividad es característico del músculo liso de una sola unidad en muchas vísceras.

Las oscilaciones periódicas del potencial de membrana pueden ser consecuencia de cambios en la actividad de la ATPasa Na^{+}-K^{+} del sarcolema. Estas oscilaciones en el potencial de membrana pueden desencadenar múltiples potenciales de acción en la célula. Como alternativa, la actividad contráctil del músculo liso puede no asociarse con la generación de potenciales de acción o con cambios en el potencial de membrana. Muchos músculos tienen un potencial de membrana en reposo lo suficientemente despolarizado (–60 a –40 mV) como para que una pequeña reducción inhiba de forma significativa el flujo de entrada de Ca^{++} a través de los canales del Ca^{++} regulados por voltaje del sarcolema. Al reducir la entrada de calcio, disminuye la fuerza desarrollada por el músculo liso. Esta respuesta gradual ante ligeros cambios en el potencial de membrana en reposo es frecuente en los músculos lisos con múltiples unidades, que mantienen una tensión constante (p. ej., el músculo liso vascular).

La contracción del músculo liso como respuesta a un agente que no induce cambio alguno en el potencial de membrana se denomina **acoplamiento farmacomecánico** y refleja clásicamente la capacidad de estos agentes para aumentar la concentración intracelular del segundo mensajero InsP3. Otros agentes reducen la tensión, también sin cambios en el potencial de membrana. Estos agentes aumentan de forma característica la concentración de los segundos mensajeros intracelulares GMPc y AMPc. Los mecanismos moleculares mediante los cuales InsP3, AMPc, GMPc y Ca^{++} alteran la fuerza contráctil del músculo liso se comentarán más adelante.

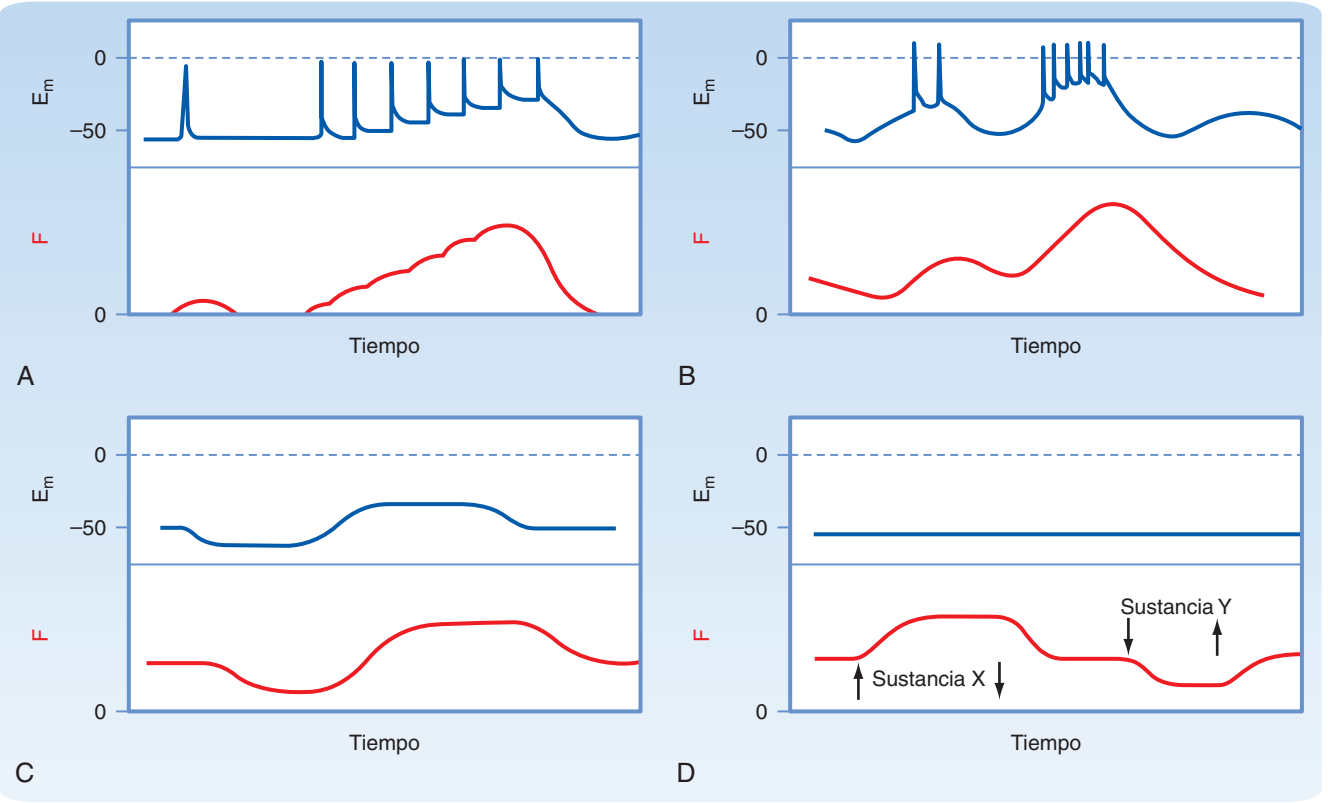
La fosforilación de una cadena ligera de miosina es un paso necesario para la interacción de la miosina con la actina y, aunque la fosforilación dependiente del Ca^{++} desempeña un papel fundamental en este proceso, el grado de fosforilación de la miosina (y, por tanto, el grado de contracción) depende de las actividades relativas de la **cinasa de la cadena ligera de miosina** (**MLCK**, que fomenta la fosforilación) y de la **miosina fosfatasa** (**MP**, que estimula la desfosforilación). Varios agonistas/hormonas aumentan el grado de fosforilación de la cadena ligera de miosina mediante la activación simultánea de MLCK por aumento de la $[Ca^{++}]$ intracelular e inhibición de MP a través de una cascada de transmisión de señales en la que participan la proteína G monomérica **RhoA** y su efector **Rho cinasa (ROK)**. Además, la hiperactividad de esta cascada de transmisión de señales RhoA/ROK se ha relacionado con diversos trastornos patológicos, como la hipertensión y el vasoespasmo (v. más adelante).

INERVACIÓN DEL MÚSCULO LISO

La regulación neural de la contracción muscular lisa depende del tipo de inervación y de los neurotransmisores liberados, de la proximidad entre los nervios y las fibras musculares, y del tipo y la distribución de los receptores para los neurotransmisores en las membranas de las células musculares (fig. 14-7). En general, el músculo liso de las arterias se inerva principalmente por fibras simpáticas, mientras que el músculo de otros órganos lo hace por vía simpática o parasimpática. En el tubo digestivo, el músculo liso se inerva por plexos nerviosos que forman parte del sistema nervioso entérico. Las células musculares lisas de algunos tejidos, como el útero, carecen de inervación.

Las uniones neuromusculares y la transmisión neuromuscular en el músculo liso son comparables, a nivel funcional, con las descritas en el esquelético, pero son menos complejas desde una perspectiva estructural. Los nervios autónomos que inervan al músculo liso muestran una serie de áreas engrosadas o varicosidades, que se separan un intervalo a lo largo del axón. En estas varicosidades se encuentran vesículas para el neurotransmisor

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 14-6.** Relaciones entre el potencial de membrana (E_m) y la generación de fuerza (F) en distintos tipos de músculo liso. **A**, Pueden generarse potenciales de acción y ocasionar una respuesta mecánica sumada en sacudida o mayor. Los potenciales de acción son característicos de los músculos lisos de una sola unidad (muchas vísceras). Las uniones en hendidura permiten la transmisión de los potenciales de acción por todo el tejido. **B**, Actividad rítmica producida por ondas lentas que desencadenan potenciales de acción. Las contracciones suelen asociarse con un brote de potenciales de acción. Las oscilaciones lentas del potencial de membrana suelen reflejar la actividad de las bombas electrogénicas en la membrana celular. **C**, Actividad contráctil tónica que se relaciona con el valor del potencial de membrana cuando no existen potenciales de acción. Es frecuente encontrar cambios graduales en E_m en los músculos lisos con múltiples unidades (p. ej., vasculares) en los que no se generan potenciales de acción ni se propagan de una célula a otra. **D**, Acoplamiento farmacomecánico; cambios de fuerza producidos por la adición o eliminación ***(flechas)*** de fármacos u hormonas, que no afectan de forma significativa al potencial de membrana.

(v. fig. 14-7). La membrana postsináptica del músculo liso muestra poca especialización si se compara con la del músculo esquelético (v. capítulo 6). La hendidura sináptica suele medir unos 80-120 nm de ancho, pero puede medir tan solo 6-20 nm o superar los 120 nm. En las sinapsis con una hendidura sináptica muy amplia, la liberación del neurotransmisor puede afectar a múltiples células musculares lisas. Existe un gran número de neurotransmisores que pueden afectar la actividad muscular lisa y la tabla 14-1 recoge una lista parcial de los mismos.

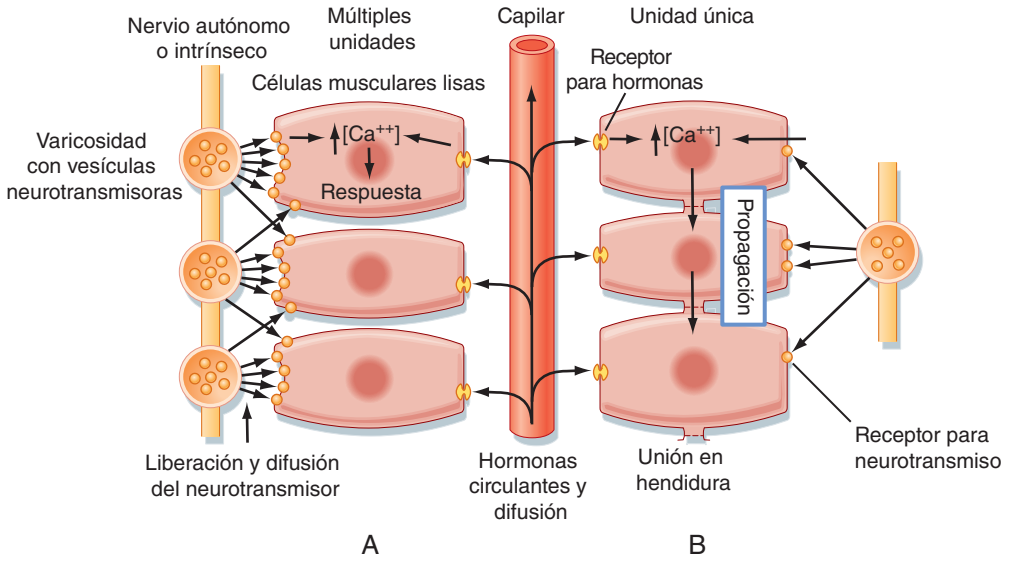
REGULACIÓN DE LA CONTRACCIÓN

La contracción del músculo liso requiere la fosforilación de una cadena ligera de miosina. Es característico que esta fosforilación se produzca como respuesta a un aumento de la [Ca^{++}] intracelular, bien tras un potencial de acción, o en presencia de un agonista/hormona. Como se muestra en la figura 14-8, el aumento de la [Ca^{++}] intracelular en el músculo liso determina la unión de cuatro iones de calcio a la proteína calmodulina y, posteriormente, el complejo calmodulina-calcio creado activa MLCK, que fosforila la cadena ligera reguladora de la miosina. Este paso de fosforilación resulta esencial para la interacción entre la miosina muscular lisa y la actina. Además de esta fosforilación en el músculo liso, se nece-

APLICACIÓN CLÍNICA

El sistema nervioso entérico controla muchos aspectos de la función digestiva, incluida la motilidad. Algunos niños nacen sin nervios entéricos en la porción distal del colon. La ausencia de nervios se debe a mutaciones de genes que alteran las señales necesarias para que los nervios embrionarios emigren hacia el colon. En estos niños, el colon no muestra una motilidad normal, y se produce un estreñimiento grave. Este trastorno se conoce como **enfermedad de Hirschprung**. Puede corregirse mediante la resección quirúrgica del segmento de colon afectado que no contiene nervios entéricos.

http://booksmedicos.org



● **Figura 14-7.** Sistemas de control del músculo liso. La contracción (o inhibición de la contracción) de los músculos lisos se puede iniciar por: *a*) actividad intrínseca de las células marcapasos; *b*) transmisores liberados en los nervios, o *c*) hormonas o moléculas transmisoras de señales circulantes o generadas a nivel local. La combinación de un neurotransmisor, fármaco u hormona con receptores específicos activa la contracción al aumentar el calcio de la célula. La respuesta de las células depende de la concentración de transmisores u hormonas en la membrana celular y de la naturaleza de los receptores presentes. Las concentraciones de hormonas dependen de la distancia de difusión, de la liberación, de la recaptación y del catabolismo. En consecuencia, las células que no tienen contactos neuromusculares estrechos mostrarán una respuesta limitada a la actividad neural, salvo que se acoplen de forma eléctrica y la despolarización se transmita de una célula a otra. **A**, Los músculos lisos de múltiples unidades se parecen a los músculos estriados en que no existe acoplamiento eléctrico y la regulación neural es importante. **B**, Los músculos lisos de una sola unidad se parecen al músculo cardíaco, y la actividad eléctrica se transmite por todo el tejido. Posiblemente, la mayoría de los músculos lisos se encuentran entre los dos extremos del espectro unidad única-múltiple.

● **Tabla 14-1.**
Modulación de la actividad muscular lisa por neurotransmisores, hormonas y factores locales

Agonista	Respuesta	Receptor	Segundo mensajero
Noradrenalina y adrenalina por estimulación simpática	Contracción[a] (predominante) Relajación[b]	α_1-AR β_2-AR	InsP3 AMPc
Acetilcolina por estimulación parasimpática	Contracción[c] (directa) Relajación[c] (indirecta)	Receptor muscarínico en las CML Receptor muscarínico en la CE	
Angiotensina-II	Contracción[d]	Receptor AT-II	InsP3
Vasopresina	Contracción[d]	Receptor de vasopresina	InsP3
Endotelina	Contracción[d]	Receptor de endotelina	InsP3
Adenosina	Relajación[e]	Receptor de adenosina	AMPc

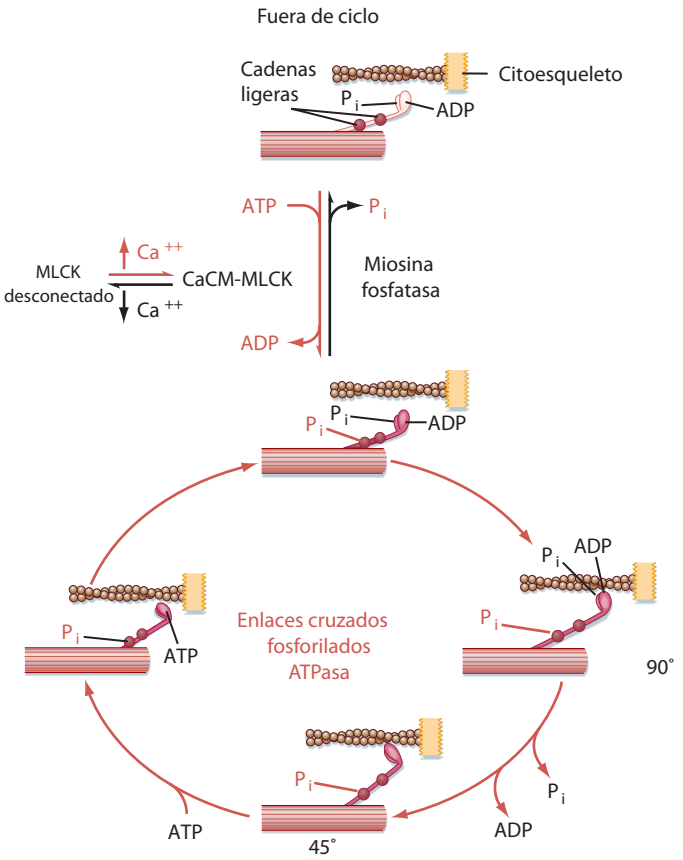
[a]El efecto predominante de la estimulación simpática es la contracción del músculo liso por la abundancia de α_1-AR en comparación con β_2-AR en el músculo liso.
[b]La activación de β_2-AR del músculo liso modula su grado de contracción durante la estimulación simpática. Los agonistas de β_2-AR terapéuticos son importantes para la relajación del músculo liso bronquial durante las crisis de asma.
[c]Los músculos lisos vasculares están poco inervados por el sistema parasimpático. Sin embargo, durante la estimulación vagal se incrementa la acetilcolina (ACh) en la circulación coronaria, y esto determina la relajación coronaria (mediada por la unión de ACh a las células endoteliales). Obsérvese que este efecto de la ACh es indirecto, porque la unión a las células endoteliales de esta sustancia determina la liberación del relajante para el músculo liso óxido nítrico de las células endoteliales. En las regiones de la circulación coronaria con lesiones endoteliales, la unión de ACh al músculo liso coronario podría potenciar la contracción (vasoespasmo, efecto directo).
[d]Diversas hormonas pueden incrementar InsP3 en el músculo liso ocasionando de este modo una contracción del músculo liso. Entre estas hormonas se incluyen la angiotensina-II, la vasopresina y la endotelina, además de los neurotransmisores noradrenalina y acetilcolina. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, cada hormona/transmisor se une a un receptor específico.
[e]Durante períodos de actividad muscular intensa se libera adenosina del músculo activado, que difunde hacia los vasos vecinos y estimula la vasodilatación.
AR: receptor adrenérgico; CE: célula endotelial; InsP3: inositol 1,4,5-trifosfato; CML: célula muscular lisa.

sita una molécula de ATP para cargar de energía los enlaces cruzados de miosina para que se genere fuerza.

Por todo esto, se dice que la contracción del músculo liso «se regula por los filamentos gruesos», lo que contrasta con la «regulación por los filamentos finos» de la contracción del músculo estriado, en la que la unión de Ca^{++} a la troponina expone los sitios de unión en el filamento fino de actina. La regulación por filamentos gruesos se puede atribuir a la expresión de otra isoforma distinta de miosina en el músculo liso.

El ciclo de enlaces cruzados de la miosina en el músculo liso se parece al que se produce en el músculo estriado, en el sentido de que tras la unión con el filamento de actina, el enlace cruzado ejerce una acción de cremallera en la que el filamento fino es llevado hacia el centro del filamento grueso y se genera fuerza. En este momento, se libera ADP y P_i de la cabeza de miosina, lo que permite la unión del ATP. El ATP reduce la afinidad de la miosina por la actina, lo que permite que la miosina se desprenda de la actina. La energía de este ATP recién unido se emplea para produ-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 14-8. Regulación de las interacciones entre la miosina del músculo liso y la actina mediante la fosforilación estimulada por Ca^{++}. En estado relajado, existen enlaces cruzados como un complejo de miosina-ADP-P_i rico en energía en presencia de ATP. La unión de la actina depende de la fosforilación del enlace cruzado mediante la cinasa de la cadena ligera de miosina dependiente de Ca^{++}-calmodulina (MLCK). Los enlaces cruzados fosforilados sufren ciclos hasta que se desfosforilan mediante una miosina fosfatasa. Obsérvese que la fosforilación de los enlaces cruzados en un punto específico de la cadena ligera reguladora de miosina necesita ATP, además del que se emplea en cada interacción cíclica con la actina.

cir un cambio de forma en la cabeza de la miosina (es decir, «darle cuerda» a la cabeza), y esto condiciona que los enlaces cruzados queden preparados para otro ciclo de contracción. El ciclo de los enlaces cruzados sigue mientras los enlaces cruzados de la miosina estén fosforilados. Obsérvese que, aunque los pasos básicos del ciclo de enlaces cruzados parecen los mismos para el músculo liso y el estriado, la cinética del ciclado de los puentes cruzados es mucho más lenta en el músculo liso.

Este ciclo de enlaces cruzados persiste con hidrólisis en cada ciclo de una molécula de ATP, hasta que se reduce la $[Ca^{++}]$ mioplásmica. Cuando se produce esta reducción, MLCK se inactiva y los enlaces cruzados se desfosforilan por MP (v. fig. 14-8).

Como se muestra en la figura 14-4, los filamentos finos del músculo liso están unidos a los cuerpos densos, y parece que los filamentos gruesos de miosina residen entre dos cuerpos densos y se solapan sobre una parte de los filamentos finos, de un modo muy parecido al solapamiento entre los filamentos finos y gruesos en el sarcómero del músculo estriado. La disposición bipolar de las moléculas de miosina dentro del filamento grueso parece ser la responsable de que los enlaces cruzados de la miosina puedan tirar de los filamentos de actina hacia el centro del filamento grueso, con la consiguiente contracción del músculo liso y el desarrollo de la fuerza.

Desde una perspectiva estructural, la miosina muscular lisa se parece a la miosina del músculo estriado, porque ambas contienen un par de cadenas pesadas y dos pares de cadenas ligeras. A pesar de este parecido, representan distintos productos génicos y, por ello, las secuencias de aminoácidos de ambas son distintas. Como se ha comentado anteriormente, la miosina del músculo liso, a diferencia de la del músculo esquelético, no puede interaccionar con el filamento fino de actina, salvo que la cadena ligera reguladora de la miosina esté fosforilada. Además, el filamento fino del músculo liso no contiene troponina, que desempeña un papel fundamental en la regulación de la contracción mediante los filamentos finos en el músculo estriado (v. capítulo 12).

Aunque se necesita Ca^{++} intracelular para la contracción del músculo liso, la sensibilidad de la contracción al Ca^{++} es variable. Por ejemplo, varias hormonas/agonistas aumentan la fuerza de contracción para una $[Ca^{++}]$ intracelular inferior a la máxima determinada, lo que condiciona una **sensibilización al Ca^{++}**. Un mecanismo básico que contribuye a esta sensibilización es la inhibición de MP y el aumento neto resultante de la fosforilación de la cadena ligera de miosina (y de la fuerza) para una $[Ca^{++}]$ inferior a la máxima determinada.

A NIVEL CELULAR

La inhibición de MP subyace al fenómeno de sensibilización frente al Ca^{++} que se produce como respuesta a la activación de la cascada de transmisión de señales RhoA de la proteína G monomérica (fig. 14-9). RhoA activa la Rho cinasa (ROK), que a su vez inhibe a MP por mecanismos directos e indirectos. La inhibición directa de MP por ROK activada implica la fosforilación por ROK de la subunidad ligadora de miosina (MBS) de MP. La inhibición indirecta de MP por la ROK activada implica una fosforilación de **CPI-17**, una proteína endógena de 17 kDa, que, a su vez, es responsable de inhibir a MP. Las hormonas/agonistas, como las catecolaminas (que actúan sobre los receptores α_1-adrenérgicos), vasopresina, endotelina, angiotensina y los agonistas muscarínicos, aumentan la sensibilidad de la contracción del músculo liso al Ca^{++} mediante la activación de las vías de transmisión de señales RhoA/ROK. ROK también puede activarse por el ácido araquidónico e inhibirse por Y-27632, un inhibidor muy específico (v. fig. 14-9). Aunque no se muestre en la figura 14-9, RhoA inactivo se localiza clásicamente en el citosol, ligado a GDP y a una proteína inhibidora (**inhibidor de la disociación Rho-GDP** [**GDI**]). La unión del agonista a diversos receptores acoplados a G puede activar RhoA mediante la estimulación del **factor de intercambio guanina-nucleótido** (**GEF**) para producir RhoA-GTP, que se localiza en el sarcolema y activa a ROK.

La hiperactividad de la vía de transmisión de señales RhoA/ROK se ha implicado en diversos trastornos patológicos, como la hipertensión y el vasoespasmo. La hiperactivi-

http://booksmedicos.org

A NIVEL CELULAR (*Cont.*)

dad de RhoA/ROK en el músculo liso vascular de los animales hipertensos se manifestó, por ejemplo, con un aumento de RhoA activado, una regulación al alza de ROK, una potenciación de la sensibilización de la contracción al Ca^{++} inducida por agonistas y una mayor reducción de la tensión arterial por los inhibidores de ROK, en comparación con controles normotensos. Se observó una tendencia similar en personas en las que los inhibidores de ROK redujeron la resistencia vascular en el antebrazo de pacientes hipertensos, en mayor medida que en los controles normotensos. Los inhibidores de ROK también revierten o previenen el vasoespasmo coronario y cerebral inducido de forma experimental, además de la regulación al alza de RhoA/ROK y la mayor fosforilación de la cadena ligera de miosina. Además, la hiperactividad de RhoA/ROK se ha implicado en el asma bronquial, la disfunción eréctil y el parto prematuro, según se ha demostrado por los efectos de los inhibidores de ROK. Además, los inhibidores de ROK han reducido la proliferación del músculo liso vascular y reducido la frecuencia de reestenosis tras la angioplastia con globo en la arteria carótida de la rata.

APLICACIÓN CLÍNICA

Muchos trastornos patológicos se asocian con una contracción inadecuada del músculo liso. Un ejemplo de ello es el vasoespasmo mantenido de una arteria cerebral, que se desarrolla a las pocas horas de una hemorragia subaracnoidea. Se cree que los radicales libres generados como consecuencia de la hemorragia incrementan la $[Ca^{++}]$ mioplásmica en las células musculares lisas de las arterias circundantes. Este incremento de la $[Ca^{++}]$ mioplásmica activa MLCK, que condiciona la fosforilación de los enlaces cruzados y la consiguiente contracción. La vasoconstricción priva de oxígeno a otras regiones del encéfalo, y puede ser causa de lesiones permanentes o de muerte de las neuronas adyacentes. Durante unos pocos días, la arteria cerebral sigue siendo sensible a las sustancias vasoactivas, y el tratamiento con vasodilatadores puede recuperar el flujo. Se ha observado un aumento de la actividad de ROK y la fosforilación de MP durante el vasoespasmo cerebral. La administración de inhibidores de ROK favorece la relajación del vasoespasmo y reduce el grado de fosforilación de la cadena ligera de miosina. Las células musculares lisas dejan de responder a los vasodilatadores en unos días, pierden proteínas contráctiles y secretan colágeno extracelular. La luz de la arteria sigue constreñida como consecuencia de los cambios estructurales y mecánicos, pero sin participación de la contracción activa.

Contracción fásica frente a tónica

Durante una contracción fásica, la $[Ca^{++}]$ mioplásmica, la fosforilación de los enlaces cruzados y la fuerza llegan al máximo para luego regresar a sus valores de base (fig. 14-10). Por el contrario, durante la contracción tónica la $[Ca^{++}]$ mioplásmica y la fosforilación de los enlaces cruzados se reducen tras un pico inicial, y no recuperan los valores iniciales. Durante esta fase tardía, la fuerza aumenta lentamente y se mantiene a un nivel elevado (v. fig. 14-10). Esta fuerza sostenida se mantiene cuando sólo el 20-30% de los enlaces cruzados están fosforilados, y así se reduce el consumo de ATP. El término «**estado bloqueado**» (*latch*) se refiere a esta situación de la contracción tónica durante la cual se mantiene la fuerza con un bajo consumo energético.

Se cree que el estado bloqueado refleja la desfosforilación de la cadena ligera de miosina (fig. 14-11). Cuando se produce la fosforilación de la cadena ligera de miosina, los enlaces cruzados se reciclan mientras esté aumentada la $[Ca^{++}]$ mioplásmica. Sin embargo, si un enlace cruzado unido se desfosforila por MP, la velocidad de reciclaje de los enlaces cruzados disminuirá, porque la separación de los mismos es más lenta y se debe refosforilar la cadena ligera de miosina antes de poder empezar un nuevo ciclo. Cuando la $[Ca^{++}]$ intracelular es alta, la mayoría de los enlaces cruzados están fosforilados (es decir, el cociente entre la actividad de MLCK y MP es alto) y las velocidades de acortamiento o de desarrollo de fuerza serán relativamente altas. Cuando se produce una reducción de la $[Ca^{++}]$ mioplásmica durante la contracción tónica, aumentará la probabilidad de que un enlace cruzado se desfosforile y pase más tiempo con una forma generadora de fuerza unida. Sin embargo, es fundamental que la velocidad de fosforilación de las cadenas ligeras de miosina dependiente del calcio sea lenta para la contracción. El músculo se relaja si la $[Ca^{++}]$ disminuye por debajo de la precisa para la unión de la calmodulina y la activación de MLCK (aproximadamente, 0,1 μM).

Energía y metabolismo

Como se ha comentado anteriormente, el consumo de ATP se reduce en estado bloqueado. En estas condiciones, el músculo liso consume 300 veces menos ATP del que sería preciso en el músculo esquelético para generar la misma fuerza. El músculo liso, al igual que el estriado, necesita ATP para el transporte de iones que permite mantener el potencial de la membrana en reposo, secuestrar Ca^{++} en el RS y extraerlo de la célula. Todas estas necesidades metabólicas son satisfechas con facilidad mediante la fosforilación oxidativa. La fatiga del músculo liso no se produce salvo que la célula quede privada de oxígeno. Sin embargo, la glucólisis aeróbica con producción de ácido láctico suele mantener las bombas iónicas de membrana aunque haya suficiente oxígeno.

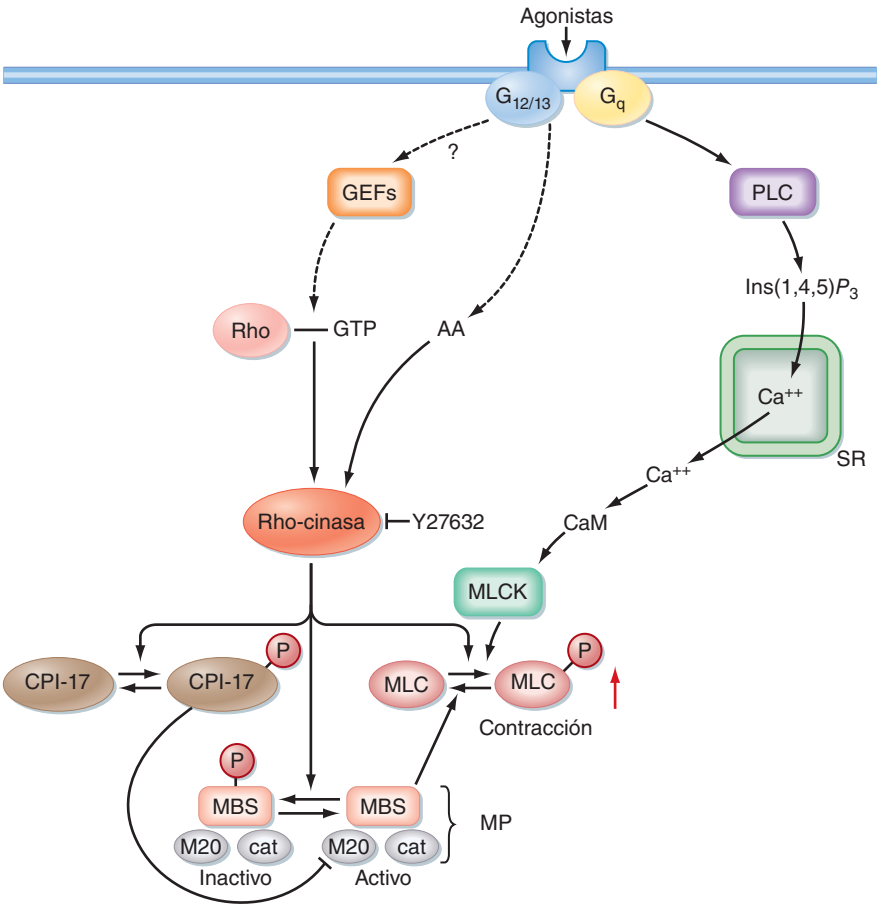
REGULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE CALCIO MIOPLÁSMICA

Los mecanismos que acoplan la activación y la contracción del músculo liso implican dos fuentes de calcio: una de ellas se localiza en el sarcolema y la otra en el RS. El sarcolema regula la entrada de Ca^{++} y su salida desde los depósitos de Ca^{++} extracelulares. Las membranas del RS determinan el desplazamiento del Ca^{++} entre el mioplasma y el depósito del RS. La contracción del músculo esquelético no necesita Ca^{++} extracelular (v. capítulo 12). Por el contrario, el Ca^{++} extracelular es importante para que se contraiga el músculo liso. Por tanto, la regulación de la $[Ca^{++}]$ mioplásmica depende no sólo del RS sino también del sarcolema (fig. 14-12). Una serie de factores pueden alterar esta concentración mioplásmica de calcio en el músculo liso, y en esto se diferencia de lo que sucede en el músculo esquelético, en el cual la liberación de Ca^{++} del RS inducida por el potencial de acción activa por completo el aparato contráctil.

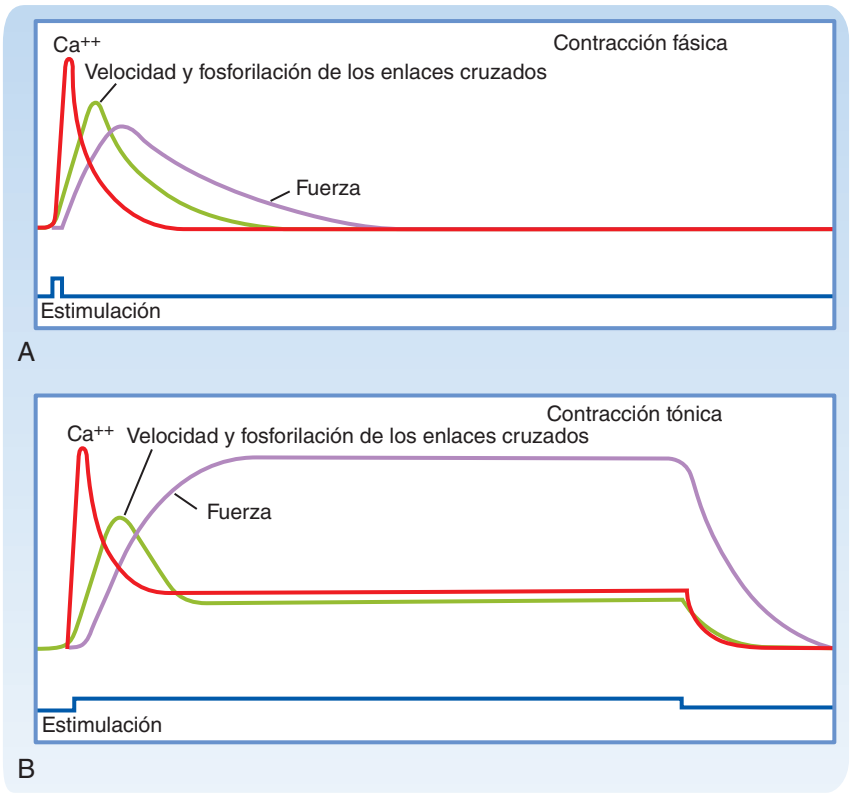
Retículo sarcoplásmico

La importancia del RS del músculo liso en la regulación de la $[Ca^{++}]$ mioplásmica es comparable a la que tiene en el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 14-9.** Vía de transmisión de señales RhoA/ROK en el músculo liso. Diversos agonistas de los receptores acoplados a G estimulan de forma simultánea la producción de InsP3 y activan la transmisión de señales por la vía RhoA/ROK. InsP3 se produce por la hidrólisis mediada por fosfolipasa C (PLC) de PIP2. InsP3 aumenta la [Ca^{++}] intracelular mediante la apertura de unos canales del Ca^{++} regulados por InsP3 en el RS; lo que se traduce en la activación dependiente de Ca^{++}-calmodulina de la cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK), y la posterior fosforilación de la cadena ligera reguladora de miosina y la estimulación de las interacciones entre actina y miosina (contracción). La RhoA activada (que se muestra como Rho-GTP) estimula a la Rho cinasa (ROK), que inhibe a la miosina fosfatasa (MP) mediante la fosforilación de la subunidad ligadora de miosina (MBS) de MP. ROK también inhibe de forma indirecta a MP mediante la fosforilación/activación de CPI-17, un inhibidor de MP de 17 kDa. El efecto neto de la fosforilación de ROK es una reducción de la actividad de MP, que se traduce en un incremento de la fosforilación de la cadena ligera de miosina y una mayor fuerza de contracción para una [Ca^{++}] intracelular determinada (es decir, una mayor sensibilidad de la contracción al Ca^{++}).



● **Figura 14-10.** Evolución temporal de los acontecimientos implicados en la activación de los enlaces cruzados y la contracción del músculo liso. **A**, Un período de estimulación breve se asocia con la movilización del Ca^{++}, que se sigue de la fosforilación de los enlaces cruzados y la entrada en el ciclo para generar una contracción fásica breve a modo de sacudida. **B**, Durante la contracción tónica sostenida que se produce por una estimulación prolongada, el Ca^{++} y el grado de fosforilación se reducen a partir del máximo inicial. La fuerza se mantiene durante las contracciones tónicas con una [Ca^{++}] reducida (y, en consecuencia, un bajo nivel de fosforilación de la cadena ligera de miosina), con una menor velocidad de ciclado de los enlaces cruzados, que se traduce en una menor velocidad de acortamiento y consumo de ATP.

http://booksmedicos.org

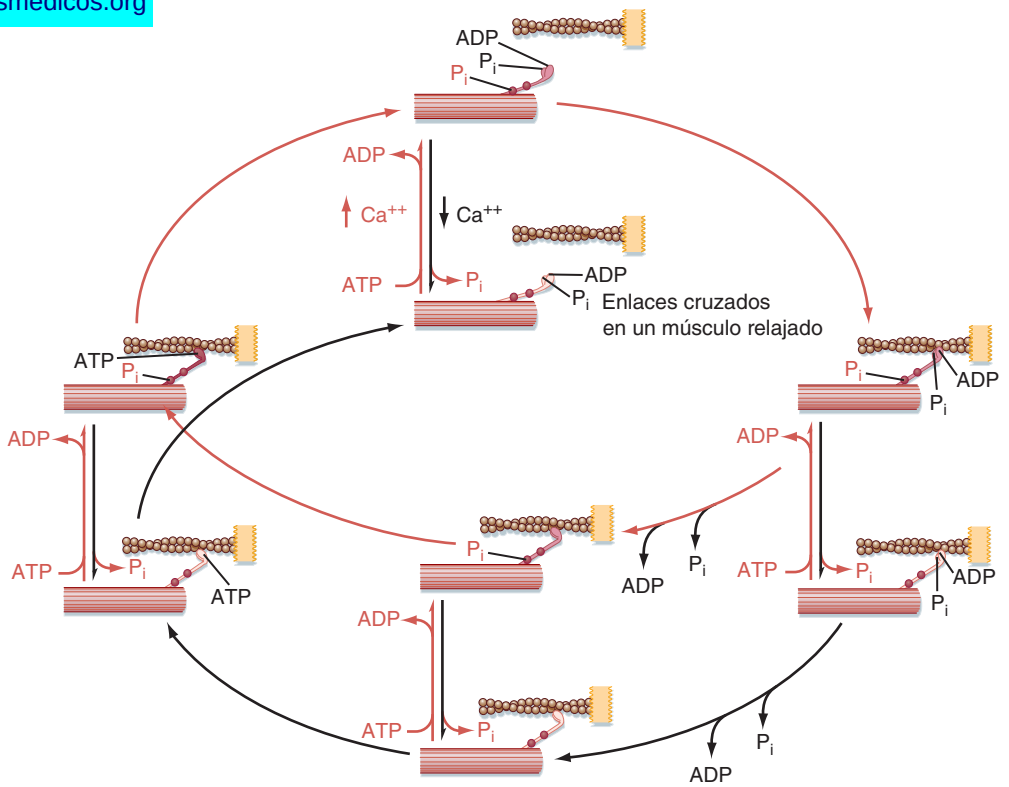
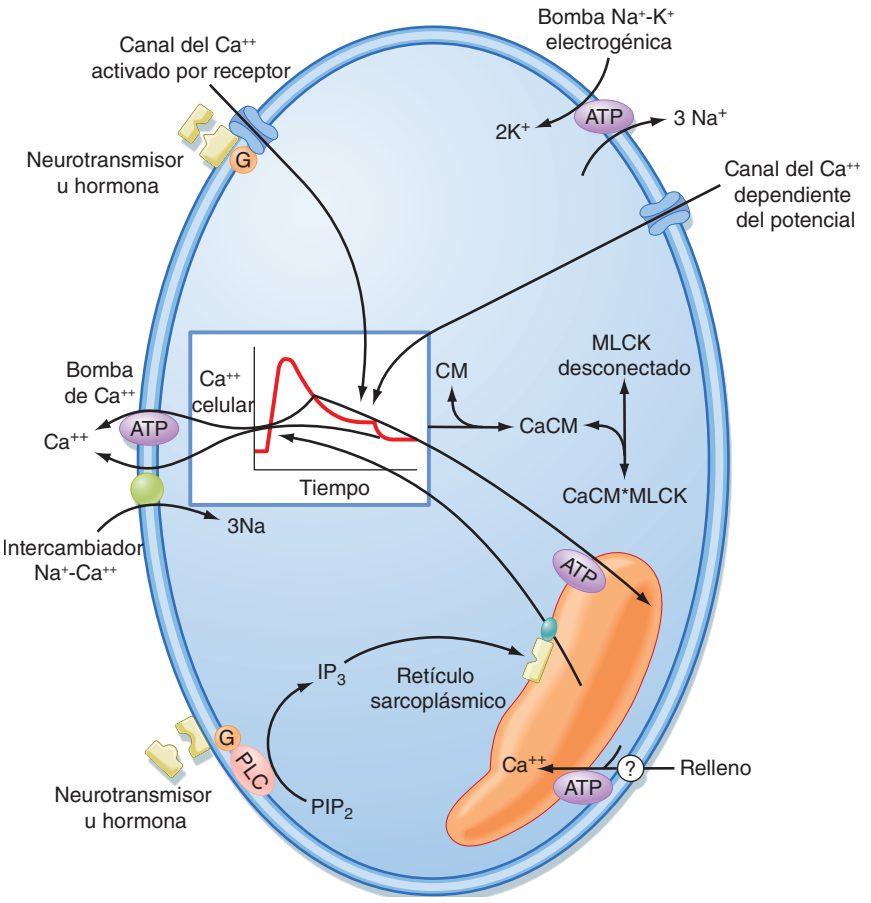


Figura 14-11. La regulación covalente permite ocho estados de enlaces cruzados en el músculo liso. La fosforilación por MLCK (*flechas rojas verticales*) es obligatoria para la unión de los enlaces cruzados. Los enlaces cruzados fosforilados sufren ciclos a una velocidad comparativamente rápida. La desfosforilación de un enlace cruzado durante un ciclo por una MP activa de forma constitutiva (*flechas negras verticales*) reduce la velocidad de ciclado y produce el estado bloqueado. El calcio regula el ciclado de los enlaces cruzados determinando la velocidad de fosforilación. Obsérvese que se necesita ATP para la regulación (*flechas verticales*) y para el ciclado (*flechas curvas*).

Figura 14-12. Principales mecanismos que determinan la [Ca^{++}] mioplásmica en el músculo liso. La liberación de calcio del RS es un acontecimiento inicial rápido en la activación, mientras que el RS y el sarcolema participan ambos en la posterior regulación dependiente de estímulo de la [Ca^{++}] mioplásmica. El sarcolema integra muchas señales excitadoras e inhibidoras simultáneas para dirigir la respuesta celular. Los mecanismos de regulación superiores pueden alterar la actividad de diversas bombas, intercambiadores y enzimas (los *asteriscos* indican ejemplos bien establecidos). ATP: proceso que requiere la hidrólisis del ATP; CM: calmodulina; G: proteínas ligadoras del nucleótido guanina; IP3: inositol 1,4,5-trifosfato; MLCK: cinasa de la cadena ligera de miosina; PIP_2: fosfatidilinositol bifosfato; PLC: fosfolipasa C.



© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

músculo esquelético. La estimulación de la célula abre los canales del Ca^{++} del RS y se produce un rápido incremento de la $[Ca^{++}]$ mioplásmica. Esta liberación no se relaciona con sensores para el voltaje, como sucede en el músculo esquelético, sino con la unión del segundo mensajero InsP3 con receptores del RS. El InsP3 se genera por un estímulo que actúa sobre los receptores del sarcolema y que se acoplan a través de una proteína ligadora del nucleótido guanina (proteína G) para activar la fosfolipasa C (PLC) (v. capítulo 3). PLC hidroliza el fosfolípido de la membrana llamado fosfatidilinositol bifosfato (PIP2), que se convierte en InsP3 y diacilglicerol. A continuación, InsP3 difunde hacia el RS y abre el canal del Ca^{++} regulado por InsP3, con la consiguiente liberación de calcio del RS hacia el mioplasma. Este complejo proceso permite la liberación gradual de calcio del RS, y también puede permitir que muchos neurotransmisores y hormonas distintos consigan la contracción muscular lisa. El calcio se reacumula en el RS mediante la activación de la SERCA, aunque, como se indica más adelante, la salida de Ca^{++} de las células musculares lisas también contribuye a la reducción de la $[Ca^{++}]$ en el mioplasma. El relleno del RS con Ca^{++} no sólo implica la reacumulación del Ca^{++} citosólico sino que también depende de la $[Ca^{++}]$ extracelular. Se cree que esta dependencia de la $[Ca^{++}]$ extracelular refleja la actividad de un canal del Ca^{++} «**controlado por las reservas**» que existe en el sarcolema en puntos cercanos al RS subyacente, denominado «**RS de la unión**».

Diversas hormonas y neurotransmisores aumentan la $[Ca^{++}]$ mioplásmica mediante la estimulación de la producción de InsP3. Por ejemplo, el músculo liso vascular se inerva por fibras simpáticas del sistema nervioso autónomo. Estas fibras emplean noradrenalina como neurotransmisor, que tras su liberación se liga a los receptores α_1-adrenérgicos de las células musculares lisas vasculares, y consigue la activación dependiente de proteína G de PLC. La activación de PLC permite la producción de InsP3, que activa el canal del Ca^{++} regulado por InsP3 del RS y aumenta, de este modo, la $[Ca^{++}]$ del mioplasma y produce vasoconstricción. Otros compuestos que inducen vasoconstricción mediante la activación de la cascada de InsP3 son la angiotensina-II y la vasopresina. El desarrollo de fármacos que bloquean la producción de angiotensina-II (es decir, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina [IECA]) ha permitido conseguir la vasodilatación, y esto es importante para los individuos que sufren hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. Como se comentó anteriormente, diversos compuestos pueden inducir una contracción muscular lisa sin modificar el potencial de la membrana (mediante el acoplamiento farmacomecánico). La activación inducida por agonistas de la cascada de InsP3 es un ejemplo de acoplamiento farmacomecánico. Muchas de las hormonas/agonistas que activan PLC mediante receptores acoplados a la proteína G también permiten una entrada de Ca^{++} por el sarcolema y la activación de RhoA/ROK. El efecto neto es un aumento de la $[Ca^{++}]$ intracelular, que activa MLCK y que se asocia con un aumento simultáneo de la actividad ROK, que inhibe MP, fenómenos ambos que actúan de forma complementaria para permitir una fosforilación neta de la cadena ligera de miosina.

Además del receptor para InsP3, el RS contiene también un canal del Ca^{++} regulado por Ca^{++}, denominado RYR, que se puede activar durante los períodos de entrada de Ca^{++} a través del sarcolema. En muchas células, incluidas las musculares lisas, se produce una apertura de corta duración espontánea de RYR, que condiciona un incremento localizado de la $[Ca^{++}]$ del mioplasma. Cuando se observan con colorantes sensibles al Ca^{++}, estos incrementos localizados espontáneos de la $[Ca^{++}]$ mioplásmica producen breves destellos de luz, lo que justifica que se les llame «**centelleos del Ca^{++}**». En el

A NIVEL CELULAR

Se han observado centelleos de calcio en el músculo liso en presencia de un **factor de hiperpolarización dependiente del endotelio** (**EDHF**) (fig. 14-13). En concreto, parece ser que EDHF es un metabolito del ácido araquidónico (**ácido epoxieicosatrienoico** [**EET**]), que se produce por las células endoteliales como respuesta a distintos estímulos, y se libera hacia el músculo liso vascular subyacente. Se ha demostrado que EET activa un **canal receptor transitorio** (**TRPV4**) en el sarcolema del músculo liso, lo que permite la entrada de Ca^{++} y esto abre, a su vez, los canales RYR en el RS y es responsable del centelleo del calcio. Este fenómeno de centelleo del calcio activa un canal del K^+ de alta conductancia en el sarcolema (BK_{Ca}) y la célula muscular lisa se hiperpolariza. La hiperpolarización reduce la entrada de Ca^{++} basal a través de los canales del Ca^{++} regulados por voltaje en el músculo liso, lo que reduce la $[Ca^{++}]$ intracelular y determina la relajación muscular lisa, como se describió anteriormente.

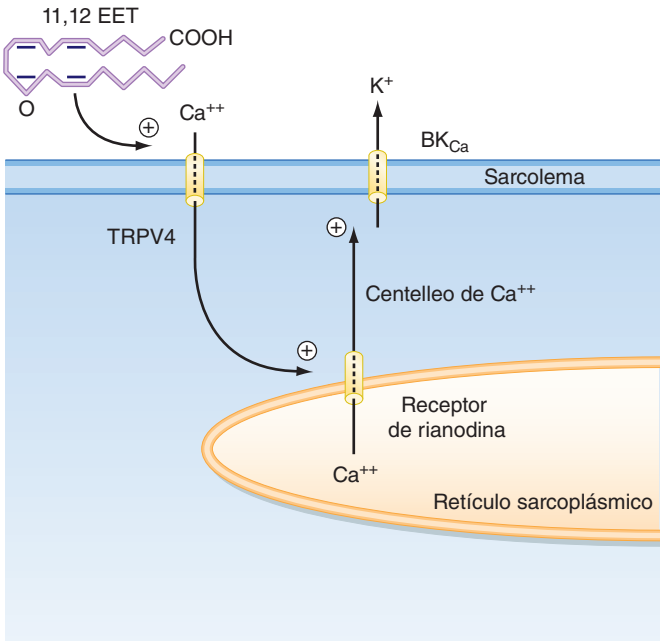


Figura 14-13. Un metabolito del ácido araquidónico (ácido 11,12-epoxieicosatrienoico [11,12 EET]) liberado por las células endoteliales puede abrir el canal receptor transitorio TRPV4 del músculo liso subyacente para permitir la entrada de Ca^{++}, lo que genera, a su vez, una apertura breve del receptor de rianodina del RS (centelleos de Ca^{++}) localizada cerca del sarcolema. La apertura de los canales del K^+ activados por el Ca^{++} del sarcolema por estos centelleos de calcio determina una hiperpolarización del músculo liso, con la consiguiente vasodilatación.

http://booksmedicos.org

músculo liso, se ha relacionado un aumento del AMPc con un incremento de la frecuencia de estos centelleos del Ca^{++}, especialmente en situaciones en las que el RS está en estrecha proximidad del sarcolema (es decir, en el RS de la unión, quizá también en el próximo a las cavéolas). Un incremento de la frecuencia de estos destellos hiperpolariza el músculo liso vascular mediante la activación de un canal del K^+ controlado por Ca^{++} de gran conductancia en el sarcolema. Esta hiperpolarización reduce la $[Ca^{++}]$ mioplásmica y se produce la relajación.

Sarcolema

El calcio es extraído de la célula muscular lisa por la actividad de una ATPasa de Ca^{++} del sarcolema y por un sistema de transporte inverso $3Na^+$-$1Ca^{++}$ (es decir, entrada de tres iones Na^+ por cada ión Ca^{++} que se extrae). La salida de Ca^{++} de la célula compite con el secuestro de Ca^{++} en el RS por la acción de la SERCA, y reduce de este modo la acumulación de Ca^{++} en el RS. Se piensa que esta reducción de la $[Ca^{++}]$ en el RS condiciona la liberación del **factor de entrada de calcio** (**CIF**) en el RS, que activa un canal del Ca^{++} «**regulado por las reservas**» del sarcolema cercano al RS de la unión, y que permite que el RS se rellene por completo con el Ca^{++} del líquido extracelular. La identidad de este CIF y del canal del calcio regulado por las reservas todavía no se conoce. Sin embargo, es evidente que la contracción mantenida del músculo liso necesita el Ca^{++} extracelular. Se ha propuesto que el relleno de Ca^{++} puede producirse en un espacio limitado entre las cavéolas y el RS periférico del músculo liso.

Además de los efectos estimuladores de diversos agentes sobre los canales del Ca^{++} del sarcolema y las cascadas de InsP3, existen varios factores inhibidores que reducen la $[Ca^{++}]$ mioplásmica y relajan así el músculo liso. Por ejemplo, los fármacos que bloquean los canales del Ca^{++} de la clase dihidropiridina reducen la entrada de calcio por los canales del Ca^{++} regulados por voltaje de tipo L del sarcolema, y reducen así el tono vasomotor. De modo parecido, los fármacos que abren los canales del K^+ en el sarcolema (p. ej., la hidralacina) permiten la relajación (es decir, la dilatación vascular) mediante la hiperpolarización del potencial de membrana, lo que se traduce en una reducción de la entrada de calcio a través de los canales del Ca^{++} regulados por voltaje. Por el contrario, los fármacos que reducen la permeabilidad para el K^+ del sarcolema pueden aumentar la vasoconstricción induciendo una despolarización de la membrana, que aumenta la entrada de calcio por los mismos canales del Ca^{++} regulados por voltaje. En el músculo liso también existen canales del Ca^{++} activador por receptores, cuya conductancia depende de la situación de ocupación del receptor.

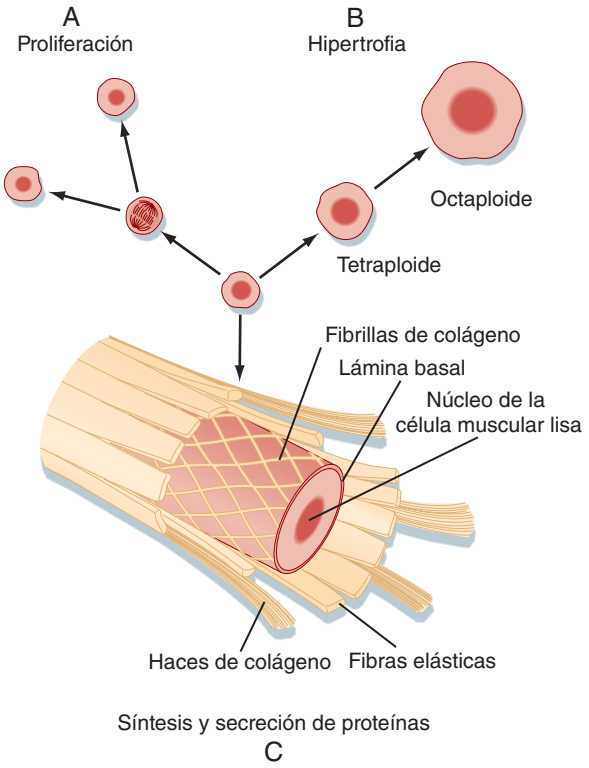
Diversos fármacos y hormonas relajan el músculo liso al aumentar las concentraciones intracelulares de AMPc y GMPc. El óxido nítrico (NO) producido por los nervios y las células endoteliales vasculares relaja las células musculares lisas aumentando el GMPc. La acetilcolina liberada por las fibras parasimpáticas produce vasodilatación en algunos lechos vasculares como consecuencia de la estimulación de la producción de NO en las células endoteliales vasculares. El mecanismo o mecanismos moleculares subyacentes a esta relajación dependiente del GMPc del músculo liso vascular son complejos y pueden implicar la activación de una fosfatasa de la cadena ligera de miosina, y también una reducción de la $[Ca^{++}]$ intracelular mediante la estimulación de bombas de Ca^{++} en el sarcolema, el RS o en ambos. De un modo similar, el incremento del AMPc en el músculo liso vascular mediante la estimulación de los receptores β-adrenérgicos o la activación de los receptores de adenosina fomenta la vasodilatación mediante fosforilación dependiente de AMPc. En concreto, se ha propuesto que la fosforilación dependiente de AMPc de MLCK atenúa el aumento dependiente de Ca^{++} de la actividad de MLCK, lo que reduce su capacidad de fosforilar la cadena ligera reguladora de la miosina, aunque también parece que la relajación dependiente de AMPc se relaciona con una reducción de la $[Ca^{++}]$ intracelular. Por ejemplo, se ha demostrado que AMPc aumenta la frecuencia de los centelleos de Ca^{++} en el músculo liso, lo que, como se describió anteriormente, hiperpolariza el potencial de membrana mediante la activación de unos canales de K^+ regulados por Ca^{++}, lo que reduce la entrada de Ca^{++} a través de los canales del Ca^{++} regulados por voltaje. La relajación del músculo liso por incremento de AMPc ha permitido a los asmáticos revertir la constricción de los bronquiolos mediante el uso de agonistas β_2-adrenérgicos. Los efectos vasodilatadores locales de la adenosina producida en el músculo activo durante períodos de ejercicio intenso se han atribuido también, por lo menos en parte, a un incremento de las concentraciones de AMPc en el músculo liso vascular secundario a la estimulación inducida por adenosina de receptores purinérgicos en el sarcolema del músculo liso vascular. La adenosina puede activar también un canal del K^+ del sarcolema para inducir la hiperpolarización de la membrana, lo que reducirá el flujo de Ca^{++} a través de los canales del Ca^{++} dependientes de voltaje y provocará vasodilatación, según se describió anteriormente. Por tanto, la regulación del tono muscular liso puede estar bajo el control no sólo del sistema nervioso autónomo y de las hormonas circulantes, sino también de las células endoteliales y musculares esqueléticas vecinas, a través de sustancias capaces de difusión, como el NO y la adenosina.

DESARROLLO E HIPERTROFIA

Durante el desarrollo y el crecimiento, se produce un incremento del número de células musculares lisas (fig. 14-14). La masa de tejido muscular liso también aumenta si se somete un órgano a una mayor carga de trabajo mecánico de forma mantenida. Este aumento de la masa se conoce como **hipertrofia compensadora**. Un ejemplo sorprendente se produce en las células musculares lisas arteriales (la túnica media arterial) de los pacientes hipertensos. El incremento de la carga mecánica sobre las células musculares parece ser el factor común inductor de esta hipertrofia. La replicación cromosómica puede conseguir un número importante de células musculares poliploides, que contienen múltiples copias de los cromosomas normales. Estas células sintetizan así más proteínas contráctiles, lo que aumenta el tamaño celular (v. fig. 14-14).

El miometrio (músculo liso uterino) sufre hipertrofia al aproximarse el parto. Las hormonas desempeñan un papel importante en esta respuesta. Durante el embarazo, el músculo liso se halla quiescente, porque predomina la progesterona y existen pocas uniones en hendidura que acoplen de forma eléctrica a las células musculares lisas. Cuando se aproxima el momento del

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 14-14.** Las células musculares lisas realizan muchas actividades. **A**, Conservan la capacidad de dividirse durante el crecimiento normal o en muchas respuestas patológicas, como la formación de la placa de aterosclerosis. **B**, Las células también se pueden hipertrofiar como respuesta a un aumento de la carga. La replicación cromosómica, no seguida de división celular, consigue células con un mayor contenido de proteínas contráctiles. **C**, Las células musculares lisas también sintetizan y secretan los elementos constituyentes de la matriz extracelular.

APLICACIÓN CLÍNICA

Aunque el músculo liso participa en la adaptación fisiológica al ejercicio, los cambios mantenidos en las cargas mecánicas que inducen las adaptaciones celulares suelen ser consecuencia de un trastorno patológico (p. ej., hipertensión). Un ejemplo bastante frecuente es la **hipertrofia de la vejiga urinaria** en los varones por una hipertrofia benigna o maligna de la glándula prostática, que obstruye el tracto de salida de la vejiga. La consecuencia clínica es dificultad miccional, distensión vesical y vaciamiento alterado de la misma. En esta situación, la capacidad del músculo liso vesical para contraerse y la tensión generada disminuyen. Los motivos no se conocen todavía, pero se produce una modulación fenotípica de las células musculares lisas con alteraciones de la expresión de las isoformas de las proteínas contráctiles y distorsión anatómica macroscópica de la pared vesical. Los cambios neuromusculares pueden afectar a la movilización del Ca^{++} mioplásmico y la fosforilación de los enlaces cruzados. Afortunadamente, la estructura y función normales suelen recuperarse cuando se elimina la obstrucción.

parto, y bajo la influencia de los estrógenos dominantes, el miometrio experimenta una marcada hipertrofia. Se forman grandes cantidades de uniones en hendidura justo antes del parto, lo que convierte al miometrio en un tejido con una sola unidad para coordinar la contracción durante el parto.

FUNCIONES SECRETORAS Y SINTÉTICAS

El crecimiento y desarrollo de los tejidos que contienen músculo liso se asocia con el aumento de la matriz de tejido conjuntivo. Las células musculares lisas pueden sintetizar y secretar materiales que constituyen esta matriz, como colágeno, elastina y proteoglucanos (v. fig. 14-14). La capacidad sintética y secretora es evidente cuando se aíslan las células musculares lisas y se ponen en cultivo tisular. Las células pierden con rapidez los filamentos de miosina gruesos y gran parte de la red de filamentos finos, y se produce una expansión del retículo endoplásmico rugoso y del aparato de Golgi. Estas células con alteraciones en su fenotipo se multiplican y depositan tejido conjuntivo. Este proceso es reversible, y se puede observar cierto grado de rediferenciación, con formación de filamentos gruesos, cuando se interrumpe la replicación celular. Los factores determinantes de este fenotipo de las células musculares lisas se desconocen en su mayoría, pero las hormonas y los factores de crecimiento de la sangre, además de las cargas mecánicas sobre las células, se han relacionado con el control de la modulación del fenotipo.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **aterosclerosis** es una enfermedad caracterizada por lesiones en la pared de los vasos sanguíneos. Las lesiones se deben a trastornos que causan lesiones en el endotelio, como hipertensión, diabetes y tabaquismo. Tres elementos formes (monocitos, linfocitos T y plaquetas) que circulan por la sangre actúan sobre el endotelio vascular lesionado, generando en él factores quimiotácticos y mitógenos que modifican la estructura de las células musculares lisas circundantes. Estas últimas pierden gran parte de sus filamentos finos y gruesos, y desarrollan un extenso retículo endoplásmico rugoso y complejo de Golgi. Estas células migran hacia el espacio subendotelial (es decir, la túnica media de la arteria), proliferan y participan en la formación de las lesiones grasas o las placas fibrosas características de la aterosclerosis. La inhibición o regulación a la baja de la Rho cinasa (ROK) potencia la regresión de las lesiones de tipo aterosclerótico en un modelo animal. No está claro el mecanismo o mecanismos de este efecto beneficioso de la inhibición de ROK, pero pueden guardar relación con la regulación de la permeabilidad endotelial y la emigración de los monocitos por ROK. La hiperactividad de ROK se ha implicado en diversos procesos patológicos, como el aumento de la permeabilidad transendotelial (secundario, quizá, a un aumento de la actividad de la actomiosina), mientras que su inhibición reduce de forma demostrada la emigración transendotelial de monocitos y neutrófilos.

http://booksmedicos.org

PROPIEDADES BIOFÍSICAS DEL MÚSCULO LISO

Relación longitud-tensión

El músculo liso contiene grandes cantidades de tejido conjuntivo constituido por **fibrillas de elastina extensibles** y **fibrillas de colágeno no extensibles**. Dado que esta matriz extracelular puede soportar altas fuerzas o cargas de distensión, es responsable de la curva longitud-tensión pasiva medida en los tejidos relajados. Esta capacidad de la matriz también permite controlar el volumen del órgano.

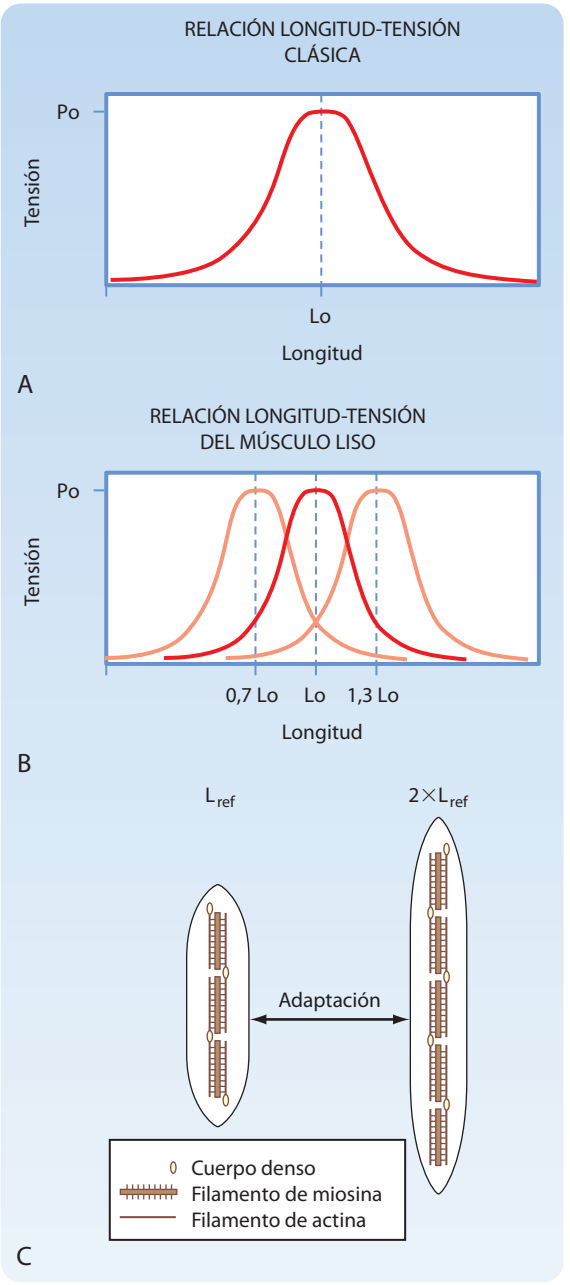
Cuando las longitudes se normalizan en función de la longitud óptima necesaria para el desarrollo de fuerza (es decir, L_0), las **curvas longitud-tensión** de los músculos liso y esquelético son muy parecidas (fig. 14-15; v. también el capítulo 12). Sin embargo, estas curvas longitud-tensión de los músculos liso y esquelético muestran notables diferencias cuantitativas. Por ejemplo, las células musculares lisas se acortan más que las esqueléticas. Además, el músculo liso sólo se activa de forma parcial, y la fuerza isométrica máxima que consigue varía según el estímulo. En el músculo esquelético, el estímulo (p. ej., potencial de acción) siempre produce una contracción en sacudida completa. El músculo liso puede generar una fuerza activa comparable al músculo esquelético, aunque el músculo liso contiene sólo una cuarta parte de miosina. Esto no implica que los enlaces cruzados del músculo liso tengan una mayor capacidad de generar fuerza. Por el contrario, los enlaces cruzados activos del músculo liso tienen una probabilidad muy superior de encontrarse en la configuración ligada capaz de generar fuerza, porque su cinética de ciclado es más lenta.

El músculo liso tiene la capacidad única de desplazar la curva longitud-tensión en función de la longitud de reposo. Por tanto, si el músculo liso está estirado, la curva se desplazará a longitudes mayores durante decenas de minutos u horas (v. fig. 14-15, *B*). De modo similar, si el músculo liso recupera una longitud en reposo menor, la relación longitud-tensión se desplazará hacia la izquierda, de nuevo en decenas de minutos a horas, según la frecuencia de estimulación. Esta rara propiedad del músculo liso se denomina «**adaptación a la longitud**». Se cree que la base molecular de este cambio en la relación longitud-tensión según la longitud de reposo del músculo es una alteración en el número de unidades contráctiles en serie (v. fig. 14-15, *C*).

Relación fuerza-velocidad

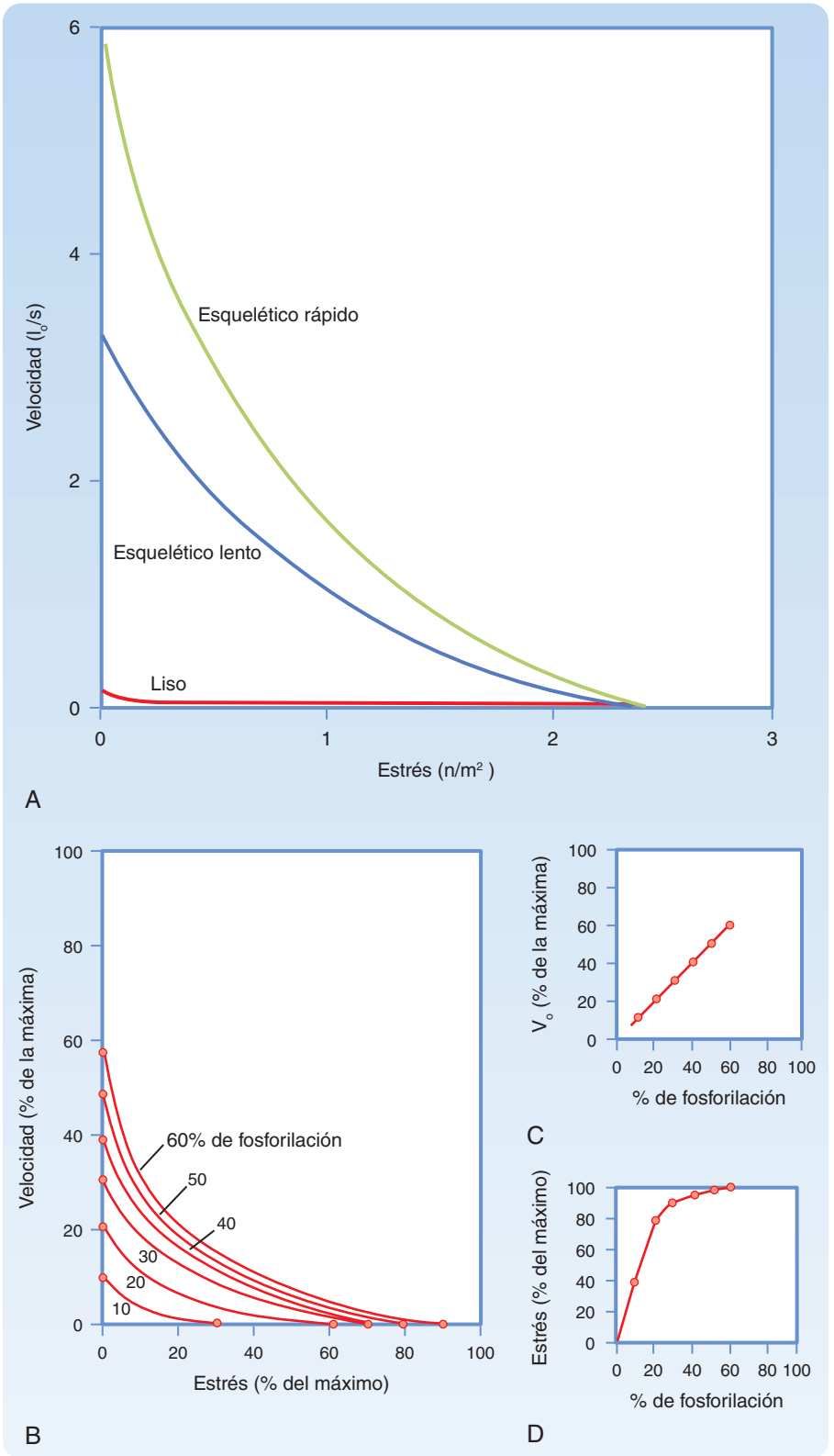
Los músculos liso y estriado muestran una dependencia hiperbólica de la velocidad de acortamiento respecto de la carga. Sin embargo, las velocidades de contracción son mucho más lentas en el músculo liso que en el estriado. Un factor que justifica estas velocidades bajas es que la isoforma de miosina del músculo liso tiene una menor actividad ATPasa.

Las células musculares esqueléticas muestran una **curva fuerza-velocidad** en la que las velocidades de acortamiento vienen determinadas exclusivamente por la carga y la isoforma de miosina (v. capítulo 12). Por el contrario, en el músculo liso se producen variaciones tanto de la fuerza como de la velocidad de acortamiento, lo que refleja el número de enlaces cruzados que están en ciclo y la velocidad de ciclado de los mismos. Cuando se altera la activación del músculo liso, por ejemplo usando diversas frecuencias de estimulación nerviosa o modificando las concentraciones de hormonas, se pueden observar una «familia» de curvas velocidad-estrés distintas (fig. 14-16). Esto implica que tanto la velocidad de ciclado de los enlaces cruzados como el número de enlaces cruzados ac-



● Figura 14-15. Adaptación de la longitud del músculo liso. Tanto el músculo esquelético (**A**) como el músculo liso (**B**) muestran una relación longitud-tensión con forma de campana, aunque la relación longitud-tensión del músculo liso puede variar. Un corto período de tiempo después del estiramiento del músculo liso, se produce un desplazamiento a la derecha de la relación longitud-tensión, de forma que la generación máxima de fuerza se produce con una mayor longitud muscular (**B**). De modo similar, al poco tiempo de acortarse un músculo liso, se produce un desplazamiento hacia la izquierda de la relación longitud-tensión (**B**). Se plantea que el mecanismo o mecanismos que subyacen a esta adaptación de la longitud reflejan un cambio en el número de unidades contráctiles en serie (**C**).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 14-16.** **A**, Curvas fuerza-velocidad para las células musculares esqueléticas humanas rápidas y lentas, y para el músculo liso. **B**, Los músculos lisos tienen una relación fuerza-velocidad que está determinada por el grado de fosforilación de los enlaces cruzados estimulada por el Ca^{++}. **C**, Las velocidades de acortamiento máximas sin carga (cruce con las coordenadas en **B**) dependen directamente de la fosforilación de los enlaces cruzados por MLCK. **D**, La relación fuerza activa/estrés (cruce con las abscisas en **B**) aumenta con rapidez con la fosforilación y, cerca del estrés máximo, se puede generar cuando están fosforilados sólo el 20-30% de los enlaces cruzados.

tivos en el músculo liso están regulados de alguna forma, lo que contrasta con el músculo estriado. Esta diferencia se debe al sistema regulador, que depende de la fosforilación de los enlaces cruzados, condicionada a su vez por la $[Ca^{++}]$ del mioplasma. Dado que la fosforilación de la cadena ligera de miosina es necesaria para las interacciones actina-miosina en el músculo liso, cabe esperar que el grado de fosforilación de la miosina condicione la fuerza máxima (es decir, que la fosforilación de más moléculas de miosina determine más interacciones entre actina y miosina, y se genere así más fuerza). La variación de la velocidad de acortamiento máxima en función del grado

http://booksmedicos.org

de fosforilación de la miosina puede reflejar una desfosforilación de la cadena ligera de miosina mientras la miosina sigue ligada a la actina, lo que podría reducir la velocidad de separación (es decir, estado bloqueado) cuando el grado de fosforilación es bajo. Cuando el grado de fosforilación es mayor, la probabilidad de estar en estado bloqueado disminuye, y los enlaces cruzados de miosina se liberan con más rapidez de la actina, lo que determina una velocidad de acortamiento mayor para todas las cargas (v. fig. 14-16 *B*).

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Las células musculares lisas están unidas mediante diversos tipos de uniones, que desempeñan un papel tanto mecánico como de comunicación. Estas uniones son cruciales para las células que tienen que contraerse de forma uniforme.
2. El sarcolema interpreta un papel importante en el intercambio de Ca^{++} entre el líquido extracelular y el mioplasma. El sarcolema del músculo liso contiene numerosas cavéolas que contribuyen a la regulación de la $[Ca^{++}]$ intracelular y también parecen servir como andamiaje para las moléculas transmisoras de señales. El RS contiene una reserva de Ca^{++} intracelular que se puede movilizar para aumentar de forma transitoria la $[Ca^{++}]$ del mioplasma. Esta $[Ca^{++}]$ mioplásmica depende del Ca^{++} extracelular. Los transportadores del sarcolema que regulan la $[Ca^{++}]$ del mioplasma incluyen los canales del Ca^{++} mediados por receptor, los canales del Ca^{++} regulados por voltaje, la ATPasa del Ca^{++} y el sistema de transporte inverso $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$. El SR también contribuye a la regulación de la $[Ca^{++}]$ del mioplasma. Los canales del Ca^{++} del RS se abren en respuesta a sustancias químicas. Los neurotransmisores y hormonas que actúan a través de receptores en el sarcolema pueden activar PLC, lo que se sigue de la formación del segundo mensajero InsP3. A su vez, InsP3 activa los canales del calcio regulados por InsP3 del RS. Muchos agonistas que activan PLC a través de un receptor acoplado a la proteína G también activan la vía de transmisión de señales RhoA/ROK, de forma que aumentan la sensibilidad de la contracción muscular al Ca^{++}. El RS del músculo liso también contiene canales del Ca^{++} regulados por Ca^{++} (RYR). El Ca^{++} se reacumula en el RS por la SERCA.
3. Los músculos lisos contienen unidades contráctiles que están constituidas por pequeños grupos de filamentos gruesos de miosina que se interdigitan con un gran número de filamentos finos unidos a unos elementos equivalentes a la línea Z y que se denominan cuerpos densos o áreas de membrana densas. No se observan estriaciones claras. La contracción se debe a un mecanismo de deslizamiento de los filamentos-enlaces cruzados.
4. La contracción del músculo liso depende tanto de la liberación de Ca^{++} desde el RS como de su entrada a través del sarcolema. El músculo liso carece de troponina. La fosforilación de los enlaces cruzados por una MLCK dependiente del Ca^{++} es necesaria para la unión al filamento fino. La desfosforilación de un enlace cruzado por MP reduce la velocidad de ciclado. Una $[Ca^{++}]$ mioplásmica mayor aumenta el cociente entre la actividad de MLCK y MP, lo que se traduce en que más enlaces cruzados siguen fosforilados durante un ciclo, y esto aumenta las velocidades de acortamiento.
5. La actividad muscular lisa es controlada por los nervios (principalmente, autónomos), por las hormonas circulantes, por sustancias transmisoras de señales generadas a nivel local, por las uniones con otras células musculares lisas e, incluso, por uniones con otras células distintas de las musculares lisas. Diversos agonistas/hormonas aumentan la sensibilidad de la contracción muscular lisa al Ca^{++} reduciendo la actividad de MP. La activación de la cascada de transmisión de señales RhoA/ROK contribuye a la inhibición de MP y al consiguiente incremento de la sensibilidad de la contracción del músculo liso al Ca^{++}.
6. La respuesta ante una estimulación sostenida o tónica es una contracción rápida, seguida de una fuerza mantenida con una menor velocidad de ciclado de los enlaces cruzados y menor consumo de ATP. Esta conducta, conocida como estado bloqueado, resulta ventajosa para los músculos que pueden tener que resistir una fuerza externa continua, como los vasos, que deben tolerar la tensión arterial. En el estado bloqueado se consume el ATP a una velocidad que equivale a 1/300 de la que necesitaría un músculo estriado para mantener la misma fuerza.
7. Las relaciones longitud-tensión, la relación velocidad-carga hiperbólica, las curvas de rendimiento de potencia y la capacidad de soportar cargas son comparables a las del músculo esquelético. Las velocidades de acortamiento y de consumo de ATP son muy bajas en el músculo liso, lo que es compatible con la expresión de una isoforma de miosina de baja actividad. El músculo liso tiene la capacidad única de ajustar la relación longitud-tensión cuando se somete a un estiramiento o acortamiento crónico, proceso denominado «adaptación a la longitud». Los músculos lisos también tienen una capacidad especial de modificar las relaciones velocidad-estrés, lo que refleja una regulación tanto del número de enlaces cruzados activos (lo que determina la fuerza) como de la velocidad de ciclado promedio para una carga determinada (lo que determina la velocidad).
8. El músculo liso también tiene capacidad de síntesis y secreción, con un papel fundamental en la formación de la extensa matriz extracelular que rodea y une las células. Se produce una hipertrofia de las células como respuesta a sus necesidades fisiológicas, y las células musculares lisas conservan capacidad de dividirse.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

http://booksmedicos.org

SECCIÓN CUATRO

EL APARATO CARDIOVASCULAR

Achilles J. Pappano

CAPÍTULO 15 Introducción a la circulación

CAPÍTULO 16 Elementos de la función cardíaca

CAPÍTULO 17 Propiedades de la vasculatura

CAPÍTULO 18 Regulación del corazón y la vasculatura

CAPÍTULO 19 Control integrado del aparato cardiovascular

http://booksmedicos.org

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 15

Introducción a la circulación

El sistema circulatorio transporta y distribuye sustancias esenciales a los tejidos y elimina los productos metabólicos intermedios. Este sistema también participa en los mecanismos homeostáticos, como la regulación de la temperatura corporal, el mantenimiento del equilibrio de líquidos y el ajuste del aporte de oxígeno y nutrientes en distintas situaciones fisiológicas. El aparato cardiovascular que realiza estas funciones está constituido por una bomba (el corazón), una serie de tubos para la distribución y recogida (vasos sanguíneos) y una extensa red de vasos delgados (capilares) que permiten un rápido intercambio entre los tejidos y los canales vasculares. Los vasos sanguíneos de todo el cuerpo están llenos de un líquido heterogéneo (la sangre), que resulta fundamental para los procesos de transporte que realizan el corazón y los vasos sanguíneos. Este capítulo es una introducción general a la función del corazón y los grandes vasos, que se analizarán de forma más detallada en capítulos posteriores.

EL CORAZÓN

El corazón está constituido por dos bombas en serie: una de ellas propulsa la sangre a través de los pulmones para intercambiar el O_2 y el CO_2 (**circulación pulmonar**), y la otra propulsa la sangre por todos los demás tejidos del cuerpo (**circulación sistémica**). El flujo de sangre a través del corazón es unidireccional (de un solo sentido). El flujo unidireccional a través del corazón se consigue mediante la disposición adecuada de válvulas de cierre. Aunque el gasto cardíaco es intermitente, se produce un flujo continuo hacia los tejidos (periferia) gracias a la distensión de la aorta y sus ramas durante la contracción ventricular (**sístole**) y la retracción elástica de las paredes de las arterias con propulsión anterógrada de la sangre durante la relajación ventricular (**diástole**).

EL CIRCUITO CARDIOVASCULAR

En una circulación intacta normal, el volumen total de sangre es constante, y un aumento del volumen de sangre en una zona debe ir acompañado de una reducción del volumen en otra. Sin embargo, la distribución de la sangre que circula hacia las distintas regiones del cuerpo depende del gasto generado en el ventrículo izquierdo y de la situación de contracción de los vasos de resistencia (arteriolas) de estas regiones. El sistema circulatorio está constituido por conductos dispuestos en serie y en paralelo (fig. 15-1). Esta disposición, que se analizará en detalle en posteriores capítulos, tiene importantes implicaciones para la resistencia, el flujo y la presión en los vasos sanguíneos.

La sangre que entra al ventrículo derecho desde la aurícula derecha es bombeada a través del sistema arterial pulmonar con una presión media que es equivalente a la séptima parte de la existente en las arterias sistémicas. La sangre atraviesa luego los capilares pulmonares, donde libera el CO_2 que contiene y capta el O_2. La sangre rica en O_2 regresa por las venas pulmonares a la aurícula izquierda, desde donde es bombeada hacia la periferia después de atravesar el ventrículo izquierdo, lo que completa el ciclo.

VASOS SANGUÍNEOS

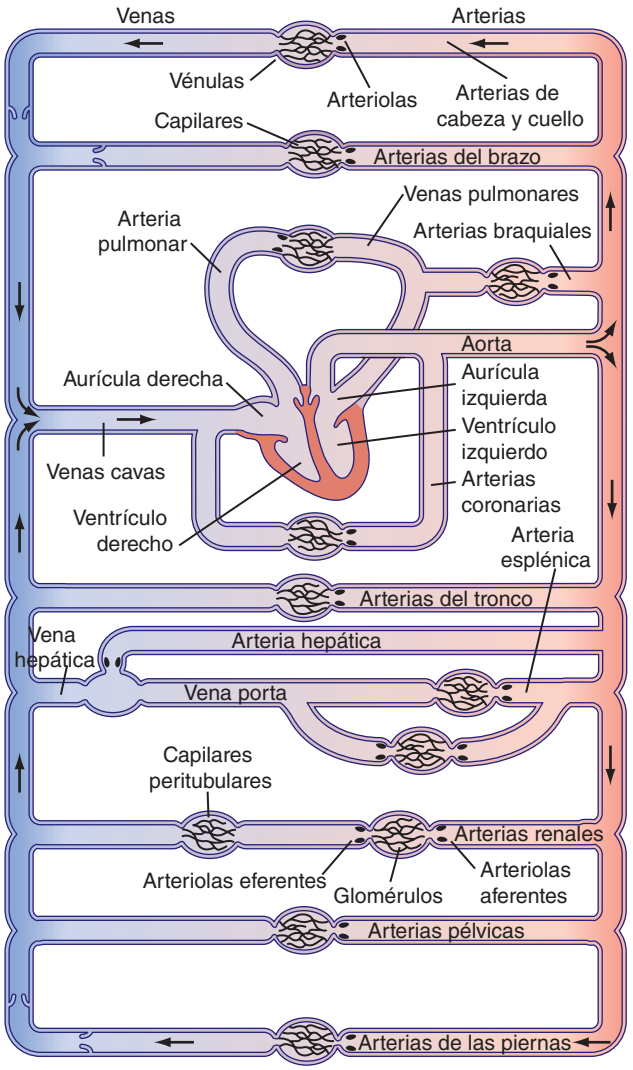
La sangre se desplaza con rapidez a través de la aorta y sus ramas arteriales. Estas ramas se van reduciendo de calibre, y las paredes se van adelgazando conforme se aproximan a la periferia. También se producen cambios histológicos. La aorta es una estructura principalmente elástica, pero las arterias periféricas son cada vez más musculares hasta que predomina la capa muscular, como sucede en las arteriolas (fig. 15-2).

En las arterias de mayor calibre, la resistencia por rozamiento es relativamente pequeña y las presiones sólo son ligeramente inferiores a las presentes en la aorta. Por otro lado, las arterias de pequeño calibre ofrecen una resistencia moderada al flujo. Esta resistencia llega a un nivel máximo en las arteriolas, que suelen denominarse «llaves de paso» del sistema vascular. Por tanto, la caída de presión es máxima en el segmento terminal de las arterias más pequeñas y las arteriolas (fig. 15-3). El ajuste en el grado de contracción del músculo circular de estos pequeños vasos permite regular el flujo de sangre por los tejidos y ayuda a controlar la presión arterial.

Además de la reducción de la presión a lo largo de las arteriolas, se produce un cambio de un flujo pulsátil a otro estacionario (v. fig. 15-3). El flujo de sangre arterial pulsátil, que se debe a la propulsión intermitente de sangre desde el corazón, queda amortiguado a nivel de los capilares por la combinación de dos factores: la distensibilidad de las grandes arterias y la resistencia por rozamiento de las arterias pequeñas y las arteriolas.

En cada arteriola se originan muchos capilares. La superficie transversal total del lecho capilar es muy grande, aunque la de cada capilar es inferior a la de cada arteriola. En consecuencia, la velocidad de flujo de la sangre se enlentece en los capilares (v. fig. 15-3), de una forma análoga a la reducción de la velocidad de flujo en las partes más anchas de un río. Las condiciones existentes en los capilares resultan ideales para el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 15-1. Representación esquemática de la disposición en paralelo y en serie de los vasos que forman el sistema circulatorio. Los lechos capilares se representan como líneas delgadas que conectan las arterias (*a la derecha*) con las venas (*a la izquierda*). Los engrosamientos en forma de semiluna proximales a los lechos capilares representan las arteriolas (vasos de resistencia). (Reproducido de Green HD. En Glasser I [ed.]: Medical Physics, vol. 1, Chicago, Year Book, 1944.)

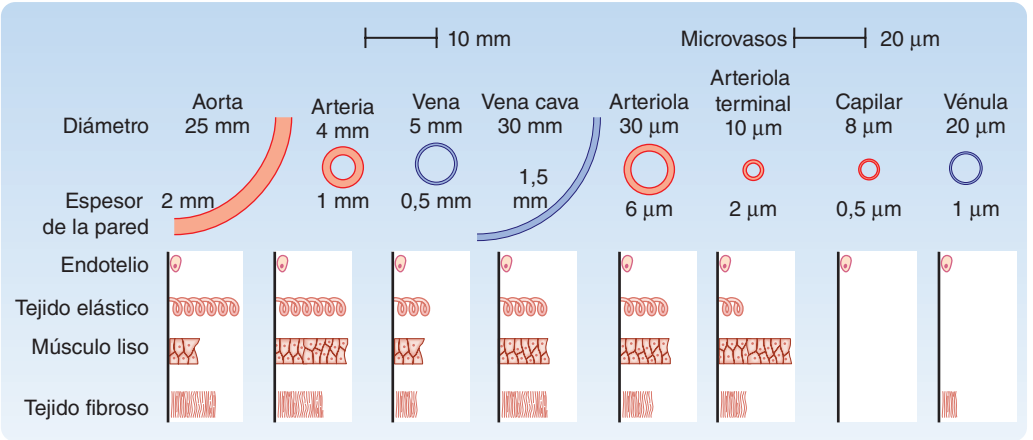
intercambio de sustancias capaces de difundir entre la sangre y el tejido, porque los capilares son tubos cortos con una pared que sólo tiene una célula de espesor y en la que la velocidad de flujo es lenta.

Cuando la sangre vuelve al corazón desde los capilares, atraviesa las vénulas y luego las venas de un calibre cada vez más grande. La presión dentro de estos vasos se va reduciendo de forma progresiva hasta llegar a la aurícula derecha (v. fig. 15-3). Cerca del corazón, el número de venas disminuye, se producen cambios en el espesor y la composición de la pared (v. fig. 15-2), se reduce la superficie transversal total de los canales venosos y aumenta la velocidad de flujo (v. fig. 15-3). Obsérvese que las imágenes de la velocidad de flujo de la sangre y la superficie transversal en cada nivel de la vasculatura son especulares (v. fig. 15-3).

Los datos de un perro de 20 kg (tabla 15-1) indican que entre la aorta y los capilares el número de vasos aumenta aproximadamente unas 3.000 millones de veces, mientras que la superficie transversal total lo hace unas 500 veces. El volumen de sangre en el lecho vascular sistémico es máximo en las venas y vénulas (67%). Sólo el 5% del volumen total de sangre se localiza en los capilares y el 11% en la aorta, arterias y arteriolas. Por el contrario, el volumen de sangre en el lecho vascular pulmonar se distribuye de forma prácticamente igual entre las arterias, los capilares y las venas. La superficie transversal de las venas cavas es mayor que la de la aorta. Por tanto, la velocidad de flujo es más lenta en estos vasos que en la aorta (v. fig. 15-3).

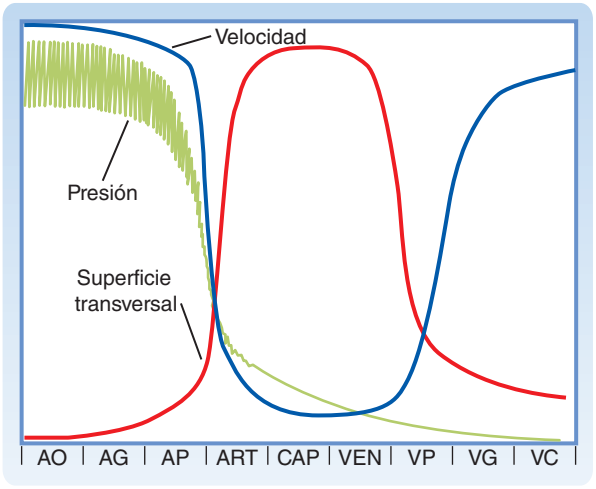
APLICACIÓN CLÍNICA

En un paciente con hipertiroidismo (**enfermedad de Graves**) el metabolismo basal está aumentado y, a menudo, se asocia con vasodilatación arteriolar. Esta reducción de la resistencia arteriolar disminuye el efecto amortiguador sobre la presión arterial pulsátil y se manifiesta como un flujo pulsátil en los capilares, que se puede observar en el lecho ungueal de los enfermos con este trastorno.



● Figura 15-2. Diámetro interno, espesor de la pared y cantidades relativas de los principales componentes de la pared vascular en los diversos vasos que forman el sistema circulatorio. Las superficies transversales de los vasos no están dibujadas a escala por la tremenda variabilidad desde la aorta o las venas cavas a los capilares. (Reproducido de Burton AC. Physiol Rev 34: 619, 1945.)

http://booksmedicos.org



● **Figura 15-3.** Presión fásica, velocidad de flujo y superficie transversal de la circulación sistémica. Las características importantes son la relación inversa entre la velocidad y la superficie transversal, la mayor caída de la presión en las arterias pequeñas y arteriolas, y la máxima superficie transversal con mínima velocidad de flujo en los capilares. AO: aorta; ART: arteriolas; CAP: capilares; AG: arterias de gran calibre; VG: venas de gran calibre; AP: arterias pequeñas; VP: venas pequeñas; VC: venas cavas; VEN: vénulas.

● **Tabla 15-1.**
Dimensiones vasculares en un perro de 20 kg

Vasos	Número	Superficie transversal total (cm^2)	Volumen total de sangre (%)
Sistémicos			
Aorta	1	2,8	
Arterias	de 40 a 110.000	40	11
Arteriolas	$2,8 \times 10^6$	55	
Capilares	$2,7 \times 10^9$	1.357	5
Vénulas	1×10^7	785	
Venas	de 110 a 660.000	631	67
Venas cavas	2	3,1	
Pulmonares			
Arterias y arteriolas	$1\text{-}1,5 \times 10^6$	137	3
Capilares	$2,7 \times 10^9$	1.357	4
Vénulas y venas	2×10^6-4	210	5
Corazón			
Aurículas	2		5
Ventrículos	2		

Datos de Milnor WR. Hemodynamics. Baltimore, Williams and Wilkins, 1982.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. El sistema circulatorio está constituido por una bomba (el corazón), una serie de tubos colectores y distribuidores (vasos sanguíneos) y una extensa red de vasos pequeños (capilares) que permiten un intercambio rápido de sustancias entre los tejidos y la sangre.
2. La presión pulsátil se va amortiguando de forma progresiva gracias a la elasticidad de las paredes arteriales y la resistencia por fricción de las arterias pequeñas y las arteriolas, de forma que el flujo por el lecho capilar se considera no pulsátil. La máxima resistencia al flujo de sangre y la máxima caída de la presión dentro del sistema arterial se produce en las arterias pequeñas y arteriolas.
3. La velocidad de flujo de la sangre es inversamente proporcional a la superficie transversal en cualquier punto del sistema vascular.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Elementos de la función cardíaca

PROPIEDADES ELÉCTRICAS DEL CORAZÓN

Las células del corazón, como las neuronas, son excitables y generan potenciales de acción. Estos potenciales de acción inician la contracción, determinando así la frecuencia cardíaca. Los trastornos de la actividad eléctrica pueden causar graves alteraciones en el ritmo cardíaco que, en ocasiones, resultan mortales.

En esta sección se analizan las propiedades eléctricas de las células cardíacas. Además, se explica la contribución de estas propiedades eléctricas al **electrocardiograma (ECG)**. En una sección posterior, se abordará el inicio de la contracción como consecuencia de la actividad eléctrica de las células cardíacas.

El potencial de acción cardíaco

La figura 16-1 representa los potenciales de acción que se encuentran en distintas células cardíacas. En el corazón se producen dos tipos fundamentales de potenciales de acción, que se muestran en la figura. Uno de estos tipos, el de respuesta rápida, se produce en los miocitos ventriculares y auriculares normales y en las fibras de conducción especializadas (fibras de Purkinje del corazón), y se divide en cinco fases. La fase ascendente rápida del potencial de acción se denomina fase 0. Esta fase de ascenso rápido va seguida de un breve período de repolarización parcial precoz (fase 1) y de una fase de meseta (fase 2), que persiste durante 0,1-0,2 segundos. Después, la membrana se repolariza (fase 3) hasta que se recupera de nuevo el estado de reposo de la polarización (fase 4) (en el punto e). La repolarización final (fase 3) es más lenta que la despolarización (fase 0). El otro tipo de potencial de acción, la respuesta lenta, se observa en el **nódulo sinoauricular (SA)**, que es el marcapasos natural del corazón, y en la región del **nódulo auriculoventricular (AV)**, que es el tejido especializado responsable de conducir el impulso cardíaco desde las aurículas a los ventrículos. Las células de respuesta lenta no muestran la fase de repolarización precoz (fase 1). Otras diferencias en las propiedades eléctricas entre las células de respuesta rápida y lenta son las siguientes. El potencial de membrana en reposo de las células rápidas (fase 4) es considerablemente más negativo que el potencial de las células lentas. Además, la pendiente de la corriente ascendente (fase 0), la amplitud del potencial de acción y el sobredisparo son mayores en las células de respuesta rápida que en las lentas. La amplitud del potencial de acción y la inclinación de la pendiente de la fase ascendente son determinantes importantes de la velocidad de propagación a lo largo de las fibras miocárdicas. En el tejido cardíaco de respuesta lenta, el potencial de acción se propaga más lentamente, y la conducción se puede bloquear con mayor facilidad que en el tejido cardíaco de respuesta rápida. La conducción lenta y la mayor tendencia al bloqueo de la misma aumentan el riesgo de sufrir algunas alteraciones del ritmo (v. la sección sobre la reentrada).

Como se ha comentado, el potencial de acción inicia la contracción del miocito. Las relaciones entre el potencial de acción y la contracción del músculo cardíaco se ilustran en la figura 16-2. La despolarización rápida (fase 0) antecede al desarrollo de la fuerza, y el final de la repolarización coincide aproximadamente con la fuerza máxima. La relajación del músculo se produce sobre todo durante la fase 4 del potencial de acción. La duración de la contracción suele ser paralela a la del potencial de acción.

Las diversas fases del potencial de acción cardíaco se asocian con cambios en la permeabilidad de la membrana celular, especialmente a los iones Na^+, K^+ y Ca^{++}. Los cambios en la permeabilidad de la membrana celular modifican la velocidad de desplazamiento de los iones a través de la misma y, de este modo, modifican el voltaje de la membrana (V_m). Estos cambios de permeabilidad se deben a la apertura y cierre de los canales iónicos específicos de cada ión concreto (v. capítulos 1 y 2).

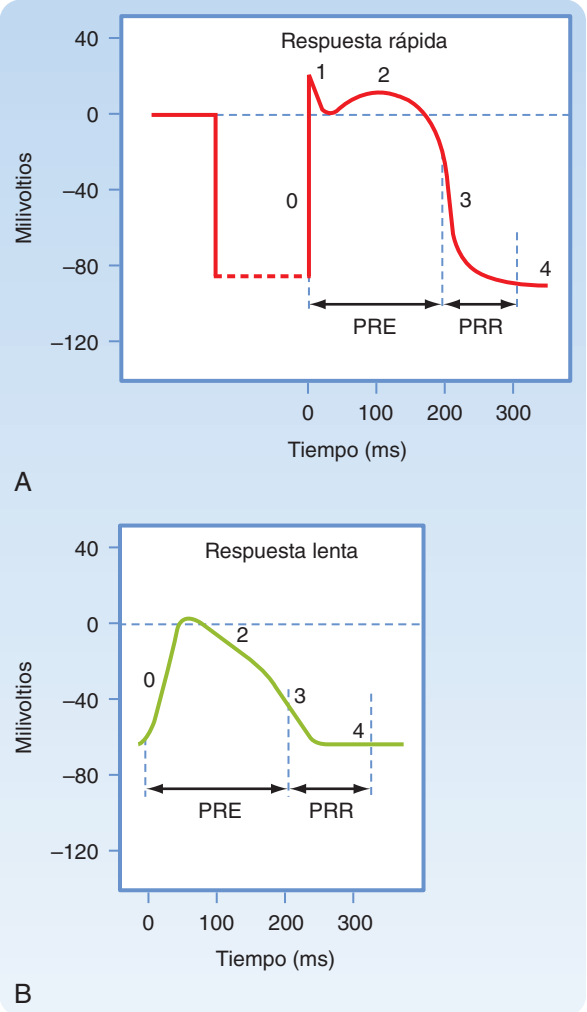
Al igual que sucede con las demás células corporales, la concentración de K^+ dentro de las células musculares cardíacas ($[K^+]_i$) supera a la extracelular ($[K^+]_o$). En el caso del Na^+ y el Ca^{++}, el gradiente de concentración es inverso. En la tabla 16-1 se recoge la estimación de las concentraciones extracelulares e intracelulares de Na^+, K^+ y Ca^{++} y los potenciales de equilibrio de Nernst (v. capítulo 1).

Voltaje de la membrana en reposo

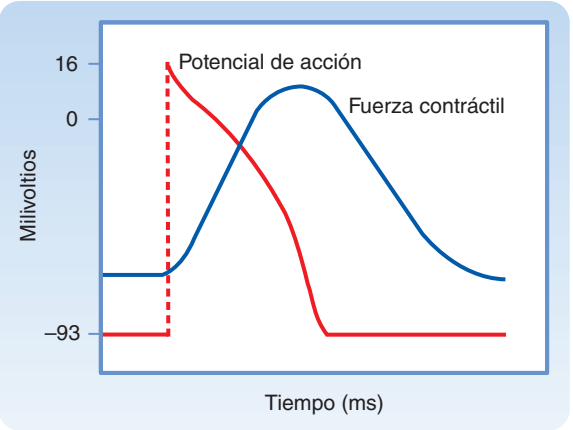
La membrana celular en reposo muestra una permeabilidad relativamente alta para el K^+, mientras que la permeabilidad para el Na^+ y el Ca^{++} es bastante menor. Dado que existe un gradiente químico para el K^+ y V_m, el K^+ tiende a salir de la célula por difusión. Cualquier flujo de K^+ que se produce con el potencial en reposo de la membrana (es decir, durante la fase 4) se produce principalmente a través de unos canales específicos del K^+. En las membranas de las células cardíacas existen varios tipos de canales del K^+. La apertura y el cierre de algunos de estos canales se regulan por V_m, mientras que otros se controlan por señales químicas (p. ej., la concentración de acetilcolina extracelular). El canal del K^+ específico a través del cual pasa el K^+ durante la fase 4 es un canal regulado por el voltaje que conduce la **corriente de entrada de K^+ rectificadora**. Esta corriente se representa como $\mathbf{I_{K1}}$ y se comenta de forma detallada más adelante. De momento, sólo es necesario saber cómo se genera esta corriente.

La dependencia de V_m de la conductancia y las concentraciones intracelulares y extracelulares de Na^+, K^+ y otros iones se describe mediante la **ecuación de la conductancia de cuerda** (v. capítulo 2). En una célula cardíaca en

http://booksmedicos.org



● **Figura 16-1.** Potenciales de acción en las fibras cardíacas de respuesta rápida (**A**) y lenta (**B**). Las fases de los potenciales de acción están marcadas (v. más detalles en el texto). El período refractario eficaz (PRE) y el período refractario relativo (PRR) también están marcados. Obsérvese que, en comparación con las fibras de respuesta rápida, el potencial de reposo de las de respuesta lenta es menos negativo, la fase ascendente (fase 0) del potencial de acción tiene menos pendiente, la amplitud de los potenciales es menor, falta la fase 1 y el PRR llega ampliamente a la fase 4, después de que todas las fibras se hayan repolarizado por completo.



● **Figura 16-2.** Relaciones temporales entre las fuerzas generadas y los cambios en el potencial transmembrana en una delgada tira de músculo ventricular. (Reproducido de Kavaler F et al. Bull NY Acad Med 41:5925, 1965.)

● **Tabla 16-1.**
Concentraciones y equilibrio de iones intracelulares y extracelulares y potenciales de equilibrio en las células musculares cardíacas

Ión	Concentraciones extracelulares (mM)	Concentraciones intracelulares (mM)*	Potencial de equilibrio (mV)
Na^+	145	10	70
K^+	4	135	–94
Ca^{++}	2	10^{-4}	132

*Las concentraciones intracelulares son estimaciones de las concentraciones libres dentro del citoplasma.
Datos de Ten Eick RE et al. Prog Cardiovasc Dis 24:157, 1981.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las respuestas rápidas pueden convertirse en respuestas lentas en determinadas situaciones patológicas. Por ejemplo, en la cardiopatía coronaria, una región del músculo cardíaco queda privada de su irrigación normal. En consecuencia, aumentará la $[K^+]$ en el líquido intersticial que rodea al músculo afectado, porque se pierde K^+ a partir de las células mal perfundidas (o isquémicas). Los potenciales de acción de algunas de estas células se convierten de una respuesta rápida a otra lenta. La conversión de una respuesta rápida a otra lenta por aumento de la $[K^+]$ intersticial se representa en la figura 16-13.

reposo, la conductancia al K^+ (g_K) es unas 100 veces mayor que la conductancia al Na^+ (g_{Na}). Por tanto, V_m se parece al potencial de equilibrio de Nernst para el K^+. En consecuencia, las alteraciones de la $[K^+]$ extracelular pueden modificar de forma significativa V_m, en el sentido de que la hipopotasemia produce una hiperpolarización y la hiperpotasemia una despolarización. Por el contrario, g_{Na} es tan pequeño en la célula en reposo que los cambios de $[Na^+]_o$ no afectan de forma significativa a V_m.

Potenciales de acción de respuesta rápida

Génesis de la fase ascendente (fase 0)

Cualquier estímulo que despolarice de forma brusca V_m hasta un valor crítico (umbral) induce un potencial de acción. Las características de los potenciales de acción de respuesta rápida se exponen en la figura 16-1, *A*. La despolarización rápida (fase 0) se debe de forma casi exclusiva a la entrada de Na^+ al miocito como consecuencia del aumento súbito de g_{Na}. La amplitud del potencial de acción (cambio de potencial durante la fase 0) depende de la $[Na^+]_o$. Cuando ésta $[Na^+]_o$ disminuye, la amplitud del potencial de acción también lo hace, y cuando esta concentración de Na^+ pasa de los 140 mEq/l normales a unos 20 mEq/l, la célula deja de ser excitable.

Cuando el potencial de membrana, Vm, se despolariza súbitamente desde –90 mV a un valor umbral de unos –65 mV, las propiedades de la membrana celular cambian de for-

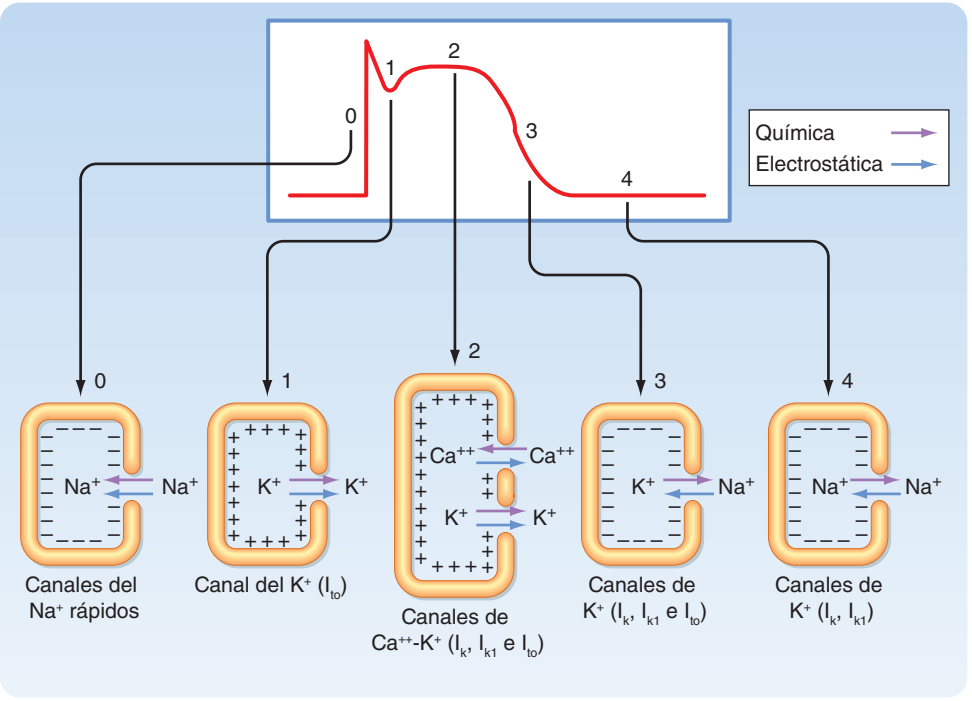
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ma muy importante. Se produce la entrada de Na^+ en el miocito a través de unos **canales del Na^+ específicos activados por el voltaje** rápidos de la membrana. Estos canales pueden bloquearse por la toxina del pez globo tetrodotoxina. Además, muchos fármacos utilizados en el tratamiento de algunas arritmias cardíacas (alteraciones del ritmo) bloquean este tipo de canales rápidos del Na^+.

Los canales del Na^+ se abren o **activan** con mucha rapidez (aproximadamente, en 0,1 ms), lo que determina un brusco incremento de g_{Na}. Sin embargo, tras abrirse, los canales del Na^+ se inactivan (evolución temporal = 1-2 ms) y la g_{Na} se reduce con rapidez (fig. 16-3). Los canales del Na^+ de la membrana permanecen inactivados hasta que la membrana se empieza a repolarizar. Durante la repolarización, el canal cambia a una situación de **cerrado**, a partir de la cual se puede reabrir mediante la despolarización de V_m hasta un umbral. Estas propiedades de los canales del Na^+ son la base del período refractario del potencial de acción. Cuando los canales del Na^+ se encuentran inactivados, no pueden reabrirse y no es posible generar otro potencial de acción. Durante este período se dice que la célula está en **período refractario eficaz**. De este modo, se evita una contracción tetánica mantenida del músculo cardíaco, que retrasaría la relajación ventricular, interfiriendo de este modo con la acción normal de bombeo intermitente del corazón. Cuando la célula se repolariza (fase 3), los canales inactivados empiezan a cambiar al estado cerrado. Durante este período, denominado **período refractario relativo**, es posible generar otro potencial de acción, pero se necesita una despolarización de V_m superior a la normal. Sólo cuando V_m ha recuperado su valor de reposo (fase 4), todos los canales del Na^+ estarán cerrados y podrán ser reactivados por la despolarización normal de V_m.

A NIVEL CELULAR

Las corrientes iónicas a través de canales de membrana aislados pueden medirse con la técnica de la pinza-parche. Los canales individuales se cierran y abren de forma repetida al azar. Este proceso se ilustra en la figura 16-4, que muestra el flujo de corriente a través de canales del Na^+ aislados en una célula miocárdica. A la izquierda de la flecha, el potencial de membrana se pinzó en –85 mV. En el lugar de la flecha se produjo un cambio súbito del potencial hasta –45 mV, que fue el valor mantenido durante el resto del registro. La figura 16-4 indica que nada más hacerse más negativo el potencial de membrana, se abrió un canal del Na^+ tres veces consecutivas, permaneció abierto 2-3 ms cada vez, y se cerró durante unos 4-5 ms entre las aperturas. En situación de abierto, permitió el



● **Figura 16-3.** Principales corrientes y canales iónicos que generan las diversas fases del potencial de acción en la célula cardíaca. **Fase 0:** las fuerzas electrostáticas y químicas favorecen ambas la entrada de Na^+ en la célula a través de unos canales del Na^+ rápidos para generar la fase ascendente. **Fase 1:** las fuerzas electrostáticas y químicas favorecen la salida de K^+ a través de unos canales I_{to} para generar la repolarización parcial precoz. **Fase 2:** durante la fase de meseta, la entrada neta de Ca^{++} a través de los canales del Ca^{++} está equilibrada con la salida de K^+ a través de los canales I_k, I_{k1} e I_{to}. **Fase 3:** predominan las fuerzas químicas que favorecen la salida de K^+ a través de los canales I_k, I_{k1} e I_{to} sobre las fuerzas electrostáticas que favorecen su entrada a través de los mismos canales. **Fase 4:** las fuerzas químicas que facilitan la salida de K^+ por los canales I_k e I_{k1} superan muy ligeramente las fuerzas electrostáticas que favorecen la entrada de K^+ por estos mismos canales.

http://booksmedicos.org

A NIVEL CELULAR (*cont.*)

paso de una corriente de 1,5 pA. Durante la primera y segunda aperturas del canal, se produjo la apertura de otro segundo canal, pero durante períodos de sólo 1 ms. En los breves momentos en que ambos canales estuvieron abiertos de forma simultánea, la corriente total fue de 3 pA. Después de que se cerrara el primer canal por tercera vez, ambos permanecieron cerrados durante una gran parte del registro, aunque la membrana mantuvo un valor constante de –45 mV.

El cambio global de la conductancia iónica de toda la membrana celular en un momento determinado refleja el número de canales abiertos en este momento. Como los canales individuales se abren y cierran al azar, la conductancia global de la membrana refleja la probabilidad estadística de que cada uno de ellos esté abierto o cerrado. Las características temporales del proceso de activación representan la evolución temporal de la creciente probabilidad de que estén abiertos unos canales específicos, pero no las características cinéticas de las compuertas de activación de los canales individuales. Del mismo modo, las características temporales de la inactivación reflejan la evolución temporal de la probabilidad decreciente de que los canales estén abiertos, pero no las características cinéticas de las compuertas de inactivación de los canales individuales.

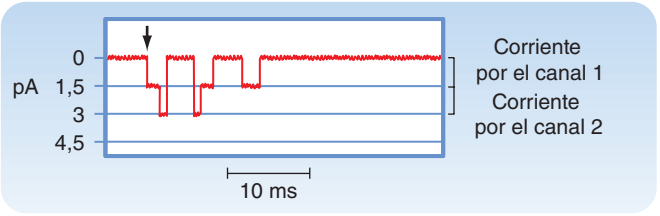


Figura 16-4. Corriente (en picoamperios) a través de dos canales individuales del Na^+ en una célula cardíaca en cultivo, registrada con la técnica de la pinza-parche. El voltaje de membrana se mantuvo en –85 mV y después se cambió de forma súbita a –45 mV en el lugar marcado por la flecha, y se mantuvo con este potencial para el resto del registro. (Reproducido de Cachelin AB et al. J Physiol 340:389, 1983.)

Génesis de la repolarización precoz (fase 1)

En muchas células cardíacas que tienen una meseta prominente, la fase 1 es un período breve y precoz de repolarización limitada. Esta breva repolarización genera una incisura entre el final de la fase ascendente y el comienzo de la meseta (v. figs. 16-1 y 16-3). La repolarización es breve, porque se activa una **corriente de salida transitoria** ($\mathbf{I_{to}}$) principalmente debida al K^+. La activación de los canales del K^+ durante la fase 1 determina una breve salida de K^+ de la célula, porque el interior de la misma tiene carga positiva y la $[K^+]_i$ supera con mucho la $[K^+]_o$ (v. figura 16-3). La célula se repolariza de forma breve y parcial como consecuencia de esta salida transitoria de K^+.

El tamaño de la incisura en la fase 1 varía según la célula cardíaca. Es prominente en los miocitos de las regiones epicárdica y miocárdica media de la pared ventricular izquierda (fig. 16-5) y en las fibras de Purkinje ventriculares. Sin embargo, esta incisura es despreciable en los miocitos de la región miocárdica del ventrículo izquierdo (v. fig. 16-5), dada la menor densidad de canales I_{to} en estas células. La incisura también es menos aparente en presencia de 4-aminopiridina, que bloquea los canales del K^+ responsables de la corriente I_{to}.

Génesis de la meseta (fase 2)

Durante la meseta del potencial de acción, se produce la entrada de Ca^{++} al miocito a través de los canales del calcio (v. más adelante), que se activan e inactivan mucho más lentamente que los canales del Na^+ rápidos. Durante la parte plana de la fase 2 (v. figs. 16-1 y 16-3), este flujo de entrada de Ca^{++} se contraequilibra por la salida de K^+. El potasio sale por canales que conducen principalmente corrientes I_{to}, I_K e I_{K1}. La corriente I_{to} es responsable de la fase 1, como se ha descrito anteriormente, pero no se inactiva por completo hasta terminar la fase 2. Las corrientes I_K e I_{K1} se describen más adelante en este capítulo.

El Ca^{++} entra en la célula a través de unos canales del Ca^{++} regulados por el voltaje, que se activan cuando V_m se va haciendo progresivamente menos negativa durante la fase ascendente del potencial de acción. Se han descrito dos tipos de canales del Ca^{++} (**tipos L** y **T**) en el tejido cardíaco. Algunas de sus características más importantes se recogen en la figura 16-6. Los canales de tipo L se llaman así porque una vez abiertos se inactivan lentamente v. (fig. 16-6, imagen inferior) y consiguen una corriente de calcio de «larga duración». Son el tipo principal de canal del calcio en el corazón, y se activan durante la fase ascendente del potencial de acción cuando V_m llega a –20 mV. Los canales de tipo L se bloquean por los **antagonistas del calcio**, como el verapamilo, amlodipino y diltiazem (fig. 16-7).

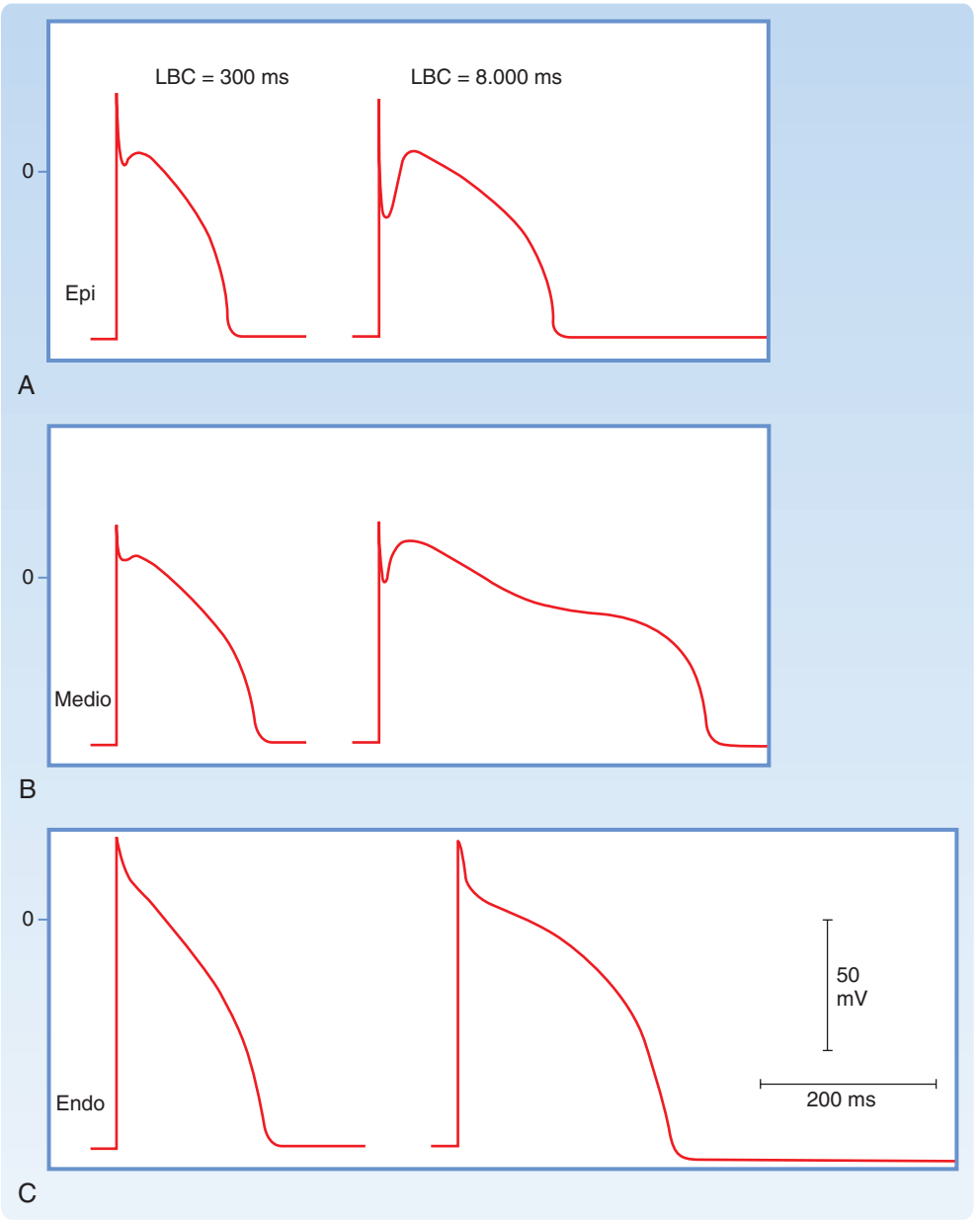
Los canales del Ca^{++} de tipo T (o transitorios) son mucho menos abundantes en el corazón. Se activan con potenciales mucho más negativos (unos –70 mV) que los de tipo L, y se inactivan con mayor rapidez que los canales de tipo L (fig. 16-6, imagen superior).

Dado que los canales de tipo L son los más abundantes, la discusión que sigue se centra en sus propiedades y función. La apertura de los canales del Ca^{++} provoca un incremento de la conductancia al Ca^{++} (g_{Ca}) y una corriente (I_{Ca}) poco después de la fase ascendente del potencial de acción (v. fig. 16-3). Como la $[Ca^{++}]_i$ es mucho menor que la $[Ca^{++}]_o$ (v. tabla 16-1), el aumento de g_{Ca} potencia la entrada de calcio a la célula durante toda la meseta. Esta entrada de calcio está implicada en el acoplamiento entre la excitación y la contracción, como se describirá más adelante (v. también el capítulo 13).

Diversos neurotransmisores y fármacos pueden influir de forma importante sobre g_{Ca}. El neurotransmisor adrenérgico noradrenalina, el agonista del receptor β-adrenérgico isoproterenol y otras catecolaminas fomentan la g_{Ca}, mientras que el neurotransmisor parasimpático acetilcolina reduce la g_{Ca}. La estimulación de g_{Ca} por las catecolaminas es el principal mecanismo mediante el cual estos compuestos potencian la contractilidad del músculo cardíaco.

Durante la fase de meseta del potencial de acción (fase 2), el gradiente de concentración de K^+ a través de la membrana celular es prácticamente el mismo que durante la fase 4. Sin embargo, V_m será ahora positivo. Por tanto, existe un importante gradiente, que facilita la salida de K^+ de la célula (v. fig. 16-3). Si g_K fuera la misma durante la meseta y la fase 4, la salida de K^+ durante la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 16-5.** Potenciales de acción registrados en las regiones epicárdica (**A**), miocárdica media (**B**) y endocárdica (**C**) de la pared libre del ventrículo izquierdo canino. Las preparaciones fueron realizadas para una longitud básica del ciclo (LBC) de 300 y 8.000 ms. (De Liu D-W et al. Circ Res 72:671, 1993.)

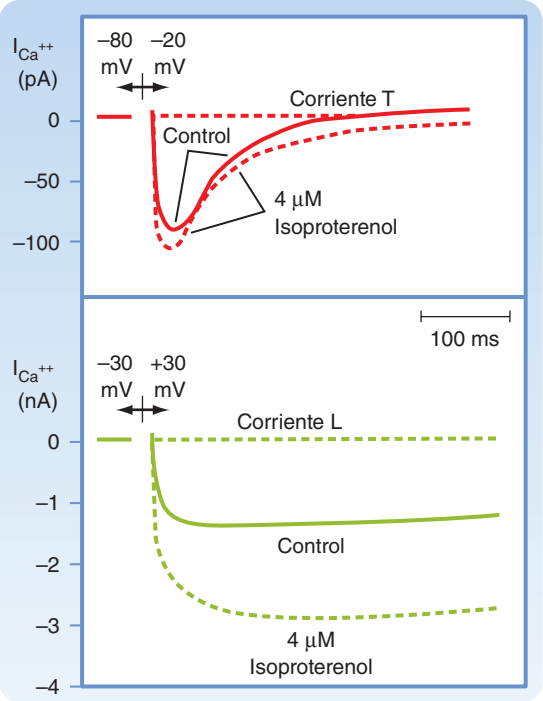
A NIVEL CELULAR

Para fomentar la g_{Ca}, las catecolaminas se unen en primer lugar a los receptores β-adrenérgicos de la membrana de la célula cardíaca. Esta interacción estimula la enzima de membrana adenilato ciclasa, que aumenta la concentración intracelular de AMPc (v. también capítulo 3). Este incremento de la concentración de AMPc activa la proteincinasa dependiente de AMPc, que, a su vez, aumenta la fosforilación de los canales del Ca^{++} de tipo L de la membrana, lo que aumenta la entrada de Ca^{++} a las células (fig. 16-6). Por el contrario, la acetilcolina interacciona con los receptores muscarínicos de la membrana celular para inhibir la adenilil ciclasa y, de este modo, antagoniza la activación de los canales del Ca^{++} y reduce la g_{Ca}.

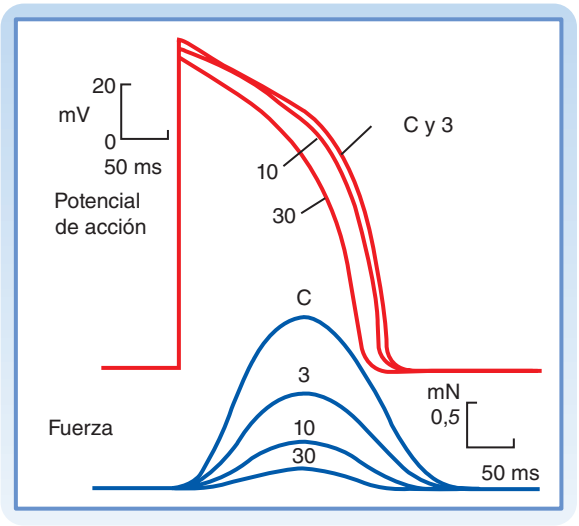
APLICACIÓN CLÍNICA

Los antagonistas del calcio son sustancias que bloquean los canales del Ca^{++}. Entre estos fármacos se encuentran el verapamilo, la amlodipina y el diltiazem. Estos compuestos reducen g_{Ca} y, de este modo, dificultan la entrada de Ca^{++} a las células miocárdicas. Los antagonistas del calcio reducen la duración de la meseta del potencial de acción y disminuyen la potencia de la contracción cardíaca (fig. 16-7). Los antagonistas del calcio también reducen la contracción del músculo liso vascular, por lo que inducen una vasodilatación generalizada. Esta menor resistencia vascular reduce la fuerza (poscarga) que se contrapone a la propulsión de sangre desde los ventrículos hacia el sistema arterial, como se explica en el capítulo 17. Por tanto, los fármacos vasodilatadores, como los antagonistas del calcio, suelen denominarse fármacos reductores de la poscarga.

http://booksmedicos.org

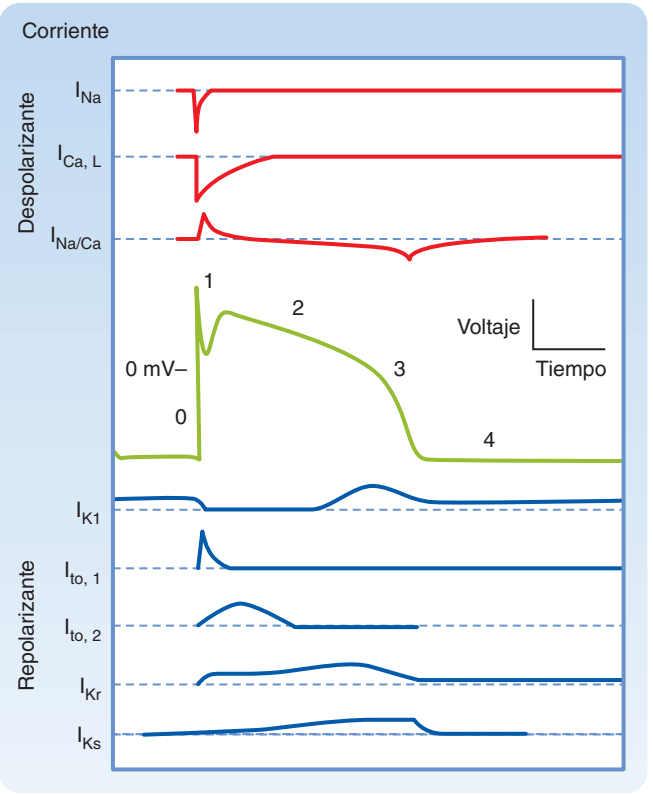


● Figura 16-6. Efectos del isoproterenol sobre las corrientes de Ca^{++} producidas a través de los canales del Ca^{++} de tipos T (**imagen superior**) y L (**imagen inferior**) en los miocitos auriculares. **Imagen superior**: el potencial cambió de –80 a –20 mV; **imagen inferior**: el potencial cambió de –30 mV a +30 mV. (Reproducido de Bean BP. J Gen Physiol 86:1, 1985.)



● Figura 16-7. Efectos del diltiazem, un antagonista de los canales del Ca^{++}, sobre los potenciales de acción (en milivoltios) y las fuerzas contráctiles isométricas (en milinewtons) registradas en un músculo papilar aislado. Los registros fueron dibujados en condiciones control (C) y en presencia de unas concentraciones de diltiazem de 3, 10 y 30 μmol/l. (Reproducido de Hirth C et al. J Mol Cell Cardiol 15:799, 1983.)

fase 2 superaría con mucho la entrada de Ca^{++} y no sería posible conseguir una meseta mantenida. Sin embargo, cuando V_m se aproxima y alcanza valores positivos cerca del pico de la fase ascendente del potencial de acción, se



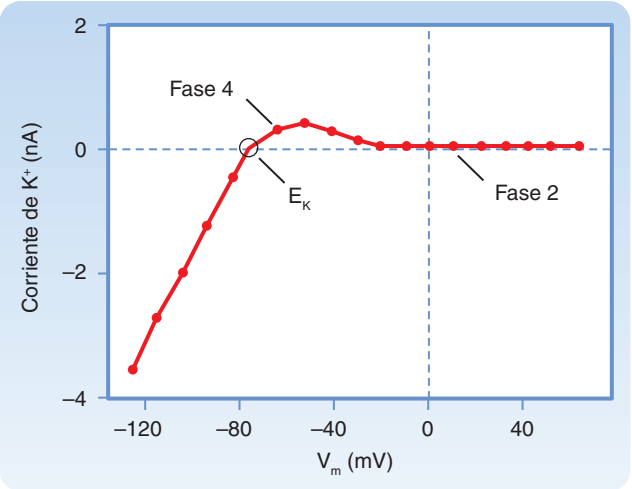
● Figura 16-8. Cambios en las corrientes iónicas despolarizantes (**imágenes superiores**) y repolarizantes durante las diversas fases del potencial de acción en una célula ventricular cardíaca de respuesta rápida. Las corrientes de entrada incluyen las corrientes de Ca^{++} de tipo L y rápida de Na^+. Las corrientes de salida corresponden a las I_{k1}, I_{to} y las corrientes rectificadoras tardías rápidas (I_{Kr}) y lenta (I_{Ks}). (Reproducido de Tomaselli G, Marbán E. Cardiovasc Res 42:270, 1999.)

produce una reducción súbita de g_K (fig. 16-8). Esta disminución de la corriente de potasio con reducción de g_K evita una pérdida excesiva de K^+ de la célula durante la fase de meseta.

Esta reducción de g_K para valores negativos bajos o positivos de V_m se denomina **rectificación de entrada**. Esta rectificación de entrada es una característica de varias corrientes de K^+, incluida la corriente I_{K1} (fig. 16-9). En estos canales se produce el flujo de una gran corriente de K^+ con valores de V_m negativos (es decir, g_K es alta). Sin embargo, cuando V_m está cerca de 0 mV o se vuelve positiva, como sucede en la fase de meseta (fase 2), se produce una corriente de K^+ pequeña o nula (es decir, g_K es baja). Por tanto, la notable g_K que predomina durante la fase 4 del potencial de acción cardíaco (v. fig. 16-8) se debe principalmente a los canales I_{K1}, pero la corriente por estos canales se reduce de forma considerable durante la meseta (v. fig. 16-9).

Otros canales del K^+ intervienen durante la fase 2 del potencial de acción. Éstos se denominan **canales rectificadores tardíos (I_K)**. Estos canales del K^+ se cierran durante la fase 4 y se activan muy lentamente por potenciales que prevalecen al final de la fase 0. Por tanto, la activación de estos canales tiende a incrementar g_K de forma muy gradual durante la fase 3. Estos canales intervienen de forma menor durante la fase 2, pero contribu-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 16-9. Corriente de entrada de K^+ rectificada registrada en un miocito ventricular cuando se cambió el potencial desde un potencial mantenido en –80 mV a diversos potenciales de prueba. Los valores positivos en el eje vertical reflejan corrientes de salida, y los valores negativos, corrientes de entrada. La coordenada V_m del punto (*círculo hueco*) en el que la curva se cruza con el eje de las X es el potencial inverso, que indica el potencial de equilibrio de Nernst (E_k), momento en el que las fuerzas químicas y electrostáticas son iguales. (Reproducido de Giles WR, Imaizumi Y. J Physiol [Lond] 405:123, 1988.)

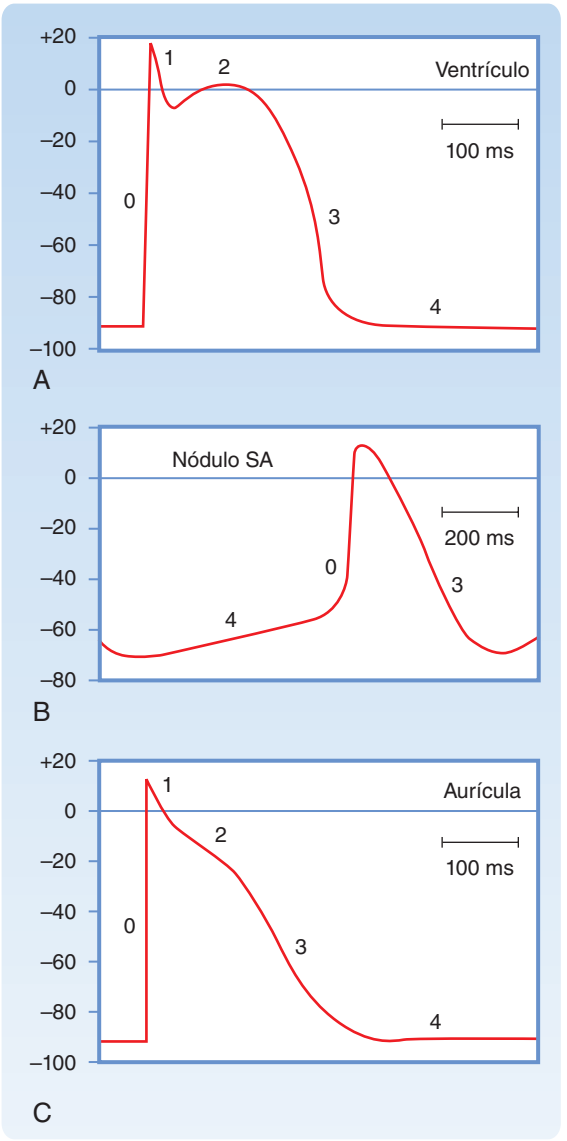
yen al proceso de repolarización final (fase 3), como se describe más adelante. Existen dos tipos de canales I_K según su velocidad de activación. El canal activador más lento se llama canal $\mathbf{I_{Ks}}$, mientras que el que se activa más rápido se llama canal $\mathbf{I_{Kr}}$ (v. fig. 16-8). La duración del potencial de acción en los miocitos de distintas regiones del miocardio ventricular está determinada en parte por las distribuciones relativas de estos canales I_{Kr} e I_{Ks}.

La meseta del potencial de acción persiste siempre que el flujo de salida de carga correspondiente principalmente a K^+ se contrarreste con una entrada de cargas, que corresponde principalmente al Ca^{++}. Los efectos de alterar este equilibrio se demuestran por la acción del calcio antagonista diltiazem sobre un preparado de músculo papilar aislado (v. fig. 16-7). Al aumentar las concentraciones de diltiazem, el voltaje de la meseta se va haciendo progresivamente menos positivo, y la duración de la meseta se reduce. Por el contrario, la administración de determinados antagonistas de los canales del K^+ condiciona una prolongación notable de esta meseta.

Génesis de la repolarización final (fase 3)

El proceso de repolarización final (fase 3) se inicia al terminar la fase 2, cuando la salida de K^+ de la célula cardíaca empieza a superar la entrada de Ca^{++}. Como se ha comentado, por lo menos tres corrientes de salida de K (I_{to}, I_K e I_{K1}) contribuyen a la repolarización final (fase 3) de la célula cardíaca (v. figs. 16-3 y 16-8).

La corriente de salida transitoria (I_{to}) y las corrientes rectificadoras tardías (I_{Kr} e I_{Ks}) ayudan a iniciar la repolarización. Por tanto, estas corrientes son importantes determinantes de la duración de la meseta. Por ejemplo, la duración de la misma es notablemente menor en los miocitos auriculares que en los ventriculares (fig. 16-10), porque la magnitud de I_{to} durante la meseta es mayor en



● Figura 16-10. Potenciales de acción característicos (en milivoltios) registrados en células del ventrículo (**A**), del nódulo sinoauricular (**B**) y de la aurícula (**C**). Obsérvese que la calibración temporal en **B** es distinta a la de **A** y **C**. (De Hoffman BF, Cranefield PF. Electrophysiology of the Heart, Nueva York, McGraw-Hill, 1960.)

los primeros. Como se ha comentado, la duración del potencial de acción en los miocitos ventriculares varía notablemente según la localización de los mismos dentro de las paredes ventriculares (v. fig. 16-5). Las corrientes I_{to} y rectificadora tardía (I_K) explican principalmente estas diferencias. En los miocitos endocárdicos en los que la duración del potencial de acción es menor, la magnitud de I_K es máxima. Lo contrario sucede en los miocitos del tercio medio del miocardio. La magnitud de I_K y la duración del potencial de acción son intermedios en los miocitos del epicardio.

La corriente de entrada rectificadora de K^+ I_{K1} no participa en el inicio de la repolarización porque la conductancia de estos canales es muy pequeña en el rango de valores de V_m que prevalecen durante la meseta. Sin embargo, los canales I_{K1} contribuyen de forma notable a la

http://booksmedicos.org

velocidad de repolarización cuando se ha iniciado la fase 3. Conforme V_m se va haciendo cada vez más negativa durante la fase 3, la conductancia de los canales que producen la corriente I_{K1} aumenta de forma progresiva y esto acelera la repolarización (v. fig. 16-3).

Recuperación de las concentraciones iónicas (fase 4)

La entrada constante y rápida de Na^+ a la célula durante la fase 0, y más lenta durante todo el ciclo cardíaco, despolarizaría de forma gradual el voltaje de membrana en reposo si no fuera por la **ATPasa Na^+-K^+**, presente en la membrana celular (v. el capítulo 1). De modo similar, la mayor parte del exceso de iones Ca^{++} que entran en la célula, principalmente durante la fase 2, se eliminan sobre todo a través de un sistema de transporte inverso $3Na^+$-$1Ca^{++}$, que intercambia tres iones de Na^+ por uno de Ca^{++}. Sin embargo, algunos de los iones de Ca^{++} se eliminan por la bomba de Ca^{++} dependiente de ATP.

Potenciales de acción de respuesta lenta

Como se ha descrito anteriormente, los potenciales de acción de respuesta rápida (v. fig. 16-1, *A*) tienen cuatro componentes principales: una fase ascendente (fase 0), una repolarización parcial precoz (fase 1), una meseta (fase 2) y una repolarización final (fase 3). Sin embargo, en el potencial de acción de respuesta lenta (v. fig. 16-1, *B*) la pendiente de la fase ascendente es mucho menor, no se reconoce la fase de repolarización precoz, y la meseta es más corta y menos plana. Además, el paso de la meseta a la fase de repolarización final es menos definido.

El bloqueo de los canales rápidos del Na^+ con tetrodotoxina en una fibra de respuesta rápida puede generar respuestas lentas en condiciones apropiadas. El potencial de acción de la fibra de Purkinje que se muestra en la figura 16-11 refleja con claridad dos tipos de respuesta. En el registro control (A), el típico potencial de acción de respuesta rápida, presenta una prominente incisura por la corriente I_{to} que separa la fase ascendente de la meseta. En los potenciales de acción B a E la administración de cantidades cada vez más altas de tetrodotoxina determina un bloqueo gradual de los canales rápidos del Na^+. La fase ascendente y la incisura son cada vez menos prominentes en los potenciales de acción B a D. En el E, la incisura ha desaparecido por completo y la fase ascendente es muy gradual: este potencial de acción recuerda el de respuesta lenta típico.

Algunas células cardíacas, sobre todo las de los nódulos SA y AV, muestran potenciales de acción de respuesta lenta. En estas células, la despolarización se consigue sobre todo por el flujo de entrada de Ca^{++} a través de los canales del Ca^{++} de tipo L en lugar de por la entrada de Na^+ a través de los canales rápidos del Na^+. La repolarización en estas fibras se debe a la inactivación de los canales del Ca^{++} y el aumento de la conductancia al K^+ a través de los canales I_{K1} e I_K (v. fig. 16-3).

CONDUCCIÓN EN LAS FIBRAS CARDÍACAS

El potencial de acción que circula por las fibras musculares cardíacas se propaga mediante corrientes de circuito locales, del mismo modo que sucede en los nervios y las fibras musculares esqueléticas (v. capítulo 5). Cuando la onda de despolarización alcanza el extremo de la célula, el impulso se conduce a las células adyacentes a través de uniones en hendidura (v. capítulo 2). Los impulsos circulan con mayor facilidad a lo largo de la longitud de la célula (isotrópico) que de una célula a otra en sentido lateral (anisotrópico), dado que las uniones en hendidura se localizan principalmente en los extremos celulares. Estos canales son bastante poco selectivos en la permeabilidad iónica, y muestran una baja resistencia eléctrica, lo que permite que la corriente iónica pase de una célula a otra. La resistencia eléctrica de las uniones en hendidura se parece a la citoplasmática. El flujo de cargas de una célula a la siguiente sigue los principios de las corrientes en los circuitos locales, y permite así la propagación intercelular del impulso.

Conducción de la respuesta rápida

Las características de la conducción son distintas en las fibras de respuesta lenta o rápida. En las rápidas, los canales rápidos del Na^+ se activan cuando el potencial transmembrana de una región de la fibra experimenta un cambio súbito desde un valor de reposo de unos –90 mV hasta llegar a un umbral de –65 mV. La corriente de entrada de Na^+ produce entonces una rápida despolarización de la célula en este lugar. Posteriormente, esta parte de la fibra se convierte en parte de la zona despolarizada, y el límite se va desplazando en consecuencia. En el nuevo límite, vuelve a iniciarse el proceso, que se repite una y otra vez, por lo que el margen se va desplazando de forma continua por la fibra a modo de onda de despolarización (fig. 16-12).

La velocidad de conducción a lo largo de la fibra varía de forma directa en función de la amplitud del potencial de acción y la velocidad de cambio de potencial (dV_m/dt) durante la fase 0. La amplitud del potencial de acción equivale a la diferencia de potencial entre las regiones total-

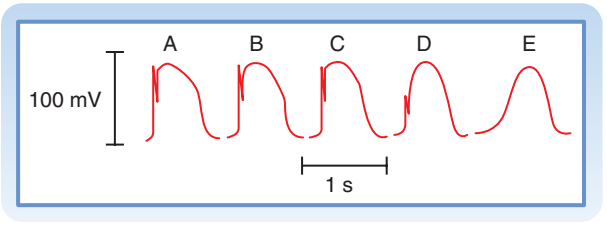


Figura 16-11. Efecto de la tetrodotoxina, que bloquea los canales rápidos del Na^+, sobre los potenciales de acción registrados en una fibra de Purkinje. La concentración de tetrodotoxina era de 0 M en A, 3×10^{-8} M en B, 3×10^{-7} M en C y 3×10^{-6} M en D y E; E se registró más tarde que D. (Reproducido de Carmeliet E, Vereecke J. Pflügers Arch 313:300, 1969.)

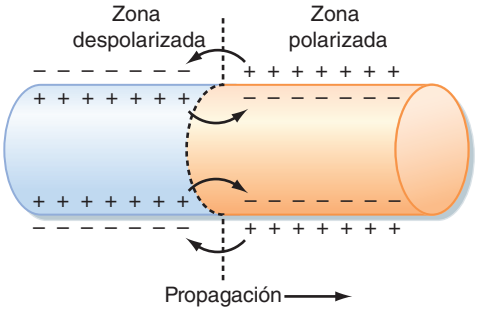


Figura 16-12. Papel de las corrientes locales en la propagación de una onda de excitación por la fibra cardíaca.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

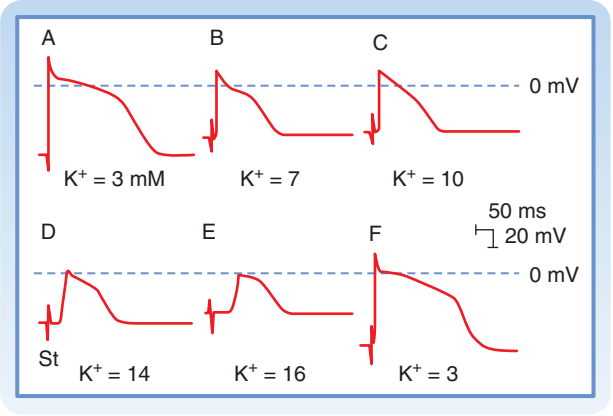
mente despolarizadas y las totalmente polarizadas del interior celular. La magnitud de la corriente local es proporcional a esta diferencia de potencial (v. capítulo 5). Como estas corrientes locales desplazan el potencial de la zona en reposo hacia un valor umbral, son estímulos locales que despolarizan la porción en reposo adyacente de la fibra hasta su potencial umbral. Cuanto mayor sea la diferencia de potencial entre las regiones despolarizadas y polarizadas (es decir, cuanto mayor sea la amplitud del potencial de acción), más eficaces resultarán los estímulos locales para despolarizar las regiones adyacentes de la membrana, y más veloz será la propagación de la onda de despolarización por la fibra.

La velocidad del cambio de potencial durante la fase 0 es un importante factor determinante de la velocidad de conducción. Si la parte activa de la fibra se despolariza de forma gradual, las corrientes locales entre la región en reposo y la región despolarizada vecina serán pequeñas. La región en reposo adyacente a la región activa se despolariza de forma gradual y, en consecuencia, se necesita más tiempo para que cada sección nueva de la fibra alcance el umbral. Esto permite la inactivación de algunos canales del Na^+.

El potencial de reposo de la membrana es otro importante factor determinante de la velocidad de conducción. Los cambios en el potencial de reposo de la membrana determinan tanto la amplitud del potencial de acción como la pendiente de la fase ascendente, lo que a su vez modifica la velocidad de conducción (fig. 16-13). La despolarización de V_m condiciona la inactivación de los canales rápidos del Na^+, lo que a su vez reduce la amplitud del potencial de acción y la pendiente de la fase ascendente y, en consecuencia, la velocidad de conducción se vuelve más lenta. Además de los cambios en la $[K^+]_o$, una excitación prematura de una célula que todavía no está totalmente repolarizada también determina una reducción de la velocidad de conducción, que refleja que la V_m está despolarizada, que más canales rápidos del Na^+ están inactivos y que sólo se dispone de una parte de los mismos para conducir la corriente de entrada de Na^+ durante la fase 0.

Conducción de la respuesta lenta

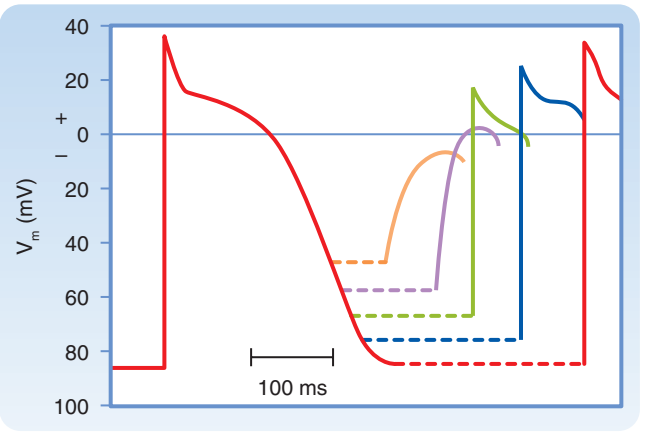
Los circuitos locales (v. fig. 16-12) también propagan la respuesta lenta, cuyas características de conducción son



● **Figura 16-13.** Efecto de los cambios de $[K^+]_o$ sobre los potenciales de acción transmembrana registrados en una fibra de Purkinje. El artefacto por estímulo (St) aparece como una espiga bifásica a la izquierda de la parte ascendente del potencial de acción. Las líneas horizontales cerca de los picos de los potenciales de acción marcan 0 mV. Cuando la $[K^+]_o$ es de 3 mM (A y F), V_m en reposo medirá –82 mV y la pendiente de la fase 0 será muy inclinada. Al final de la fase 0 se llega a un valor de 30 mV de sobredisparo. Por tanto, la amplitud del potencial de acción será de 112 mV. La distancia desde el artefacto por estímulo hasta el comienzo de la fase 0 es inversamente proporcional a la velocidad de conducción. Cuando se aumenta de forma gradual la $[K^+]_o$ hasta 16 mM (B-E), el V_m de reposo se va haciendo progresivamente menos negativo. Al mismo tiempo, se reducen las amplitudes y duraciones de los potenciales de acción y la pendiente de las curvas ascendentes. En consecuencia, la velocidad de conducción disminuye de forma progresiva. Cuando la $[K^+]_o$ es de 14 y 16 mM (D y E), V_m en reposo alcanza un valor suficiente para inactivar todos los canales del Na^+ rápidos y dejar los característicos potenciales de acción de respuesta lenta. (De Myerburg RJ, Lazzara R. En Fisch E [ed.]: Complex Electrocardiography. Filadelfia, FA Davis, 1973.)

APLICACIÓN CLÍNICA

La mayoría de los cambios inducidos de forma experimental en el potencial transmembrana que se muestran en la figura 16-13 también se producen en los tejidos cardíacos de pacientes con arteriopatía coronaria. Cuando disminuye el flujo de sangre a una región del miocardio, el aporte de oxígeno y sustratos metabólicos a los tejidos isquémicos resulta insuficiente. La ATPasa Na^+-K^+ de la membrana de los miocitos cardíacos necesita una energía metabólica abundante para mantener los intercambios normales a través de la membrana de Na^+ y K^+. Cuando el flujo de sangre resulta inadecuado, la actividad de la ATPasa Na^+-K^+ se altera y los miocitos isquémicos ganan un exceso de Na^+ y dejan escapar K^+ hacia el espacio intersticial circundante. En consecuencia, la $[K^+]_o$ en el líquido extracelular que rodea a los miocitos isquémicos estará elevada. Por tanto, los miocitos resultan afectados por la elevación de la $[K^+]_o$ de la misma forma que se muestra en la figura 16-13. Estos cambios de la $[K^+]_o$ pueden alterar de forma crítica el ritmo cardíaco y la conducción.



● **Figura 16-14.** Cambios en la amplitud y pendiente de la fase ascendente de los potenciales de acción cuando éstos se inician en distintos momentos del período refractario relativo correspondiente a la excitación previa. (Reproducido de Rosen MR et al. Am Heart J 88:380, 1974.)

http://booksmedicos.org

distintas a nivel cuantitativo de las que se observan en las respuestas rápidas. El potencial umbral es de unos –40 mV para la respuesta lenta, y la conducción es mucho más lenta que en la respuesta rápida. Las velocidades de conducción de la respuesta lenta en los nódulos SA y AV son de unos 0,02-0,1 m/s. La velocidad de conducción de respuesta rápida es de 0,3-1 m/s en las células miocárdicas, y de 1-4 m/s en las fibras especializadas de conducción (fibras de Purkinje) de los ventrículos. Las respuestas lentas se bloquean con mayor facilidad que las rápidas, de forma que la conducción se interrumpe antes de que el impulso alcance el extremo de la fibra miocárdica. Además, las fibras de respuesta rápida pueden responder a frecuencias de repetición mucho mayores que las fibras lentas.

EXCITABILIDAD CARDÍACA

Dado el rápido desarrollo de marcapasos artificiales y otros dispositivos eléctricos para corregir las alteraciones del ritmo cardíaco, es fundamental un conocimiento detallado de la excitabilidad cardíaca. Las características de excitabilidad de las distintas clases de células cardíacas muestran notables diferencias, según que los potenciales de acción sean de respuesta lenta o rápida.

Respuesta rápida

Cuando se inicia la respuesta rápida, la célula despolarizada ya no se puede excitar hasta que se repolarice de forma parcial (v. fig. 16-1, *A*). El intervalo que transcurre desde que se inicia el potencial de acción hasta que la fibra puede conducir otro potencial de acción se denomina período refractario eficaz. En la respuesta rápida, este período va desde el principio de la fase 0 hasta un punto en la fase 3 en el que la repolarización alcanza unos –50 mV (fase 3 de la fig. 16-1, *A*). Para este valor de la velocidad, muchos de los canales rápidos del Na^+ han pasado del estado inactivado al estado cerrado. Sin embargo, la fibra cardíaca no es totalmente excitable hasta que se repolariza por completo. Antes de la repolarización completa (es decir, durante el período refractario relativo), sólo será posible inducir un potencial de acción cuando el estímulo sea más potente que el que generaría un potencial durante la fase 4.

Cuando se induce una respuesta rápida durante el período refractario relativo de una excitación previa, sus características varían según el potencial de membrana existente en el momento de la estimulación (fig. 16-14). Cuanto más tarde dentro del período refractario se produce la estimulación de la fibra, mayor será el incremento de la amplitud de la respuesta y de la pendiente de la fase ascendente, porque el número de canales rápidos del Na^+ recuperados de la inactivación previa aumenta al progresar la repolarización. En consecuencia, la velocidad de propagación también será tanto mayor cuanto más tarde se estimule la fibra dentro del período refractario relativo. Cuando la fibra está repolarizada por completo, la respuesta será constante, independientemente del momento de la fase 4 en el que se aplique el estímulo.

Respuesta lenta

En las fibras de respuesta lenta el período refractario relativo suele extenderse mucho más allá de la fase 3 (v. figura 16-1, *B*). Incluso cuando la célula está totalmente repolarizada, puede resultar difícil provocar una respuesta propagada durante algún tiempo. Esta característica de las fibras de respuesta lenta se denomina refractariedad postrepolarización.

Los potenciales de acción que se inducen en la fase precoz del período refractario relativo son pequeños, y su fase ascendente no tiene mucha pendiente (fig. 16-15). Las amplitudes y las pendientes de la fase ascendente mejoran de forma progresiva cuanto más tarde se inducen los potenciales de acción dentro del período refractario relativo. La recuperación de la excitabilidad total es mucho más lenta que en la respuesta rápida. Los impulsos que llegan en la primera fase del período refractario relativo tienen una conducción mucho más lenta que los que aparecen más tarde en este período. Los prolongados períodos refractarios también ocasionan bloqueos de la conducción. Aunque se repitan las respuestas lentas a baja frecuencia, la fibra es sólo capaz de conducir un porcentaje pequeño de estos impulsos; por ejemplo, en algunas circunstancias sólo se pueden propagar impulsos alternantes (v. más adelante).

APLICACIÓN CLÍNICA

En un paciente que sufre despolarizaciones prematuras ocasionales (fig. 16-32), el momento de aparición de estos latidos prematuros puede determinar consecuencias clínicas. Si se produce al final del período refractario relativo de la despolarización precedente o tras la repolarización completa, posiblemente esta despolarización prematura no tenga consecuencias. Sin embargo, si estas despolarizaciones prematuras se originan al principio del período refractario relativo de los ventrículos, la conducción de este impulso prematuro desde su lugar de origen será lenta, y es más probable que se produzca una reentrada. Si esta reentrada es irregular (p. ej., si se produce una fibrilación ventricular), el corazón será incapaz de bombear de forma eficaz y puede producirse la muerte.

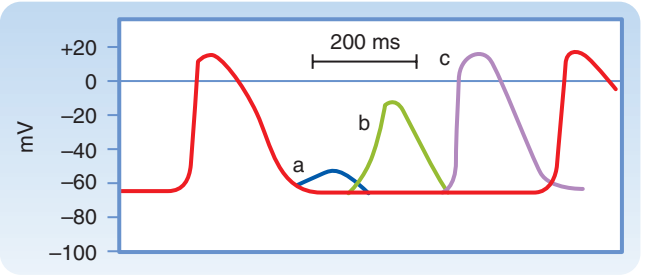
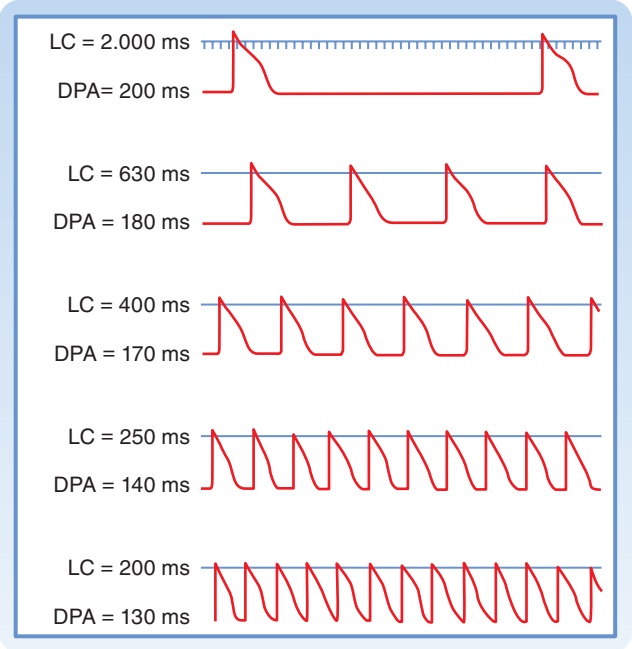


Figura 16-15. Efectos de la excitación en diversos momentos tras el inicio de un potencial de acción en una fibra de respuesta lenta. En esta fibra, la excitación muy al final de la fase 3 (o a principios de la fase 4) induce una respuesta pequeña no propagada (local) (a). Cuando se produce más tarde dentro de la fase 4, puede conseguirse una respuesta propagada (b), pero de pequeña amplitud y poca pendiente en la fase ascendente; esta respuesta se conduce muy lentamente. Cuando todavía se produce más tarde dentro de la fase 4, se recupera la excitabilidad completa, y la respuesta (c) muestra características normales. (Modificado de Singer DH et al. Prog Cardiovasc Dis 24:97, 1981.)

EFECTOS DE LA DURACIÓN DEL CICLO

La duración del ciclo es el tiempo que transcurre entre potenciales de acción sucesivos. Los cambios en esta

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



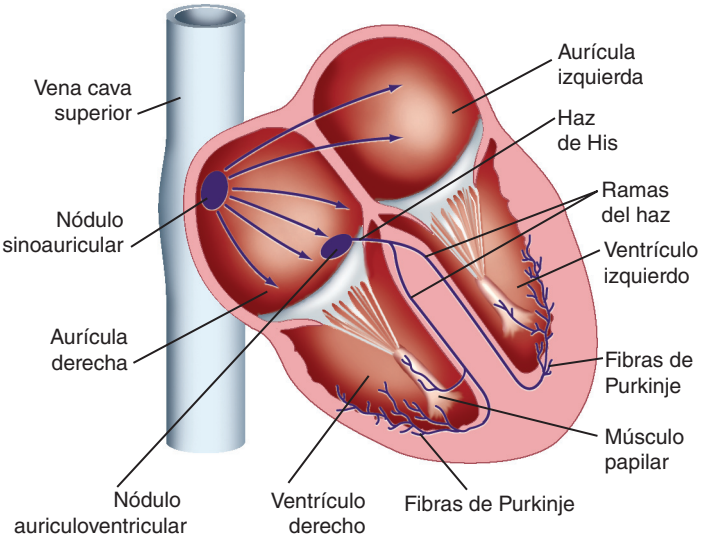
● **Figura 16-16.** Efecto de los cambios en la longitud del ciclo (LC) sobre la duración del potencial de acción (DPA) en las fibras de Purkinje. (Modificado de Singer D, Ten Eick RE. Am J Cardiol 28:381, 1971.)

duración modifican la duración del potencial de acción en las células cardíacas (fig. 16-16; v. también fig. 16-5) y también cambian sus períodos refractarios. En consecuencia, los cambios de la duración del ciclo también son factores importantes para el inicio o terminación de algunas arritmias (ritmos cardíacos irregulares).

Los cambios en la duración del potencial de acción conseguidos mediante reducciones escalonadas de la duración del ciclo desde 2.000 a 200 ms para una fibra de Purkinje se muestran en la figura 16-16. Conforme va disminuyendo la duración del ciclo, también lo hace la duración del potencial de acción. Esta correlación directa entre la duración del potencial de acción y la duración del ciclo está mediada por cambios en g_K, que implican por lo menos a dos tipos de canales del K^+, en concreto los que conducen las corrientes de K^+ rectificadoras tardías I_{Kr} e I_{Ks} y los que se encargan de las corrientes transitorias de salida de K^+, I_{to}.

La corriente I_K se activa con valores de V_m cercanos a 0, pero la corriente se activa lentamente, sigue activada durante varios cientos de milisegundos y se inactiva también de forma lenta. Por tanto, cuando se reduce la duración del ciclo básico, cada potencial de acción tiende a aparecer antes durante el período de inactivación de la corriente I_K iniciada por el potencial de acción previo. Por tanto, cuanto más corta sea la duración del ciclo básico, mayor será la corriente de salida de K^+ durante la fase 2, y más corta la duración del potencial de acción.

La corriente I_{to} también influye sobre la relación entre la duración del ciclo y del potencial de acción. La corriente I_{to} se activa también con un potencial próximo a 0, y su magnitud varía de forma inversa según la duración del ciclo cardíaco. Por tanto, cuando la duración del ciclo disminuye, el aumento de la corriente de salida de K^+ acorta la fase de meseta.



● **Figura 16-17.** El sistema de conducción del corazón.

EXCITACIÓN NATURAL DEL CORAZÓN Y ELECTROCARDIOGRAMA

La excitación del corazón suele producirse de forma ordenada, lo que permite un bombeo eficaz de la sangre. Esta excitación ordenada se produce por el sistema de conducción cardíaco (fig. 16-17). El nódulo SA es el marcapasos del corazón, e inicia la diseminación de los potenciales de acción por las aurículas. Esta diseminación de la excitación llega al nódulo AV, en el que la conducción se retrasa, de forma que se produce la contracción auricular y los ventrículos se pueden llenar bien. La excitación pasa después con rapidez a los ventrículos a través de las fibras de Purkinje, de modo que los miocitos ventriculares se contraen de forma coordinada. A continuación se describen las propiedades de cada componente del sistema de conducción del corazón.

El sistema nervioso autónomo controla diversos aspectos de la función cardíaca, como la frecuencia cardíaca y la potencia de la contracción. Sin embargo, para la función cardíaca no es necesario que la inervación esté intacta. De hecho, un paciente trasplantado del corazón, cuyo nuevo corazón está totalmente denervado, puede adaptarse bien a situaciones de estrés. La capacidad del corazón trasplantado denervado de adaptarse a las condiciones cambiantes se debe a ciertas propiedades del tejido cardíaco, sobre todo a su automatismo.

Las propiedades de **automatismo** (capacidad de iniciar su propio latido) y **ritmicidad** (regularidad de la actividad marcapasos) permite que el corazón perfundido pueda latir aunque se separe por completo del cuerpo. El latido cardíaco de los vertebrados tiene un origen miógeno. Si la vasculatura coronaria de un corazón resecado se perfunde de forma artificial con sangre o con una solución de electrólitos oxigenada, las contracciones cardíacas rítmicas pueden persistir durante muchas horas. Por lo menos algunas células de las aurículas y de los ventrículos pueden iniciar latidos; estas células se localizan principalmente en los tejidos nodulares o en las fibras de conducción especializadas del corazón.

http://booksmedicos.org

Nódulo sinoauricular

Como se ha comentado anteriormente, la región del corazón de los mamíferos que suele iniciar los impulsos a una frecuencia mayor es el nódulo SA, que es el principal marcapasos del corazón. Un mapeo detallado de los potenciales eléctricos en la superficie de la aurícula derecha revela que 2-3 sitios de automatismo, localizados a 1 o 2 cm del propio nódulo SA, se comportan junto con el propio nódulo SA como un complejo marcapasos auricular. En ocasiones, estos focos inician impulsos de forma simultánea, pero en otras el lugar de excitación más temprana se desplaza de un sitio a otro según algunas características, como el nivel de actividad neurológica autónoma.

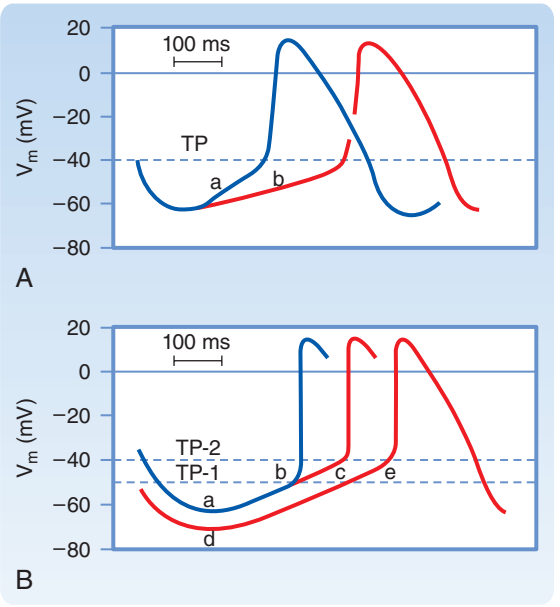
En los seres humanos, el nódulo SA mide unos 8 mm de longitud y 2 mm de grosor, y se localiza en la zona posterior, en un surco situado en la unión entre la vena cava superior y la aurícula derecha. La arteria del nódulo sinusal circula de forma longitudinal a través del centro del nódulo. En el nódulo SA se reconocen dos tipos fundamentales de células: *a*) las células pequeñas, redondas, con pocas organelas y miofibrillas, y *b*) las células elongadas y delgadas, de aspecto intermedio entre los miocitos auriculares redondeados y los «normales». Posiblemente, las células redondas sean los marcapasos, y las elongadas delgadas sean las responsables de la conducción de los impulsos dentro del nódulo y hacia los límites del mismo.

La figura 16-10, *B* muestra un potencial de acción transmembrana característico de una célula del nódulo SA. Cuando se compara con el potencial transmembrana registrado en una célula miocárdica ventricular (figura 16-10, *A*), se observa que el potencial de acción en reposo de la célula del nódulo SA suele ser menos negativo, la fase ascendente del potencial de acción (fase 0) tiene una pendiente menos acusada, la meseta no se mantiene y la repolarización es más gradual (fase 3). Éstas son las características de la respuesta lenta. Como sucede en las células que muestran este tipo de respuesta lenta, la tetrodotoxina (que bloquea la corriente de Na^+ rápida) no influye sobre los potenciales de acción del nódulo SA, porque la fase ascendente de los mismos no se debe a la corriente de entrada de Na^+ por los canales rápidos.

El potencial transmembrana durante la fase 4 es mucho menos negativo en las células automáticas del nódulo SA (y AV) que en los miocitos auriculares o ventriculares, porque las células nodulares no tienen canales del K^+ de tipo I_{K1} (rectificadores de entrada). Por tanto, la relación entre g_K y g_{Na} durante la fase 4 es mucho menor en las células nodulares que en los miocitos. Por dicha razón, durante la fase 4 V_m se desvía mucho más del potencial de equilibrio del K^+ (E_K) en las células nodulares que en los miocitos.

La característica principal de las células marcapasos que las diferencia de otras células que se han comentado antes es la fase 4. En las células no automáticas, el potencial en esta fase permanece constante, mientras que en las fibras marcapasos se produce una despolarización diastólica lenta durante la fase 4. La despolarización se produce a una velocidad constante hasta que se llega al umbral, momento en el cual se dispara un potencial de acción.

La frecuencia de las células marcapasos puede modificarse cambiando: *a*) la velocidad de despolarización en la fase 4; *b*) la máxima negatividad en la fase 4, o *c*) el potencial umbral (fig. 16-18). Cuando la velocidad de la despolarización diastólica lenta aumenta, el potencial umbral se alcanza antes y la frecuencia cardíaca también aumenta.



● **Figura 16-18.** Mecanismos implicados en los cambios de frecuencia de disparo de un marcapasos. En **A**, la reducción de la pendiente (de a a b) de la despolarización diastólica lenta reduce la frecuencia de disparo. En **B**, el aumento del potencial umbral (de TP-1 a TP-2) o el incremento de la magnitud del potencial diastólico máximo (de a a d) también reduce la frecuencia de disparo. (De Hoffman BF, Cranefield PF. Electrophysiology of the Heart, Nueva York, McGraw-Hill, 1960.)

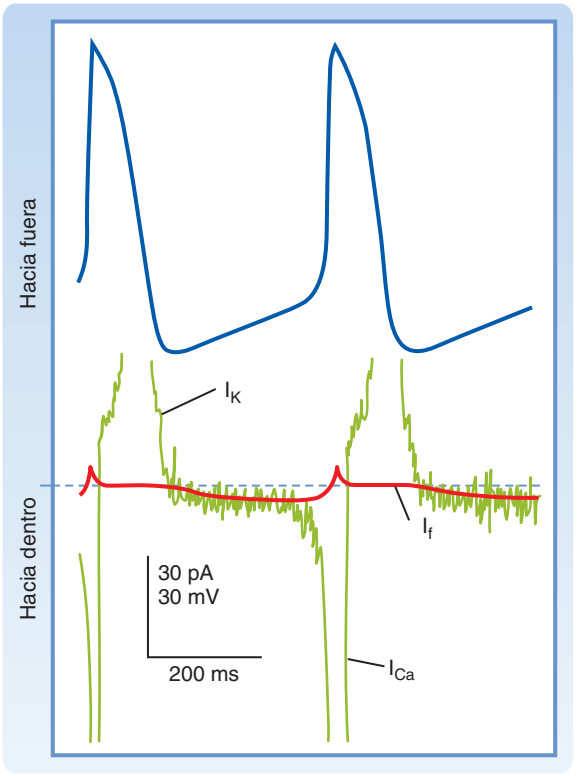
APLICACIÓN CLÍNICA

En condiciones normales, la frecuencia de disparo de un marcapasos está controlada por las dos divisiones del sistema nervioso autónomo. Un aumento de la actividad nerviosa simpática, mediante la liberación de noradrenalina, aumenta la frecuencia cardíaca, principalmente aumentando la pendiente de la despolarización diastólica lenta. Este mecanismo de aumento de la frecuencia cardíaca se observa durante el esfuerzo físico, con la ansiedad y en algunas enfermedades, como las infecciones con fiebre.

El aumento de la actividad vagal, mediante la liberación de acetilcolina, reduce la frecuencia cardíaca al hiperpolarizar la membrana de las células marcapasos y reducir la pendiente de la despolarización diastólica lenta. Estos mecanismos de reducción de la frecuencia cardíaca se activan cuando predomina la actividad vagal sobre la simpática. Un ejemplo extremo es el síncope vasovagal, un breve período de mareo o la pérdida de conciencia, debidos a un brote intenso de actividad vagal. Este tipo de síncope es una respuesta refleja ante el dolor o ante determinados estímulos psicológicos.

Los cambios de la actividad neural autónoma no suelen modificar la frecuencia cardíaca mediante alteraciones del umbral de V_m en las células marcapasos del nódulo. Sin embargo, algunos fármacos antiarrítmicos, como la quinidina y la procainamida, aumentan este potencial umbral de las células automáticas, consiguiendo que su valor sea menos negativo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 16-19.** Los cambios del potencial transmembrana (**mitad superior**) que se observan en las células del nódulo SA se producen por tres corrientes principales (**mitad inferior**): 1) la corriente I_{Ca}; 2) la corriente de entrada inducida por hiperpolarización, I_f, y 3) la corriente de salida de K^+, I_K. El trazado verde con ruido muestra la corriente de membrana neta, y la evolución temporal aproximada de 1), la corriente de salida de K^+, I_K; 2) la corriente de entrada inducida por hiperpolarización I_f, y 3) la corriente I_{Ca} por los canales de Ca^{++} de tipo L. La línea gruesa en rojo del trazado indica la magnitud y dirección de la I_f estimada. (Reproducido de Vn Ginneken ACG, Giles W. J Physiol 434:57, 1991.)

El incremento del potencial umbral retrasa la aparición de la fase 0 y se reduce la frecuencia cardíaca. De modo parecido, cuando se incrementa el máximo potencial negativo, se necesita más tiempo para alcanzar el potencial umbral, en el que la pendiente de la fase 4 no sufre cambios y, por eso, se reduce la frecuencia cardíaca.

Base iónica del automatismo

Varias corrientes iónicas contribuyen a la despolarización diastólica lenta que se produce de forma característica en las células con automatismo del corazón. En las células marcapasos del nódulo SA se producen por lo menos tres corrientes iónicas que contribuyen a esta despolarización diastólica lenta: *a*) una corriente de salida de K^+, I_K; *b*) una corriente de entrada de K^+, I_f inducida por la hiperpolarización, y *c*) una corriente de entrada de Ca^{++} I_{Ca} (fig. 16-19).

Los disparos repetidos de las células marcapasos comienzan con la corriente rectificadora tardía de K^+, I_K. La salida de K^+ tiende a repolarizar la célula tras la fase ascendente del potencial de acción. El K^+ sigue saliendo de la célula mucho después del momento de la repolarización máxima, pero este flujo de salida se reduce durante la fase 4 (v. fig. 16-19). Cuando esta corriente disminuye, su oposición a los efectos despolarizantes de las dos corrientes de entrada (I_f e I_{Ca}) también disminuye de forma gradual. La progresiva despolarización diastólica está mediada por dos corrientes de entrada I_f e I_{Ca}, que se oponen al efecto repolarizador de la corriente de entrada I_K.

La corriente de entrada I_f se activa cerca del final de la repolarización y está mediada principalmente por el Na^+ a través de unos canales específicos, distintos de los canales rápidos del Na^+. La corriente se llamó «*funny*» porque sus descubridores no esperaban encontrar una corriente de entrada de Na^+ en las células marcapasos al final de la repolarización. Esta corriente se activa cuando el potencial de membrana se hiperpolariza por encima de –50 mV. Cuanto más negativo sea el potencial de membrana en este momento, mayor será la activación de I_f.

La segunda corriente responsable de la despolarización diastólica es la corriente de Ca^{++}, I_{Ca}. Esta corriente se activa al final de la fase 4 cuando el potencial transmembrana llega a un valor de unos –55 mV (v. fig. 16-19). Cuando se activan los canales del Ca^{++}, aumenta la entrada de calcio a la célula. Esta entrada acelera la velocidad de la despolarización diastólica, que determina la fase ascendente del potencial de acción. Una reducción de la $[Ca^{++}]_o$ (fig. 16-20) o la adición de antagonistas de los canales del calcio reduce la amplitud del potencial de acción y la pendiente de la despolarización diastólica lenta en las células del nódulo SA. Pruebas recientes indican que la actividad marcapasos también puede estar mediada por otras corrientes iónicas, como una corriente de entrada de Na^+ mantenida (de fondo) (INa), la corriente de Ca^{++} de tipo T o la corriente de intercambio Na/Ca estimulada por la liberación espontánea de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico (RS). Estas observaciones ilustran las múltiples formas de mantener esta vital función*.

A NIVEL CELULAR

La corriente «f» (I_f) de las células del nódulo SA cardíaco se activa por hiperpolarización, y está controlada por los nucleótidos cíclicos; se denomina HCN. Existen cuatro miembros de la familia de genes *HCN* y estos canales se encuentran en las neuronas del SNC que generan potenciales de acción de forma repetida. El segmento transmembrana 4 (S_4) tiene muchos aminoácidos de carga positiva que actúan como sensores de voltaje, como también se encuentran en los canales del Na^+, K^+ y Ca^{++} regulados por el voltaje. El canal que se expresa de forma predominante en el corazón es el derivado del gen *HCN4*. Las mutaciones de los aminoácidos de S_4 y del factor que une S_4 con S_5 producen notables cambios en la dependencia del voltaje de la activación, de forma que se necesita una hiperpolarización mayor para abrir el canal. Este efecto se parece al de la acetilcolina, y se ha predicho que la aparición de estas mutaciones en el corazón humano podría ser la base de la bradicardia sinusal y del síndrome del seno enfermo.

*La base iónica del automatismo de las células del nódulo AV se parece a la descrita en el nódulo SA. Mecanismos parecidos justifican el automatismo en las fibras de Purkinje ventriculares, salvo porque está más implicada la corriente rápida de Na^+ que la I_{Ca}. También se ha sugerido que una corriente de K^+ dependiente del tiempo y del voltaje es la implicada en la despolarización diastólica lenta, en lugar de la corriente I_f de entrada inducida por hiperpolarización; sin embargo, esto todavía no se ha demostrado.

http://booksmedicos.org

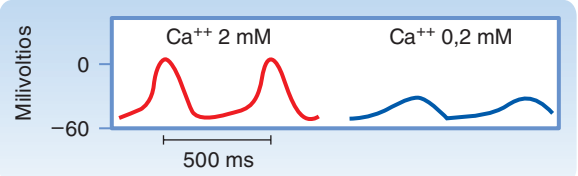


Figura 16-20. Potenciales transmembrana registrados en una célula de marcapasos del nódulo SA. La concentración de Ca^{++} se redujo en ambos baños de 2 a 0,2 mM. (Modificado de Kohlhardt M et al. Basic Res Cardiol 71:17, 1976.)

APLICACIÓN CLÍNICA

Algunas regiones del corazón distintas del nódulo SA pueden iniciar latidos en circunstancias especiales. Estos lugares se denominan focos o marcapasos ectópicos. Los focos ectópicos pueden convertirse en marcapasos cuando: *a*) su propia ritmicidad se potencia; *b*) la ritmicidad de los marcapasos de mayor orden se deprimen, o *c*) todas las vías de conducción entre el foco ectópico y las regiones de mayor ritmicidad se bloquean. Los marcapasos ectópicos pueden comportarse como un mecanismo de seguridad ante un fallo de los centros marcapasos normales. Sin embargo, si un centro ectópico dispara mientras el centro marcapasos normal sigue funcionando, la actividad ectópica puede inducir alteraciones esporádicas del ritmo, como despolarizaciones prematuras, o alteraciones continuas del mismo, como las taquicardias paroxísticas (v. sección posterior).

Los neurotransmisores autónomos afectan al automatismo mediante la modificación de las corrientes iónicas en la membrana. Los transmisores adrenérgicos incrementan las tres corrientes implicadas en el automatismo del nódulo SA. Para aumentar la pendiente de la despolarización diastólica, el incremento de I_f e I_{Ca} generado por los transmisores adrenérgicos debe superar la potenciación de I_k por estos mismos transmisores.

La hiperpolarización inducida por la acetilcolina liberada en las terminaciones del nervio vago a nivel cardíaco se consigue mediante la activación de unos canales del K^+ específicos, los canales del K^+ regulados por la acetilcolina (K_{ACh}). Además, la acetilcolina deprime las corrientes I_f e I_{Ca}. En el capítulo 18 se describen con mayor detalle los efectos neurales autónomos sobre las células cardíacas.

Cuando se reseca o destruye el nódulo SA u otros componentes del complejo marcapasos auricular, las células marcapasos del nódulo AV suelen asumir la función de marcapasos para todo el corazón. Pasado un tiempo, que puede durar de minutos a días, las células automáticas auriculares suelen asumir de nuevo el dominio, y reinician su función como marcapasos. Las fibras de Purkinje de las vías de conducción especializadas de los ventrículos muestran también automatismo. Es característico que estas fibras disparen a una frecuencia muy lenta. Cuando la unión AV no consigue transmitir el impulso cardíaco desde las aurículas a los ventrículos, estos marcapasos idioventriculares de la red de fibras de Purkinje inician las contracciones ventriculares, pero a una velocidad de 30-40 latidos/minuto.

APLICACIÓN CLÍNICA

Si un foco ectópico de una aurícula empezara a disparar a alta velocidad de forma súbita (p. ej., 150 impulsos/min) en un individuo con una frecuencia cardíaca normal de 70 lpm, el foco ectópico se convertiría en el marcapasos para todo el corazón. Si el foco ectópico rápido dejara de disparar de forma repentina, el nódulo SA seguiría quiescente durante un corto período de tiempo, por la supresión por superación. El intervalo que va desde el final del período de superación hasta que el nódulo SA recupera la capacidad de disparar se denomina tiempo de recuperación del nódulo sinusal. En los pacientes con síndrome del seno enfermo, el tiempo de recuperación del nódulo sinusal está prolongado, y el consiguiente período de asistolia (ausencia de latido cardíaco) puede ocasionar una pérdida de conciencia.

Supresión por superación

El automatismo de las células marcapasos disminuye cuando se excitan estas células a alta frecuencia. Este fenómeno se conoce como **supresión por superación**. Dado que la ritmicidad intrínseca del nódulo SA es mayor que la de cualquier otro marcapasos latente en el corazón, los disparos del nódulo SA tienden a suprimir el automatismo de estos otros focos.

La supresión por superación se debe a la actividad de la ATPasa Na^+-K^+ de la membrana. Una determinada cantidad de Na^+ entra en la célula cardíaca en cada despolarización. Cuanto mayor sea la frecuencia de despolarización de la célula, mayor será la cantidad de Na^+ que entra en la célula por minuto. Cuando la frecuencia de excitación es alta, la actividad de la ATPasa Na^+-K^+ tiende a sacar esta mayor cantidad de Na^+ de la célula. La actividad de esta ATPasa hiperpolariza la célula, porque se extraen tres iones Na^+ por la bomba en intercambio por dos iones K^+ que entran a la célula (v. capítulo 1). Por tanto, la despolarización diastólica lenta necesita más tiempo para llegar al umbral de disparo. Además, cuando la supresión por superación se interrumpe de forma súbita, la actividad de la ATPasa Na^+-K^+ no se interrumpe de forma instantánea sino que permanece hiperactiva de forma temporal. La salida continuada de Na^+ se opone a la despolarización gradual de la célula marcapasos durante la fase 4, de forma que se suprime temporalmente el automatismo intrínseco de la célula.

Conducción auricular

Desde el nódulo SA, el impulso cardíaco se dispersa de forma radial por toda la aurícula derecha (v. fig. 16-17) siguiendo las fibras miocárdicas auriculares normales, con una velocidad de conducción aproximada de 1 m/s. Una vía especial, la banda miocárdica interauricular anterior (o haz de Bachmann), conduce los impulsos del nódulo SA directamente hacia la aurícula izquierda. La onda de excitación se dirige en sentido inferior a través de la aurícula derecha hasta alcanzar el nódulo AV (v. figura 16-17) que, en condiciones normales, es la única vía de entrada de los impulsos cardíacos en los ventrículos.

Cuando se comparan con los potenciales de acción registrados en una fibra ventricular típica, la meseta auricular (fase 2) es más corta y está menos desarrollada,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

Algunos pacientes tienen vías AV accesorias. Dado que estas vías suelen ser parte de un circuito de reentrada (v. más adelante), pueden asociarse a alteraciones graves del ritmo cardíaco. El síndrome de Wolff-Parkinson-White es un trastorno congénito y se trata del proceso clínico más frecuente en el que una vía de derivación constituida por fibras miocárdicas se convierte en una vía accesoria entre las aurículas y los ventrículos. En general este síndrome no produce alteraciones funcionales. La alteración se detecta con facilidad en el EG, porque una parte del ventrículo se excita por la vía de derivación antes de que lo haga el resto del ventrículo a través del nódulo AV y el sistema de His-Purkinje. Esta preexcitación determina una forma anormal del complejo ventricular (QRS) del ECG. Sin embargo, en algunos casos se desarrolla un circuito de reentrada en el cual el impulso auricular circula hacia los ventrículos por una de las dos vías AV (el nódulo AV o la vía de derivación), y después regresa hacia las aurículas a través de otra de estas dos vías. La circulación continua alrededor de este circuito produce un ritmo muy rápido (taquicardia supraventricular). Este ritmo rápido puede resultar incapacitante, porque no deja suficiente tiempo para que se llenen los ventrículos. El bloqueo transitorio del nódulo AV mediante inyección intravenosa de adenosina o aumento de la actividad vagal de forma refleja (presión en el cuello en la región del seno carotídeo) suele anular la taquicardia y recuperar el ritmo sinusal normal.

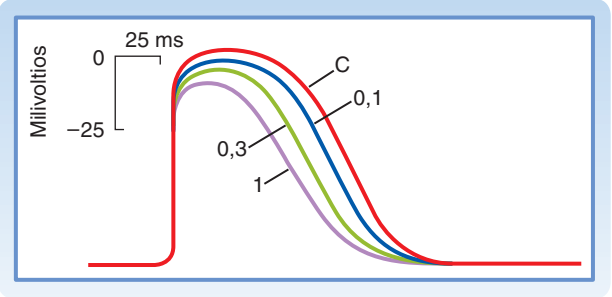
y la repolarización (fase 3) resulta más lenta (v. figura 16-10). La duración del potencial de acción de los miocitos auriculares es más corta que en los ventriculares, dado que la salida de K^+ es mayor durante esta meseta en los miocitos auriculares que en los ventriculares.

Conducción auriculoventricular

La onda de excitación auricular llega a los ventrículos a través del nódulo SA. En los humanos adultos, este nódulo mide unos 15 mm de longitud, 10 mm de ancho y 3 mm de grosor. El nódulo está situado en la parte posterior, al lado derecho del tabique interauricular, cerca del agujero del seno coronario. El nódulo AV contiene los dos tipos celulares descritos en el nódulo SA, pero las células redondas son menos abundantes y predominan las células elongadas.

El nódulo AV está constituido por tres regiones funcionales: *a*) la región AN o zona de transición entre la aurícula y el resto del nódulo; *b*) la región N o tercio medio del nódulo AV, y *c*) la región NH o zona en la que las fibras nodulares se confunden de forma gradual con el **haz de His**, que es la parte superior del sistema de conducción especializado de los ventrículos (v. fig. 16-17). En condiciones normales, el nódulo AV y el haz de His son las únicas vías por las cuales el impulso cardíaco viaja desde las aurículas a los ventrículos.

Varias características de la conducción AV tienen importancia fisiológica y clínica. El principal retraso en la conducción de impulsos desde las aurículas a los ventrículos se produce en las regiones AN y N del nódulo AV. La velocidad de conducción es menor, en realidad, en la región N que en la AN. Sin embargo, la longitud del trayecto es notablemente mayor en la región AN que en la N. Los tiempos de conducción por las zonas AN y N son responsables del retraso



● **Figura 16-21.** Potenciales transmembrana registrados en una célula del nódulo auriculoventricular (AV) en condiciones control y en presencia del calcio antagonista diltiazem en concentraciones de 0,1, 0,3 y 1 mmol/l. (Reproducido de Hirth C et al. L Mol Cell Cardiol 15:799, 1983.)

entre el comienzo de la onda P (manifestación eléctrica de la excitación auricular) y el complejo QRS (manifestación eléctrica de la excitación ventricular) en un ECG (v. más adelante). Desde una perspectiva funcional, el retraso entre la excitación auricular y la ventricular permite un llenado óptimo del ventrículo durante la contracción auricular.

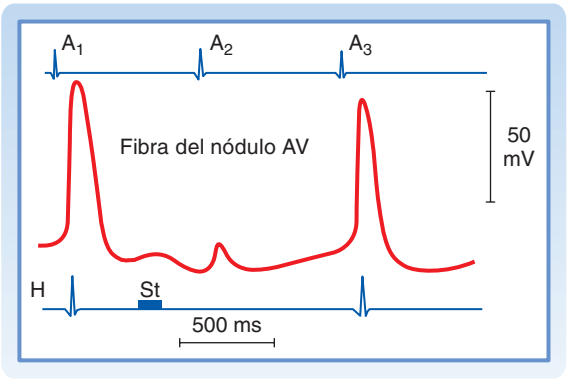
En la región N prevalecen los potenciales de acción de respuesta lenta. El potencial en reposo mide unos –60 mV, la velocidad de la fase ascendente es lenta (unos 5 V/s) y la velocidad de conducción es aproximadamente de 0,05 m/s*. La tetrodotoxina, que bloquea los canales rápidos del Na^+, no afecta prácticamente a los potenciales de acción generados en esta región (ni en ninguna otra fibra de respuesta lenta). Por el contrario, los antagonistas de los canales del Ca^{++} reducen la amplitud y duración de los potenciales de acción (fig. 16-21) y deprimen la conducción AV.

Igual que sucede con otros potenciales de acción de respuesta lenta, el período refractario relativo de las células de la región N dura mucho más que el período de repolarización completa, es decir, las células muestran refractariedad posrepolarización (v. fig. 16-15). Al aumentar la frecuencia cardíaca, se reduce el tiempo entre las sucesivas despolarizaciones auriculares, y la conducción a través de la unión AV se retrasa. La prolongación anormal del tiempo de conducción AV se denomina bloqueo AV de primer grado (v. más adelante). La mayor parte de la prolongación de la conducción AV inducida por la reducción de la duración del ciclo auricular se consigue en la región N del nódulo AV.

Los impulsos se suelen bloquear en el nódulo AV con unas frecuencias de estimulación que se conducen con facilidad en otras regiones del corazón. Si las aurículas se despolarizan a una frecuencia de repetición alta, sólo una parte (p. ej., la mitad) de los impulsos auriculares se pueden conducir por la unión AV hacia los ventrículos. El patrón de conducción en el que sólo una parte de los impulsos auriculares se conduce hacia los ventrículos se conoce como bloqueo AV de segundo grado (v. más adelante). Este tipo de bloqueo puede proteger a los ventrículos de las frecuencias de contracción excesivas que podrían dejar un tiempo de llenado entre las contracciones inadecuado.

*La forma de los potenciales de acción de la región AN es intermedia entre la descrita para la región N y las aurículas. Además, los potenciales de acción de la región AN son una transición entre los observados en la región N y en el haz de His.

http://booksmedicos.org



● **Figura 16-22.** Efectos de un breve estímulo vagal (St) sobre el potencial de membrana registrado en una fibra del nódulo AV. Obsérvese que poco después de producirse la estimulación vagal, la membrana de la fibra se hiperpolarizó. La excitación auricular (A_2) que llegó al nódulo AV mientras la célula estaba hiperpolarizada no se condujo, lo que se reconoce por la ausencia de una despolarización en el electrocardiograma de His (H). Las excitaciones auriculares precedentes (A_1) y posteriores (A_3) a la excitación A_2 se condujeron al haz de His. (Reproducido de Mazgalev T et al. Am J Physiol 251:H631, 1986.)

Puede producirse una conducción retrógrada a través del nódulo AV. Sin embargo, el tiempo de conducción es significativamente más largo, y el impulso se puede bloquear a frecuencias de repetición menores cuando el impulso se conduce en dirección retrógrada en lugar de anterógrada. Por último, el nódulo AV es lugar frecuente de reentradas (v. más adelante).

Igual que sucede en el nódulo SA, el sistema nervioso autónomo regula la conducción AV. Una débil actividad vagal puede simplemente prolongar el tiempo de conducción AV. Por tanto, para cualquier duración determinada del ciclo auricular, el tiempo de conducción entre las aurículas y el haz de His (A-H) o entre las aurículas y los ventrículos (A-V) se prolonga por la estimulación vagal. Una actividad vagal más intensa puede determinar que algunos o todos los impulsos procedentes de la aurícula queden bloqueados en el nódulo. El patrón de conducción en el que ninguno de los impulsos auriculares llega a los ventrículos se denomina bloqueo AV de tercer grado o completo (v. más adelante). El retraso o ausencia de conducción a través de la unión AV inducido por la actividad vagal se produce principalmente en la región N del nódulo. Este efecto de la estimulación vagal refleja la acción de la acetilcolina, que hiperpolariza el potencial de membrana de las fibras de conducción de la región N (fig. 16-22). Cuanto mayor es la hiperpolarización en el momento en que llega el impulso auricular, más alterada estará la conducción AV.

Por el contrario, las fibras cardíacas simpáticas facilitan la conducción AV. Estas fibras reducen el tiempo de conducción AV y potencian la ritmicidad de los marcapasos latentes en la unión AV. La noradrenalina liberada en las terminaciones nerviosas simpáticas posganglionares aumenta la amplitud y la pendiente de la fase ascendente de los potenciales de acción del nódulo AV, sobre todo en las regiones AN y N del nódulo.

Conducción ventricular

El haz de His desciende aproximadamente 1 cm de forma subendocárdica por el lado derecho del tabique interventricular, y se divide en las ramas derecha e izquierda (v. figura 16-17). La rama derecha del haz, que es continuación directa del haz de His, sigue descendiendo por el lado derecho del tabique interventricular. La rama izquierda, que es notablemente más gruesa que la derecha, se origina casi perpendicular al haz de His y perfora el tabique interventricular. En la región subendocárdica del lado izquierdo del tabique interventricular, la rama izquierda se divide en una división anterior, delgada, y otra posterior, gruesa.

La rama derecha del haz y las dos divisiones de la rama izquierda se acaban subdividiendo en una compleja red de fibras de conducción, denominadas fibras de Purkinje, que se dispersan por encima de las superficies subendocárdicas de los dos ventrículos.

Las fibras de Purkinje tienen sarcómeros abundantes dispuestos de forma lineal, igual que los miocitos. Sin embargo, el sistema de túbulos T, que está bien desarrollado en los miocitos, no existe en las fibras de Purkinje de muchas especies. Las fibras de Purkinje son las células más anchas del corazón, con diámetros de 70 a 80 µm, que contrastan con los 10-15 µm de los miocitos ventriculares. En parte, este gran diámetro es responsable de que la velocidad de conducción en las fibras de Purkinje (1,4 m/s) sea superior a la que se observa en cualquier otro tipo de fibra dentro del corazón. Esta mayor velocidad de conducción permite una activación rápida de toda la superficie endocárdica ventricular.

Los potenciales de acción registrados en las fibras de Purkinje se parecen a los observados en las fibras miocárdicas ventriculares normales. Sin embargo, dado que el período refractario de estos potenciales de acción de las fibras de Purkinje es más largo, muchas excitaciones prematuras de las aurículas se conducen a través de la unión AV, pero quedan bloqueados en las fibras de Purkinje. El bloqueo de estas excitaciones auriculares impide la contracción ventricular prematura. Esta función de protección ventricular frente a los efectos de una despolarización auricular prematura es especialmente importante cuando la frecuencia cardíaca es lenta, porque la duración del potencial de acción y el período refractario eficaz de las fibras de Purkinje varían de forma inversa con la frecuencia cardíaca (v. fig. 16-16). Cuando la frecuencia cardíaca es baja, el período refractario eficaz de las fibras de Purkinje es especialmente polongado*. A diferencia de lo que sucede con las

APLICACIÓN CLÍNICA

Se pueden producir alteraciones en la conducción de impulsos por la rama derecha o izquierda del haz o en cualquiera de las ramas del haz izquierdo. Los bloqueos de la conducción pueden afectar a una o más de estas vías de conducción como consecuencia de una arteriopatía coronaria o procesos degenerativos asociados con el envejecimiento, y ocasionan unos patrones del ECG característicos. El bloqueo de cualquiera de las ramas principales del haz se denomina bloqueo de la rama derecha o izquierda. El bloqueo de cualquiera de las divisiones de la rama izquierda se denomina hemibloqueo izquierdo anterior o posterior.

*Se observan cambios direccionales del período refractario similares en los miocitos ventriculares como respuesta a los cambios de frecuencia.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

células de Purkinje, el período refractario eficaz de las células del nódulo AV no sufre cambios apreciables dentro de los valores normales de frecuencia cardíaca y, de hecho, aumenta con las frecuencias cardíacas muy rápidas. Por tanto, cuando la aurícula se excita a frecuencias de repetición altas, es el nódulo AV el responsable de proteger a los ventrículos frente a esta frecuencia excesivamente elevada.

Las primeras porciones de los ventrículos que se excitan por los impulsos que proceden del nódulo AV son el tabique interventricular (salvo en su parte basal) y los músculos papilares. La onda de activación se dispersa por la sustancia del tabique desde sus superficies endocárdicas derecha e izquierda. La contracción precoz del tabique aumenta su rigidez y le permite servir como punto de anclaje durante la contracción del resto del miocardio ventricular. Además, una contracción precoz de los músculos papilares impide la eversión de las válvulas AV hacia las aurículas durante la sístole ventricular.

Las superficies endocárdicas de ambos ventrículos se activan con rapidez, pero la onda de excitación se extiende desde el endocardio al epicardio a una velocidad menor (unos 0,3-0,4 m/s). La superficie epicárdica del ventrículo derecho se activa antes que la izquierda, dado que el grosor de la pared ventricular derecha es notablemente menor que en el izquierdo. Además, las regiones epicárdicas apical y central de ambos ventrículos se activan un poco antes que las correspondientes regiones basales. La última región de los ventrículos que se excita es la región epicárdica basal posterior y una pequeña zona en la parte basal del tabique interventricular.

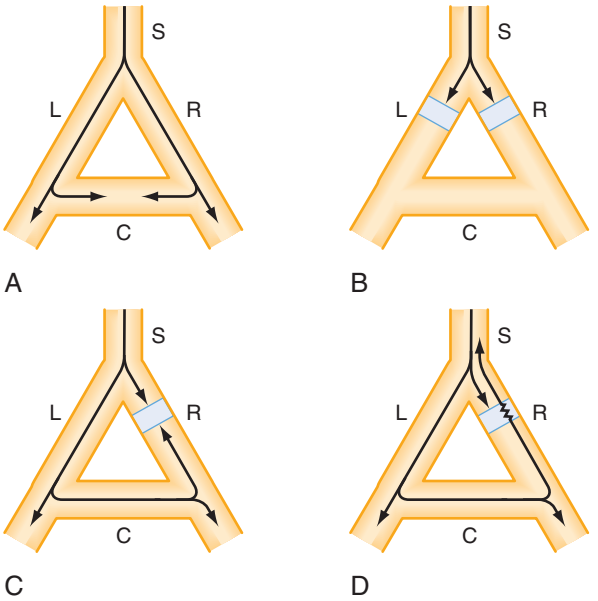
Reentrada

Las condiciones que se exigen para que se produzca reentrada se muestran en la figura 16-23. En cada uno de los cuatro esquemas se divide un haz único de fibras cardíacas (S) en dos ramas, una derecha (R) y otra izquierda (L). Existe un haz de comunicación (C) entre las dos ramas. En condiciones normales, un impulso que desciende por el haz S se conduce por las ramas R y L (v. figura 16-23, *A*). Cuando el impulso alcanza la rama de conexión C, entra desde los dos lados y se extingue en el punto de colisión. El impulso procedente del lado izquierdo no puede progresar porque el tejido distal está en período refractario absoluto, ya que se acaba de despolarizar desde el otro lado. El impulso tampoco puede atravesar el haz C desde el lado derecho por el mismo motivo.

La figura 16-23, *B* muestra que el impulso no puede circular por todo el circuito cuando existe un bloqueo anterógrado en las ramas L y R del haz de fibras. Además, si se produce un bloqueo bidireccional en cualquier punto del circuito (p. ej., en la rama R de la fig. 16-23, *C*), el impulso no puede reentrar.

Una condición necesaria para que se produzca reentrada es que en algún punto del circuito el impulso pueda pasar en una dirección, pero no en la contraria, fenómeno conocido como bloqueo unidireccional. Como se muestra en la figura 16-23, *D*, el impulso puede desplazarse con normalidad por la rama L, pero se queda bloqueado en dirección anterógrada en la rama R por algún cambio patológico en las células miocárdicas de esta rama. El impulso que se estaba conduciendo por la rama L y la rama de conexión C puede penetrar entonces en la región deprimida de la rama R en sentido retrógrado, incluso aunque el impulso anterógrado haya quedado bloqueado previamente a este mismo nivel. ¿Por qué se bloquea el impulso anterógrado, pero no el retrógrado? La razón es que el anterógrado llega a la región deprimida de la rama R antes que el retrógrado, porque la longitud del trayecto para el primero es mucho menor que el trayecto que debe recorrer el impulso retrógrado. Por tanto, el impulso anterógrado puede quedar bloqueado sencillamente porque llega a la región bloqueada durante su período refractario eficaz. Si se produce un retraso suficiente del impulso retrógrado, el período refractario puede haber terminado en la región afectada, y esto permite la conducción del impulso por esta región y su regreso a la rama S.

Aunque para que se produzca la reentrada es preciso un bloqueo unidireccional, este bloqueo no puede causar la reentrada por sí solo. Para que ésta tenga lugar, el período refractario eficaz de la región de reentrada debe ser más corto que el tiempo de conducción por todo el circuito. En la figura 16-23, *D* si el tejido situado justo distal a la zona deprimi-



● **Figura 16-23.** Papel del bloqueo unidireccional en la reentrada. En **A** la onda de excitación que circula por un solo haz (S) de fibras continúa por las ramas izquierda (I) o derecha (D). La onda de despolarización entra en la rama conectora (C) desde ambos extremos, y se extingue en la zona de colisión. En **B** la onda queda bloqueada en las ramas D e I. En **C** existe un bloqueo bidireccional en la rama D. En **D** existe un bloqueo unidireccional en la rama D. Se bloquean los impulsos anterógrados, pero los retrógrados se conducen y entran de nuevo en el haz S.

APLICACIÓN CLÍNICA

En determinadas condiciones, el impulso cardíaco puede volver a excitar una región miocárdica que ya había atravesado previamente. Este fenómeno, que se denomina reentrada, es responsable de muchas arritmias clínicas (alteraciones del ritmo cardíaco). La reentrada puede ser ordenada o aleatoria. En la variante ordenada, el impulso viaja por una vía anatómica fija, mientras que en la aleatoria esta vía cambia de forma continua.

http://booksmedicos.org

da de la rama R sigue en período refractario tras la despolarización anterógrada, el impulso retrógrado no se conduciría hacia la rama S. Por tanto, las condiciones que favorecen la reentrada son las mismas que prolongan el tiempo de conducción o acortan el período refractario eficaz.

Las características funcionales de los diversos componentes del circuito de reentrada responsable de las arritmias cardíacas concretas son distintas. Algunos circuitos son muy extensos e implican a todos los haces de conducción especializados enteros, mientras que otros son microscópicos. El circuito puede incluir fibras miocárdicas, fibras de conducción especializadas, células nodulares y tejidos de unión en casi cualquier disposición imaginable. Además, las distintas células cardíacas de los circuitos pueden ser normales o anormales.

La velocidad de propagación a lo largo de la fibra de conducción cardíaca multicelular está facilitada en condiciones normales por las uniones en hendidura situadas entre las fibras de conducción consecutivas. Las variaciones de la estructura proteica de las conexinas en las uniones en hendidura pueden condicionar la velocidad de propagación por estas fibras. La estructura química de las conexinas específicas puede mostrar variaciones locales en los tejidos cardíacos y, en consecuencia, generar variaciones locales en la velocidad de propagación. Estas variaciones tópicas de la velocidad pueden incluir regiones de bloqueo unidireccional, que inducen alteraciones del ritmo por reentrada.

Actividad desencadenada

La actividad desencadenada se llama así porque siempre se acopla a un potencial de acción previo. Como la actividad de reentrada también se acopla a un potencial de acción precedente, las arritmias inducidas por la actividad desencadenada resultan difíciles de distinguir de las inducidas por reentrada. La actividad desencadenada se debe a las **posdespolarizaciones**. Se reconocen dos tipos de posdespolarizaciones: las **precoces (PDPP)** y las **tardías (PDPT)**. Las PDPP pueden aparecer al final de la meseta del potencial de acción (fase 2) o a mitad de la repolarización (fase 3), mientras que las PDPT se producen casi al final de la repolarización o justo después de conseguir la repolarización completa (fase 4).

Posdespolarizaciones precoces

Las PDPP se producen con mayor probabilidad cuando la frecuencia cardíaca predominante es lenta; una frecuencia cardíaca rápida suprime las PDPP (fig. 16-24). Las PDPP son más probables también en las células cardíacas con potenciales de acción prolongados que en las que tienen potenciales de acción más cortos. Por ejemplo, es más fácil inducir PDPP en los miocitos de la región media del miocardio de la pared ventricular que en los miocitos de las regiones endocárdicas y epicárdicas, porque los potenciales de acción de los miocitos del tercio medio del miocardio son más largos (v. fig. 16-5). Algunos fármacos antiarrítmicos, como la quinidina, prolongan el potencial de acción y, en consecuencia, aumentan el riesgo de aparición de PDPP. Por ello, en ocasiones los fármacos antiarrítmicos se comportan como inductores de arritmias.

La correlación directa entre la duración del potencial de acción de una célula y la susceptibilidad a las PDPP posiblemente se relacione con el tiempo necesario para que los canales del Ca^{++} de la membrana se recuperen de su inactivación. Cuando los potenciales de acción se prolongan lo suficiente, los canales del Ca^{++} que se activaron al principio de la meseta disponen de suficiente tiempo para recuperarse de la inactivación, y se pueden reactivar antes de que la célula se repolarice por completo. Esta activación secundaria podría ser responsable de la aparición de una PDPP.

Posdespolarización tardía

A diferencia de la PDPP, la PDPT es más probable cuando la frecuencia cardíaca es alta (fig. 16-25). Las PDPT se asocian con un aumento de la $[Ca^{++}]_i$. Las amplitudes de las PDPT aumentan por las intervenciones que incrementan la $[Ca^{++}]_i$, como el aumento de $[Ca^{++}]_o$ o la administración de dosis tóxicas de glucósidos digitálicos. Las concentraciones altas de Ca^{++} intracelular determinan una liberación oscilatoria de calcio del RS. Por esto, en las células miocárdicas las PDPT se asocian con pequeños cambios rítmicos de la fuerza desarrollada. La elevada $[Ca^{++}]_i$ también activa determinados canales de la membrana que permiten el paso de Na^+ y K^+. El flujo neto de estos cationes constituye una corriente de entrada transitoria, I_{ti}, que contribuye a la aparición de las PDPT.

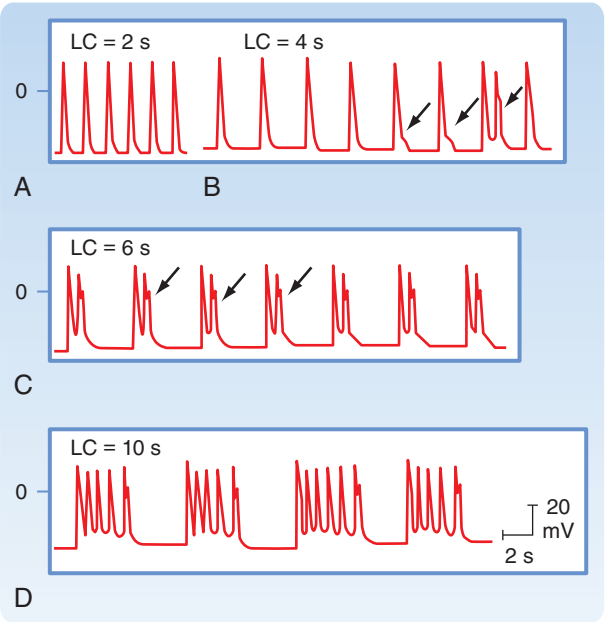
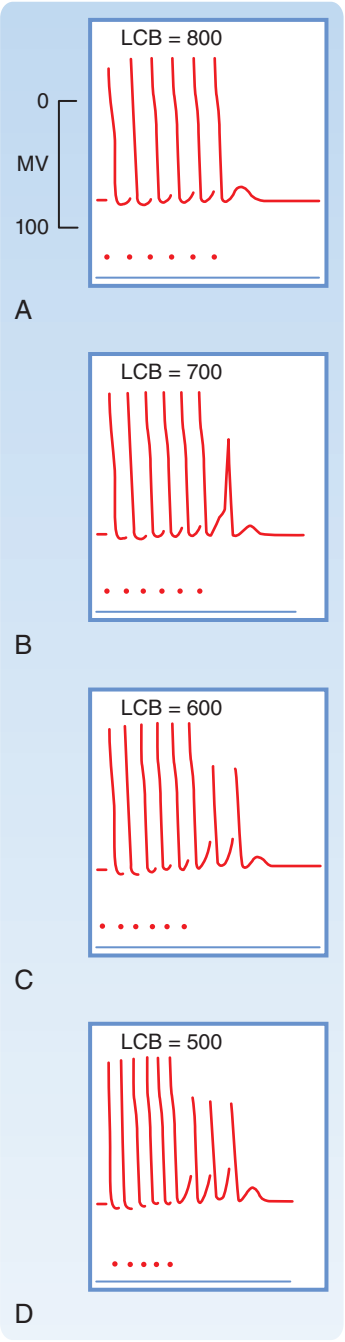


Figura 16-24. Efecto de los marcapasos a distintas longitudes de ciclo (LC) sobre las posdespolarizaciones precoces (PDPP) inducidas por cesio en una fibra de Purkinje. **A**, No se evidencian PDPP. **B**, Aparecen las primeras PDPP (*flechas*). La tercera PDPP alcanza el umbral y desencadena un potencial de acción (*tercera flecha*). **C**, Las PDPP que aparecen después de cada despolarización conducida generan un potencial de acción. **D**, Los potenciales de acción desencadenados se producen en salvas. (Modificado de Damiano BP, Rosen M. Circulation 69:1013, 1984.)

A NIVEL CELULAR

Recientemente, se ha demostrado que las mutaciones en el gen de la conexina 40 (GJA5) subyacen al desarrollo de fibrilación auricular en algunos pacientes con este trastorno. Parece que esta mutación altera la formación de las uniones en hendidura de los miocitos y, de este modo, reduce el acoplamiento eléctrico de las células (v. Gollob MH et al. N Engl J Med 354:2677, 2006).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 16-25.** Potenciales de acción transmembrana registrados en las fibras de Purkinje. Se añadió acetilestrofantidina, un glucósido cardíaco, al baño y se produjeron secuencias de seis latidos conducidos (que se marcan con puntos), con una longitud de ciclo básica (LCB) de 800 (**A**), 700 (**B**), 600 (**C**) y 500 (**D**) milisegundos. Observar que se produjeron pospotenciales tardíos tras los latidos conducidos, y que estos pospotenciales alcanzaron el umbral tras el último latido conducido en **B** a **D**. (Tomado de Ferrier GR et al. Circ Res 32:600, 1973.)

La $[Ca^{++}]_i$ elevada puede activar también el sistema de transporte inverso $3Na^+$-$1Ca^{++}$. Este sistema de transporte inverso electrógeno, que introduce tres iones Na^+ en la célula por cada ión Ca^{++} que extrae de ella, también genera una corriente neta de entrada de cationes que contribuye a la aparición de las PDPT.

ELECTROCARDIOGRAFÍA

El **ECG** permite a los médicos averiguar el trayecto del impulso cardíaco mediante el registro de las variaciones de potencial eléctrico en diversos lugares de la superficie corporal. Mediante el análisis de los detalles de estas fluctuaciones en el potencial eléctrico, se consigue importante información sobre: *a*) la orientación anatómica del corazón; *b*) los tamaños relativos de las cámaras; *c*) los diversos trastornos del ritmo y la conducción; *d*) la extensión, localización y progresión de las lesiones isquémicas del miocardio); *e*) los efectos de las alteraciones de las concentraciones de electrólitos, y *f*) la influencia de determinados fármacos (sobre todo, digital, antiarrítmicos y antagonistas del calcio). Dado que la electrocardiografía es una materia amplia y compleja, en esta sección sólo se abordan sus principios más elementales.

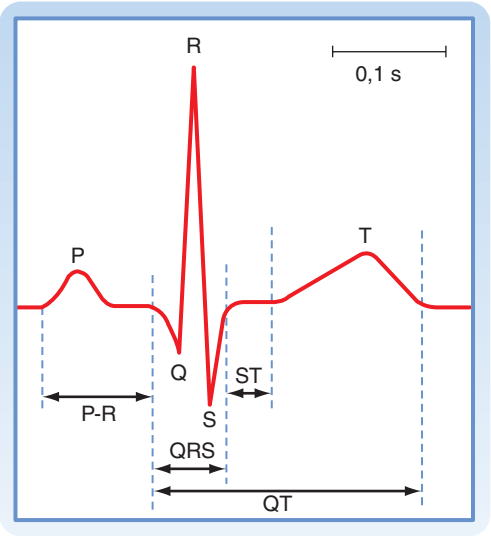
Electrocardiografía escalar

En la electrocardiografía, una derivación es la conexión eléctrica desde la piel del paciente a un dispositivo de registro (**electrocardiógrafo**) que mide la actividad eléctrica del corazón. El sistema de derivaciones que se emplea para registrar un ECG convencional se orienta en algunos planos del cuerpo determinados. Los diversos acontecimientos eléctricos que tienen lugar en el corazón en un momento determinado pueden representarse con un vector tridimensional (una cantidad con magnitud y dirección). Un sistema de derivaciones de registro orientado en un plano determinado detecta sólo la proyección del vector tridimensional sobre este plano. La diferencia de potencial entre dos electrodos de registro representa la proyección del vector sobre la línea entre las dos derivaciones. Los componentes de los factores que se proyectan sobre estas líneas no son vectores, sino cantidades escalares (que tienen magnitud, pero no dirección). Por tanto, el registro de cambios en la diferencia de potencial entre dos puntos de la superficie cutánea a lo largo del tiempo se denomina ECG escalar.

Un ECG escalar detecta cambios temporales en el potencial eléctrico entre algún punto de la superficie de la piel y un electrodo indiferente, o entre pares de puntos de la superficie cutánea. El impulso cardíaco circula por el corazón siguiendo un patrón tridimensional complejo. Por tanto, la configuración exacta del ECG varía de un paciente a otro, y en el mismo individuo lo hace según la localización anatómica de las derivaciones. La representación gráfica del impulso eléctrico registrado por el ECG se denomina trazado.

En general, en el trazado se observan unas ondas P, QRS y T (fig. 16-26). La onda P refleja la despolarización que se extiende por las aurículas, la onda (o complejo) QRS se corresponde con la despolarización de los ventrículos, y la onda T representa la repolarización de los ventrículos (se produce una repolarización de las aurículas, que queda oculta dentro de la despolarización ventricular). El intervalo PR (o para ser más exactos, PQ) es una medida del tiempo transcurrido desde el comienzo de la activación auricular hasta el comienzo de la activación ventricular; su duración normal oscila entre 0,12 y 0,20 segundos. Una gran parte de este tiempo corresponde al paso del impulso a través del sistema de conducción AV. Las prolongaciones patológicas del intervalo PR se asocian con alteraciones de la conducción AV. Estas

http://booksmedicos.org



● **Figura 16-26.** Ondas e intervalos importantes en un ECG escalar característico.

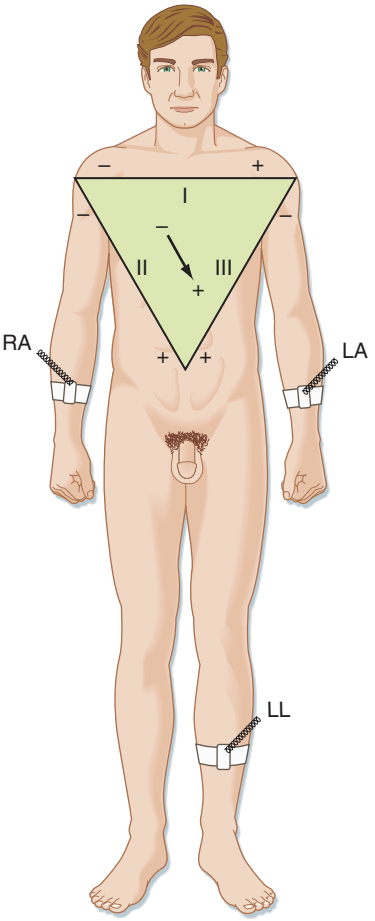
alteraciones se pueden deber a mecanismos inflamatorios, circulatorios, farmacológicos o nerviosos.

La forma y la amplitud del complejo QRS muestran amplias variaciones de un individuo a otro. La duración suele oscilar entre 0,06 y 0,10 segundos. Un complejo QRS anormalmente prolongado puede indicar un bloqueo de las vías de conducción normales a través de los ventrículos (como un bloqueo de las ramas derecha o izquierda del haz). Durante el intervalo ST, todo el miocardio ventricular se despolariza, de forma que el segmento ST suele estar situado sobre la línea isoeléctrica, normalmente. Cualquier desviación apreciable del segmento ST respecto de esta línea isoeléctrica puede indicar una lesión isquémica del miocardio. El intervalo QT, que suele llamarse período de «sístole eléctrica» de los ventrículos, muestra una correlación estrecha con la duración media del potencial de acción de los miocitos ventriculares. La duración del intervalo QT es de unos 0,4 segundos, pero varía de forma inversa con la frecuencia cardíaca, sobre todo porque la duración del potencial de acción de las células miocárdicas varía de forma inversa con la frecuencia cardíaca (v. fig. 16-16).

En la mayoría de las derivaciones la onda T sigue la misma dirección respecto de la línea isoeléctrica que el complejo QRS, aunque las ondas T bifásicas (es decir, en dirección opuesta) son perfectamente normales en algunas derivaciones. La desviación de la onda T y el complejo QRS en la misma dirección respecto de la línea isoeléctrica indica que el proceso de repolarización se produce en una dirección contraria a la despolarización. Las ondas T que muestran una dirección o amplitud anormales pueden indicar una lesión del miocardio, alteraciones de los electrólitos o hipertrofia cardíaca.

Derivaciones convencionales de los miembros

El sistema original de derivaciones del ECG fue desarrollado por Einthoven hace aproximadamente un siglo. En este sistema, la suma de vectores de toda la actividad eléctrica cardíaca en un momento determinado es el **vector cardíaco resultante**. Se considera que esta fuerza eléctrica di-



● **Figura 16-27.** Triángulo de Einthoven que muestra las conexiones electrocardiográficas para las derivaciones convencionales de los miembros I, II y III.

reccional se localiza en el centro de un triángulo equilátero cuyos vértices se localizan en los hombros derecho e izquierdo y en la región púbica (fig. 16-27). Este triángulo, denominado **triángulo de Einthoven**, se orienta en el plano frontal del cuerpo. Por tanto, este sistema de derivaciones sólo detecta la proyección del vector cardíaco resultante en este plano del cuerpo. Por comodidad, los electrodos se conectan en los antebrazos derecho e izquierdo en lugar de hacerlo en los hombros correspondientes, dado que los brazos representan extensiones eléctricas sencillas de los hombros. Del mismo modo, la pierna corresponde a una extensión del sistema de derivaciones del pubis y, por ello, se suele conectar el tercer electrodo en el tobillo (en general, en el izquierdo).

Determinadas convenciones condicionan la conexión de las derivaciones convencionales de los miembros con el electrocardiógrafo. La derivación I recoge la diferencia de potencial entre los brazos derecho (RA) e izquierdo (LA). Las conexiones se colocan de forma que cuando el potencial del LA (V_{LA}) supera el del RA (V_{RA}) el trazado se desplaza hacia arriba respecto de la línea isoeléctrica. En las figuras 16-27 y 16-28 esta disposición de las conexiones para la derivación I se marca como (+) en LA y (–) en RA. La derivación II recoge la diferencia de potencial entre RA y LL (pierna izquierda) y el trazado se desplaza hacia arriba cuando el valor V_{LL} supera a V_{RA}. Por

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

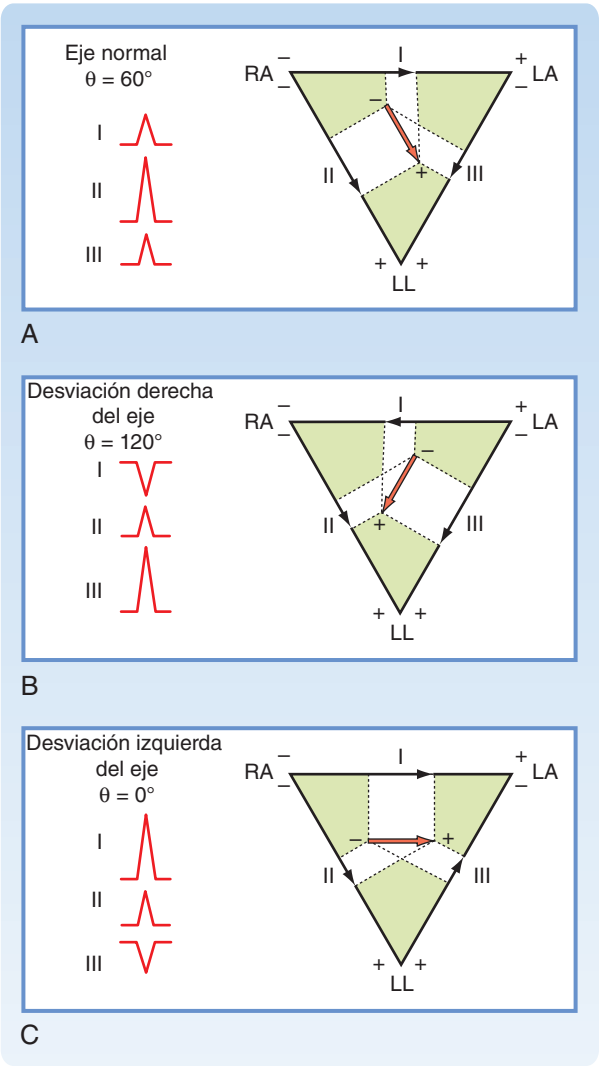
último, la derivación III registra la diferencia de potencial entre LA y LL, y el trazado se desvía hacia arriba cuando V_{LL} supera a V_{LA}. Estas conexiones se eligieron de forma arbitraria, de forma que los complejos QRS sean ascendentes en las tres derivaciones de miembro convencionales en la mayoría de los individuos normales.

Si la proyección frontal del vector cardíaco resultante en algún momento se representa con una flecha (cola negativa, punta positiva), como en la figura 16-27, la diferencia de potencial $V_{LA} - V_{RA}$ registrada en la derivación I se representa por el componente del vector que se proyecta a lo largo de la línea horizontal que une RA y LA, y que también se muestra en la figura 16-27. Si el vector forma un ángulo (θ) de 60° con la línea horizontal (como se observa en la fig. 16-28, *A*), la onda que se detecta en la derivación I se dirigirá hacia arriba, porque la punta de flecha positiva está más cerca de LA que de RA. La onda de la derivación II también será recta, porque la punta de flecha se localiza más cerca de LL que de RA. La magnitud de la onda de la derivación II es mayor que en la derivación I en este ejemplo, porque la dirección del vector es paralela a la derivación II; por tanto, la magnitud de la proyección sobre la derivación II es mayor que sobre la I. De modo parecido, la onda de la derivación III es positiva, y su magnitud equivale a la observada en la derivación I.

Si el vector de la figura 16-27, *A* es el resultado de acontecimientos eléctricos que tienen lugar durante el pico del complejo QRS, se dirá que la orientación de este vector representa el eje eléctrico medio del corazón en el plano frontal. La dirección de rotación positiva de este eje se asume en dirección horaria desde el plano horizontal (al revés de lo que se hace en la convención matemática habitual). En las personas sanas, el eje eléctrico medio habitual mide unos +60° (como se muestra en la fig. 16-28, *A*). Por tanto, los complejos QRS son positivos en las tres derivaciones, y más grandes en la II.

Si el eje eléctrico medio se desplaza de forma considerable hacia la derecha (como sucede en la fig. 16-28, *B,* en la que θ = 120°) se produce un cambio notable de la proyección de los complejos QRS sobre las derivaciones convencionales. En este caso, la máxima onda positiva se localiza en la derivación III, y la onda de la derivación I se invierte porque la punta de la flecha está más cerca de RA que de LA. Este desplazamiento se denomina desviación del eje a la derecha, y se asocia con la hipertrofia (aumento del grosor) del ventrículo derecho. Cuando el eje se desplaza hacia la izquierda, como se observa en la hipertrofia del ventrículo izquierdo (v. fig. 16-28, *C*, en la que θ = 0°), la mayor onda positiva se encuentra en la derivación I, y el complejo QRS de la derivación III estará invertido.

Además de las derivaciones de los miembros I, II y III, suelen registrarse otras derivaciones de miembro, que también se orientan en el plano frontal, de manera habitual. Estas derivaciones son: *a*) **aVR**, que define el brazo derecho como derivación positiva y el centro del corazón como derivación negativa (es decir, las derivaciones de brazo izquierdo y tobillo están conectadas juntas); *b*) **aVL**, que define el brazo izquierdo como derivación positiva y el centro del corazón como derivación negativa (es decir, las derivaciones de brazo derecho y tobillo están conectadas juntas), y *c*) **aVF**, en la que el tobillo (pie) se considera la derivación positiva, y el centro del corazón, la negativa (es decir, las dos derivaciones de los brazos están conectadas). Los ejes de estas derivaciones forman ángulos de +90° para aVF, de –30° para aVL y de –150° para aVR (todos ellos en relación con el eje horizontal). Por último, se pueden aplicar derivaciones sobre la pared del tórax, las denominadas **derivaciones precordiales**, para determinar las proyecciones del vector cardíaco en los planos



● Figura 16-28. Magnitud y dirección de los complejos QRS en las derivaciones de los miembros I, II y III cuando el eje eléctrico medio (θ) es de 60° (**A**), 120° (**B**) y 0° (**C**).

APLICACIÓN CLÍNICA

Pueden producirse cambios en el eje eléctrico medio si la posición anatómica del corazón se modifica o si la masa relativa de los ventrículos derecho e izquierdo es anormal, como se observa en algunas alteraciones cardiovasculares. Por ejemplo, el eje suele desplazarse hacia la izquierda (más horizontal) en los individuos bajos y gruesos, mientras que lo hace a la derecha (más vertical) en las personas altas y delgadas. Además, en la hipertrofia ventricular derecha o izquierda (aumento de la masa miocárdica en cualquiera de los ventrículos) el eje se desplaza hacia el lado hipertrófico.

http://booksmedicos.org

sagital y transversal del cuerpo. Estas derivaciones precordiales se registran en seis puntos seleccionados de las superficies anterior y lateral del tórax en la vecindad del corazón. Las derivaciones van desde el margen derecho del esternón en el cuarto espacio intercostal (V_1) hasta un punto situado debajo del brazo izquierdo (línea axilar media) en el quinto espacio intercostal (V_6). Cada derivación precordial (V_1 a V_6) se define como derivación positiva, mientras que el centro del corazón es la derivación negativa. Un análisis detallado de los ECG detectados con los distintos sistemas de derivaciones descritos se escapa del objetivo de esta obra. Los estudiantes que lo deseen pueden consultar libros de texto sobre electrocardiografía para obtener más información.

ARRITMIAS

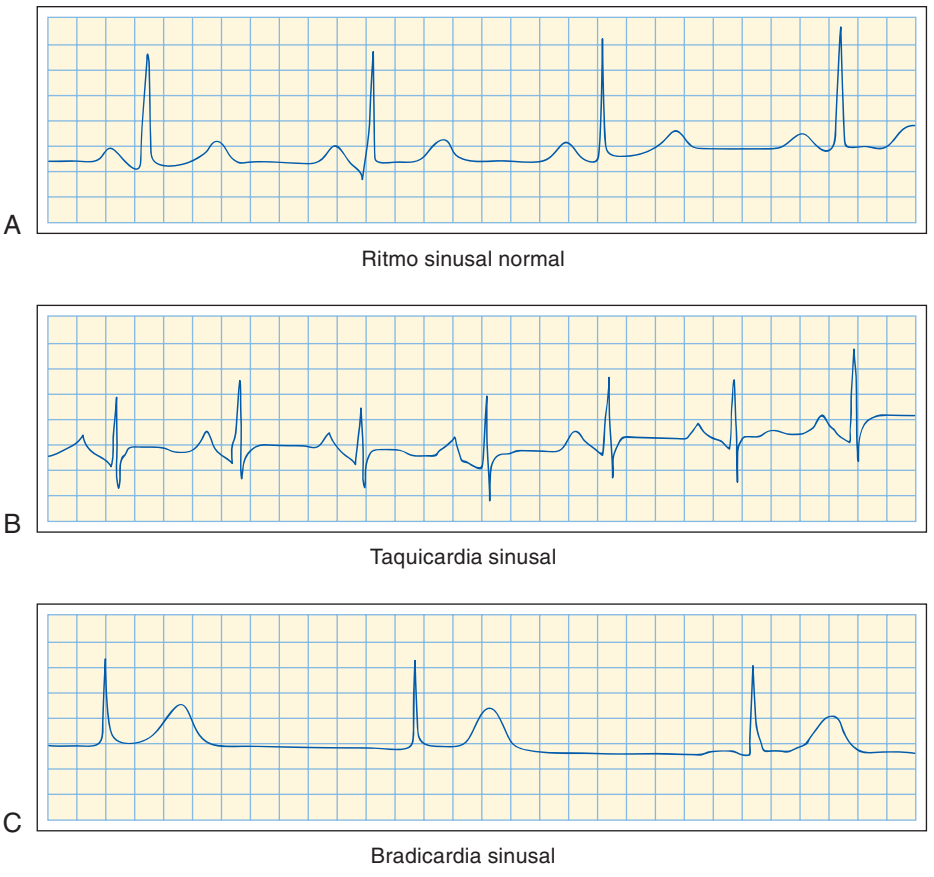
Las arritmias cardíacas son trastornos de la generación o la propagación de los impulsos. Las alteraciones de la generación de los impulsos incluyen las originadas en el nódulo SA y las generadas en diversos focos ectópicos. Las principales alteraciones de la propagación de los impulsos son los bloqueos de la conducción y las arritmias por reentrada.

Ritmos sinoauriculares alterados

Los mecanismos que modifican la frecuencia de disparo de las células marcapasos cardíacas se han descrito anteriormente. Los cambios en la frecuencia de disparo del nódulo SA suelen deberse a los nervios autónomos cardíacos. Cuando la frecuencia de disparo del nódulo SA disminuye, también lo hace la frecuencia cardíaca (**bradicardia**). Por el contrario, el aumento de la frecuencia de disparos en el nódulo SA aumenta la frecuencia cardíaca (**taquicardia**). La figura 16-29 ilustra ejemplos de ECG correspondientes a una taquicardia sinusal y una bradicardia sinusal. Las ondas P, QRS y T son todas normales, pero la duración del ciclo cardíaco (intervalo PP) está alterada. De forma característica, la frecuencia cardíaca cambia de forma gradual. La variación rítmica del intervalo PP con la frecuencia respiratoria (la denominada arritmia sinusal respiratoria) es normal y frecuente.

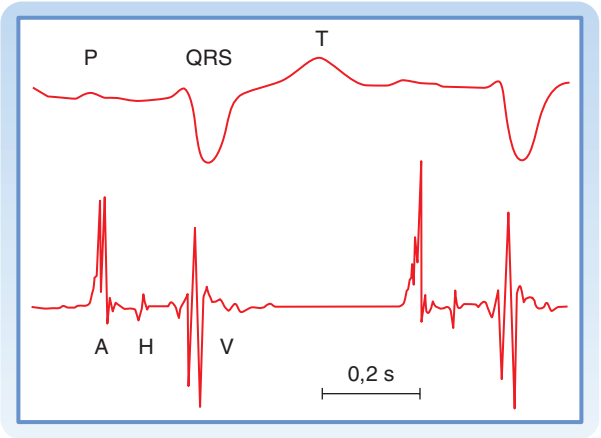
Bloqueos de la conducción auriculoventricular

Diversos procesos fisiológicos, farmacológicos y patológicos pueden dificultar la transmisión de un impulso por el nódulo AV. La localización del bloqueo puede estimarse de forma más precisa mediante un registro del electrocardiograma del haz de His (fig. 16-30). Para obtener este tipo de registro, se introduce un catéter con un electrodo en una vena periférica y se avanza hasta la parte derecha del corazón, colocando el electrodo en la región de la unión AV. Cuando el electrodo está bien colocado, se registra una onda neta (H en la fig. 16-30) cuando el impulso cardíaco atraviesa el haz de His. Los intervalos de tiempo necesarios para la propagación desde las aurículas hasta el haz de His (intervalo A-H) y desde el haz de His hasta los ventrículos (intervalo H-V) se pueden medir de forma exacta. Una prolongación anormal de los intervalos A-H o H-V indica un bloqueo por encima o por debajo del haz de His, respectivamente.



● **Figura 16-29.** **A-C**, ritmos sinoauriculares.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 16-30.** Electrocardiograma del haz de His *(registro inferior retocado)* y derivación II del electrocardiograma escalar *(registro superior).* La onda H, que representa la conducción del impulso por el haz de His, es claramente visible entre las ondas auriculares (A) y ventriculares (V). El tiempo de conducción desde las aurículas al haz de His está marcado por el intervalo A-H, y el que va desde el haz de His a los ventrículos, por el intervalo H-V. (Cortesía del Dr. J. Edelstein.)

APLICACIÓN CLÍNICA

Se pueden distinguir tres grados de bloqueo AV, como se muestra en la figura 16-31. El bloqueo AV de primer grado se caracteriza por un intervalo PR prolongado. En la mayoría de los casos de bloqueo de primer grado, el intervalo A-H se prolonga y el intervalo H-V es normal. Por tanto, el retraso del bloqueo AV de primer grado se produce por encima del haz de His (p. ej., en el nódulo AV).

En el bloqueo AV de segundo grado, todos los complejos QRS vienen precedidos de una onda P, pero no todas las ondas P se siguen de complejos QRS. La relación entre ondas P y complejos QRS suele ser el cociente entre dos números enteros bajos (como 2:1, 3:1 o 3:2). El bloqueo puede localizarse por encima o por debajo del haz de His. Un bloqueo por debajo del haz suele ser más grave que el situado por encima, dado que este último tiene más probabilidad de evolucionar a un bloqueo de tercer grado. Es frecuente implantar un marcapasos artificial cuando el bloqueo se sitúa por debajo del haz.

El bloqueo AV de tercer grado suele denominarse bloqueo cardíaco completo, porque el impulso es totalmente incapaz de atravesar la vía de conducción AV desde las aurículas a los ventrículos. La localización más frecuente de estos bloqueos completos es distal al haz de His. En el bloqueo cardíaco completo, los ritmos auricular y ventricular son totalmente independientes. Dado el lento ritmo ventricular que se produce, el volumen de sangre que bombea el corazón suele ser inadecuado, sobre todo durante el ejercicio muscular. Este bloqueo de tercer grado suele asociarse con un síncope (mareo importante), que se produce por un riego cerebral insuficiente. El bloqueo de tercer grado es una de las patologías que con mayor frecuencia necesita un marcapasos artificial.

Despolarizaciones prematuras

Las despolarizaciones prematuras pueden producirse en algunas ocasiones en la mayoría de los individuos sanos, pero aparecen con mucha mayor frecuencia en algunas situaciones anormales. Estas despolarizaciones pueden comenzar en las aurículas, la unión AV o los ventrículos. Un tipo de despolarización prematura se produce tras una despolarización conducida con normalidad con un intervalo temporal constante (el **intervalo de acoplamiento**). Si la despolarización normal se suprime de alguna forma (p. ej., mediante estimulación vagal), también se abolirá la despolarización prematura. Este tipo de despolarizaciones prematuras se denominan **extrasístoles acopladas** o, sencillamente, **extrasístoles**, y en general indican un fenómeno de reentrada. Un segundo tipo de despolarización prematura se produce como consecuencia del aumento del automatismo en algún foco ectópico. Este centro ectópico puede disparar de forma regular, y una zona de tejido que conduce en una sola dirección puede evitar que este centro se despolarice con el impulso cardíaco normal. Si esta despolarización prematura aparece tras un intervalo regular o un múltiplo íntegro de este intervalo, el proceso se denomina **parasístole**.

La figura 16-32, *A* muestra una despolarización prematura auricular. En este caso, se acorta el intervalo normal entre los latidos. Además, la forma de la onda P prematura es distinta de las ondas P normales, porque el trayecto de la excitación auricular, que se origina en un foco ectópico de la aurícula, se diferencia de la forma de excitación normal originada en el nódulo SA. El complejo QRS de la despolarización prematura suele ser normal, porque la excitación ventricular sigue las vías convencionales.

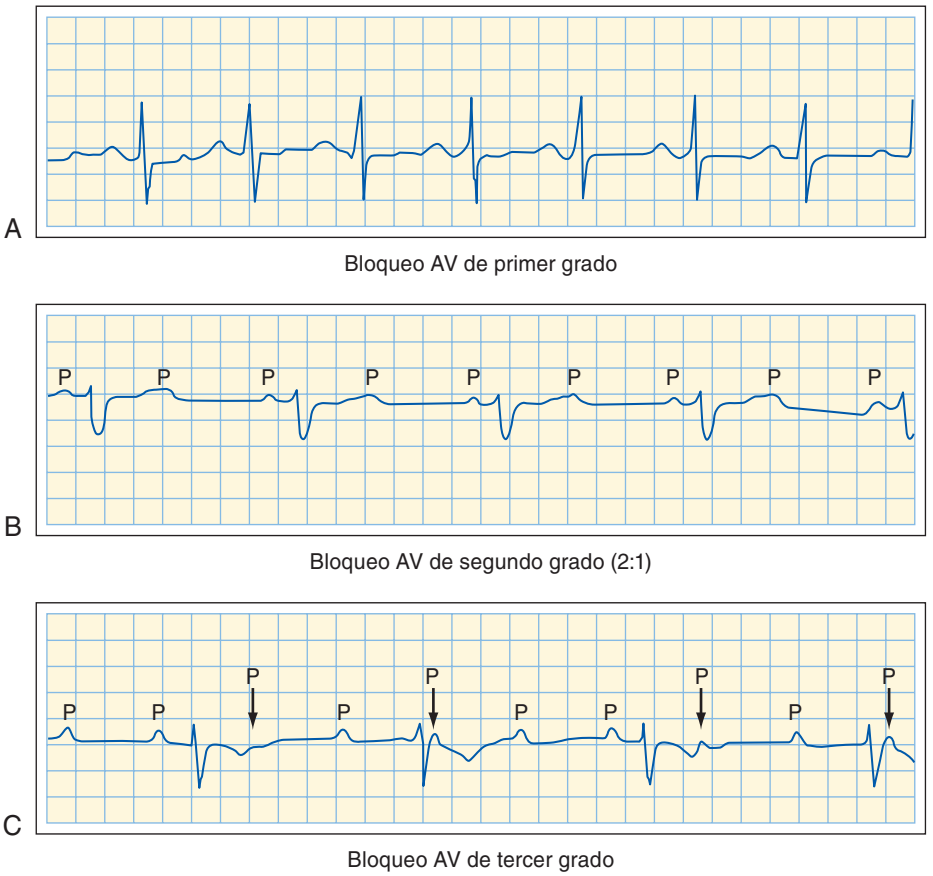
En la figura 16-32, *B* se muestra una despolarización ventricular prematura. La propagación del impulso es anormal, y la forma del complejo QRS y de la onda T es totalmente distinta de las ondas ventriculares normales, dado que la excitación prematura se origina en un foco ectópico a nivel ventricular. El intervalo de tiempo entre el complejo QRS prematuro y el previo normal se acorta, mientras que el intervalo entre el complejo QRS prematuro y el siguiente normal se prolonga. El intervalo desde el complejo QRS anterior a la excitación prematura y el siguiente a la misma tiene una duración equivalente a dos ciclos cardíacos normales.

Como se ha comentado, se produce una pausa compensadora tras una despolarización ventricular prematura. Esta pausa se produce porque el impulso ventricular ectópico no altera el ritmo natural del nódulo SA, bien porque este impulso ectópico no se conduce de forma retrógrada por el sistema de conducción AV o porque el nódulo SA ha disparado ya a su frecuencia natural antes de que lo alcance y despolarice de forma prematura el impulso ectópico. De modo simular, el impulso del nódulo SA generado justo antes o después de una extrasístole ventricular no afecta al ventrículo, porque la unión AV, y puede que también los ventrículos, están refractarios todavía por la excitación ventricular prematura.

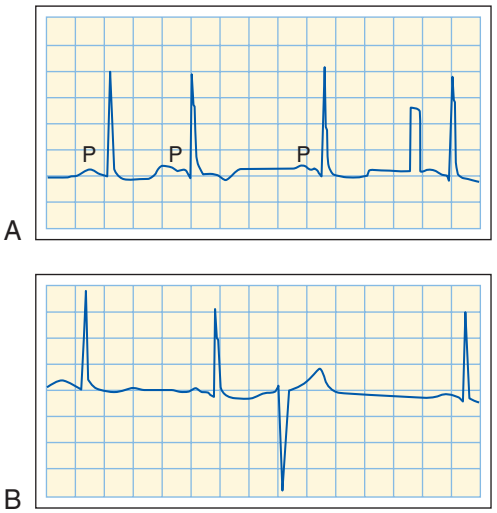
Taquicardias ectópicas

A diferencia de los cambios de frecuencia graduales que caracterizan a la taquicardia sinusal, las taquicardias originadas en un foco ectópico suelen empezar y terminar de forma brusca. En general, este tipo de taquicardia ec-

http://booksmedicos.org



● **Figura 16-31.** Bloqueos AV. **A**, Bloqueo AV de primer grado. El intervalo PR mide 0,28 segundos (normal < 0,2 s). **B**, Bloqueo AV de segundo grado (2:1). **C**, Bloqueo de tercer grado; obsérvese la disociación entre las ondas P y los complejos QRS.



● **Figura 16-32.** Despolarizaciones prematuras auricular (**A**) y ventricular (**B**). La despolarización auricular prematura (el segundo latido en **A**) se caracteriza por una onda P invertida, con un complejo QRS y una onda T normales. El intervalo tras la despolarización prematura no es mucho más largo que el intervalo habitual entre latidos. La breve onda rectangular previa a la última despolarización es una señal de estandarización. La despolarización ventricular prematura se caracteriza por complejos QRS y ondas T anormales y se sigue de una pausa compensadora.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las taquicardias paroxísticas que se originan en la aurícula o en los tejidos de la unión AV (fig. 16-33, *A*) no se pueden distinguir, en general, por lo que ambas se agrupan bajo el término taquicardia supraventricular paroxística. En este tipo de taquicardia, el impulso suele atravesar un circuito de reentrada que incluye tejido auricular y de la unión AV. Los complejos QRS suelen ser normales, porque la activación ventricular sigue vías normales.

Como su nombre indica, la taquicardia ventricular paroxística se origina en un foco ectópico ventricular. El ECG se caracteriza por complejos QRS anormales repetidos que reflejan la alteración de la conducción intraventricular de los impulsos (fig. 16-33, *B*). La taquicardia ventricular paroxística resulta mucho más peligrosa que la taquicardia supraventricular, porque es un precursor frecuente de fibrilación ventricular, una arritmia mortal que se describe en la siguiente sección.

tópica se denomina **taquicardia paroxística**. Estos episodios pueden durar sólo unos pocos latidos, o bien muchas horas e incluso días, y es frecuente que reaparezcan. Las taquicardias paroxísticas pueden derivar: *a*) de disparos rápidos de un marcapasos ectópico; *b*) de actividad desencadenada secundaria a los pospotenciales que llegan al umbral, o *c*) de un impulso que circula de forma repetida por un circuito de reentrada.

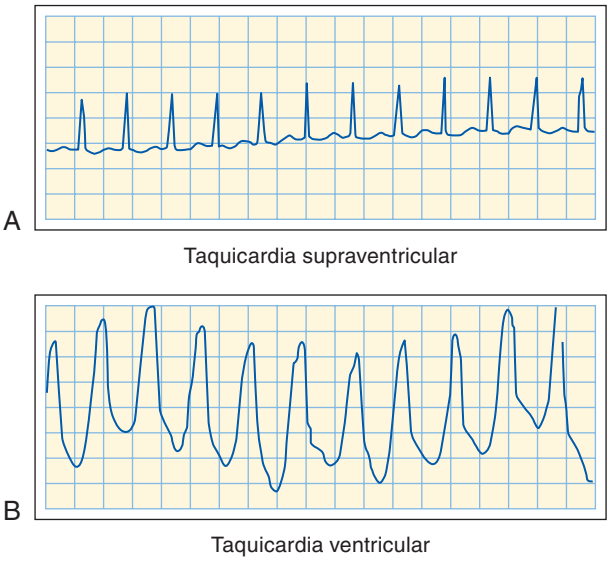
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Fibrilación

En determinadas condiciones, el músculo cardíaco sufre un tipo de contracción irregular que resulta totalmente ineficaz para propulsar sangre. Este tipo de arritmia se conoce como **fibrilación**, y la alteración puede afectar a las aurículas o a los ventrículos. La fibrilación posiblemente represente un fenómeno de reentrada en el cual el circuito de reentrada se fragmenta en múltiples circuitos irregulares.

Los cambios electrocardiográficos de la fibrilación auricular se muestran en la figura 16-34, *A*. Esta arritmia se produce en diversos tipos de cardiopatías crónicas. Las aurículas no se contraen y relajan de forma secuencial durante cada ciclo cardíaco, por lo que no contribuyen al llenado ventricular. Por el contrario, las aurículas experimentan un movimiento continuo descoordinado y aleteante. No se producen ondas P en el ECG, ya que se sustituyen por fluctuaciones irregulares continuas del potencial, que se denominan ondas f. El nódulo AV se activa a intervalos que pueden variar de forma notable de un ciclo al siguiente. Por tanto, no existe un intervalo constante entre los sucesivos complejos QRS o entre las contracciones ventriculares sucesivas. Dado que la potencia de la contracción ventricular depende del intervalo entre los latidos (v. capítulo 18), el volumen y el ritmo del pulso serán irregulares. En muchos pacientes, el circuito de reentrada auricular y el patrón de conducción AV son más regulares de lo que lo son en la fibrilación auricular. En este caso, el ritmo se denomina flúter o aleteo auricular.

La fibrilación ventricular se inicia a menudo cuando un impulso prematuro llega durante el período vulnerable del ciclo cardíaco. Este período coincide con

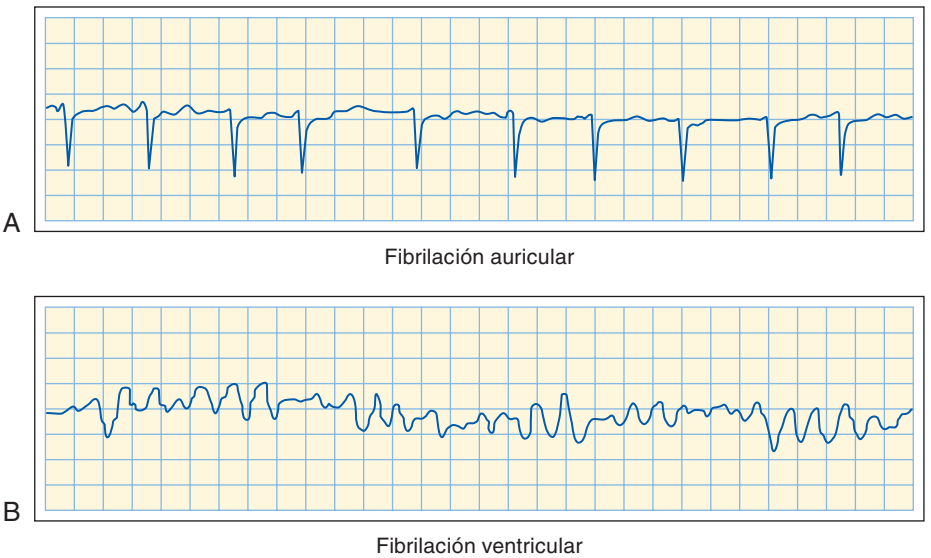


● **Figura 16-33.** **A** y **B**, Taquicardias paroxísticas.

APLICACIÓN CLÍNICA

La fibrilación y el aleteo auricular no suelen poner en peligro la vida; algunos pacientes con estos trastornos pueden mantener una actividad normal. Sin embargo, como las aurículas no se contraen y relajan de forma rítmica, suelen formarse coágulos dentro de ellas. Estos coágulos pueden desplazarse y circular por los lechos vasculares pulmonar y sistémico. Los pacientes con fibrilación o aleteo auricular suelen recibir tratamiento con fármacos anticoagulantes, como el dicumarol, para prevenir la formación de estos coágulos.

Por el contrario, la fibrilación ventricular ocasiona pérdida de conciencia en pocos segundos. La contracción continua irregular y descoordinada de las fibras musculares ventriculares no consigue bombear sangre. Se producirá la muerte, salvo que se consiga una reanimación eficaz de forma inmediata o el ritmo se normalice de forma espontánea, algo que no suele suceder. La fibrilación ventricular puede aparecer cuando todo el ventrículo, o una parte del mismo, se quedan sin riego. También se puede asociar con una electrocución o en respuesta a determinados fármacos y anestésicos. En el ECG (fig. 16-34, *B*), las fluctuaciones del potencial son marcadamente irregulares.

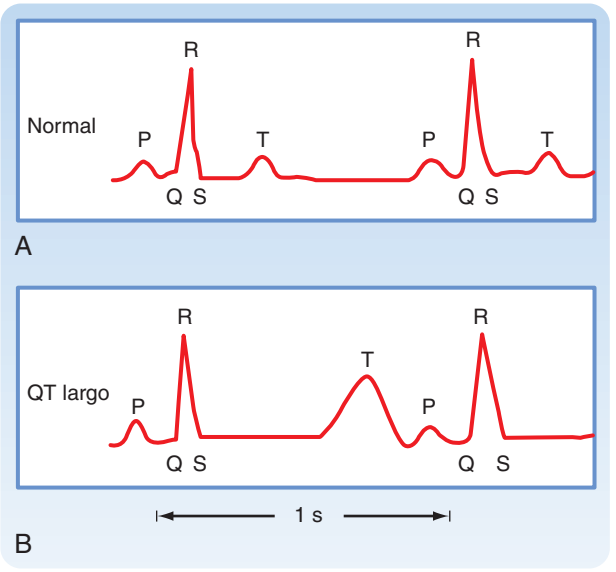


● **Figura 16-34.** Fibrilación auricular y ventricular.

http://booksmedicos.org

A NIVEL CELULAR

En algunos individuos, el intervalo entre el complejo QRS y la onda T se prolonga de forma anormal, trastorno que se conoce como síndrome del QT largo (fig. 16-35). Se han identificado varias formas congénitas de este síndrome de QT largo. Dos de los principales genes identificados como base de este trastorno son el gen *HERG* (el gen de un canal del K^+), localizado en el cromosoma 7, y el gen *SCN5A* (un gen del Na^+), que se localiza en el cromosoma 3. Los pacientes con variantes congénitas del síndrome del QT largo pueden sufrir episodios periódicos de desvanecimiento (síncope), y el 10% de los niños afectados pueden morir de forma súbita sin síntomas previos. El síndrome del QT largo también puede ser adquirido, dado que un cambio genético sutil no se pone de manifiesto hasta que se toma un fármaco que afecta a los canales iónicos implicados. Se han descrito muchos fármacos, incluso algunos antiarrítmicos, capaces de producir esta forma adquirida del síndrome.



● **Figura 16-35.** Electrocardiogramas registrados en un sujeto sano (**A**) y en un paciente con síndrome de QT largo (**B**).

la pendiente descendente de la onda T en el ECG. Durante este período, la excitabilidad de las células cardíacas varía espacialmente. Algunas fibras siguen aún en sus períodos refractarios eficaces, mientras que otras casi han recuperado su excitabilidad por completo y otras son ya capaces de conducir impulsos, aunque a una velocidad de conducción muy lenta. En consecuencia, los potenciales de acción se propagan por las cámaras en forma de múltiples ondas irregulares que circulan por circuitos distintos y a diversas velocidades de conducción. Cuando una región de células cardíacas vuelve a ser de nuevo excitable, se produce la reentrada de otro frente de ondas que circula por la cámara, de forma que este proceso se autoperpetúa.

La fibrilación auricular puede reconvertirse a un ritmo sinusal normal mediante fármacos que prolonguen el período refractario. Cuando el impulso cardíaco completa un circuito de reentrada, pueden encontrarse fibras miocárdicas refractarias. Cuando la fibrilación auricular no responde bien a estos fármacos, puede emplearse la desfibrilación eléctrica para corregir este trastorno.

La fibrilación ventricular necesita un tratamiento enérgico. La conversión al ritmo sinusal normal se consigue mediante una potente corriente eléctrica que condiciona que todo el miocardio entre de forma breve en estado refractario. Se han desarrollado técnicas para administrar la corriente de forma segura a través de la pared torácica intacta. Cuando se tiene éxito, el nódulo SA asume de nuevo la función de marcapasos normal para todo el corazón.

LA BOMBA CARDÍACA

Resulta impresionante la gran cantidad de trabajo realizada por el corazón durante la vida de un individuo. Una forma útil de comprender cómo realiza el corazón esta importante función es plantearse las relaciones entre estructura y función de sus componentes.

APLICACIÓN CLÍNICA

Recientemente, se han desarrollado dispositivos de desfibrilación-cardioversión implantables (DCI) para prevenir el fallecimiento de los pacientes que desarrollan de forma súbita una fibrilación ventricular o una taquicardia ventricular paroxística. La primera resulta mortal, salvo que se trate de forma inmediata, y la segunda suele culminar en una fibrilación ventricular con muerte súbita. El dispositivo de DCI suele implantarse a nivel subcutáneo en la región subclavicular izquierda de la pared torácica. Las derivaciones auricular y ventricular permiten registrar los electrocardiogramas de aurícula y ventrículo derechos, y también permiten estimular la aurícula derecha, el ventrículo derecho o ambas cámaras. La bobina de desfibrilación de la aurícula derecha permite aplicar una corriente eléctrica intensa al ventrículo y, de este modo, terminar con la arritmia mortal.

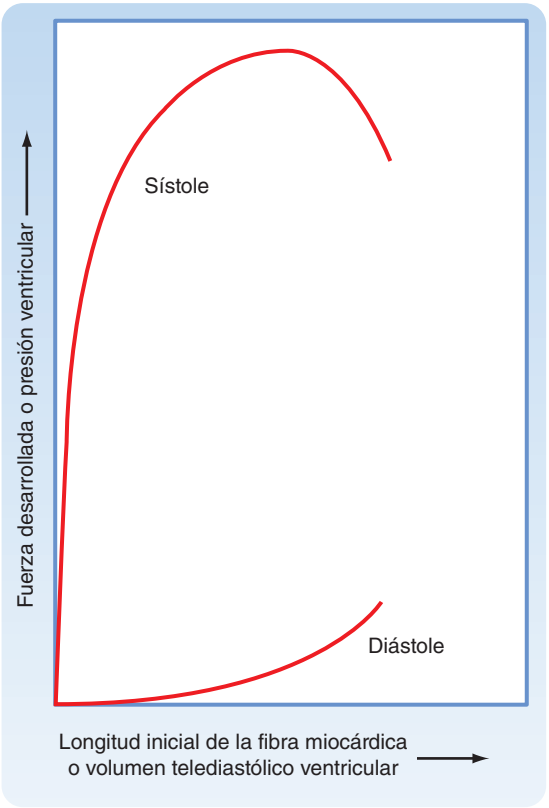
Relación entre la estructura y la función cardíaca

La célula miocárdica

Existen muchas semejanzas y diferencias morfológicas y funcionales importantes entre las células musculares esqueléticas y las miocárdicas (v. capítulos 12 y 13). Es importante recordar que ambos son músculos estriados, como consecuencia de la disposición regular de las proteínas contráctiles, actina y miosina, y que la generación de fuerza y la contracción de la fibra muscular es consecuencia de sus interacciones (es decir, de la teoría de los filamentos deslizantes).

Las relaciones longitud-fuerza son similares en ambos tipos de músculos. Esta relación puede representarse de forma gráfica para el corazón, como se muestra en la figura 16-36, sustituyendo la presión ventricular sistólica por la fuerza y el volumen ventricular telediastólico por

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 16-36.** Relación entre la longitud de la fibra miocárdica en reposo (longitud del sarcómero) o el volumen telediastólico, y la fuerza desarrollada o presión ventricular sistólica máxima durante la contracción ventricular en un corazón intacto. (Reproducido de Patterson SW et al J Physiol 48:465, 1914.)

la longitud de la fibra miocárdica en reposo (y, por tanto, del sarcómero). La curva inferior de la figura 16-36 corresponde al incremento de presión producido con cada incremento de volumen cuando el corazón se encuentra en diástole. La curva superior corresponde a la máxima presión que genera el ventrículo durante la sístole en función de la presión de llenado. Esta curva ilustra la **relación de Frank-Starling** (conocida también como ley de Starling del corazón).

La curva presión-volumen durante la diástole es bastante plana al principio (distensible), lo que indica que pueden asumirse grandes aumentos de volumen con pequeños incrementos de la presión. Por el contrario, el desarrollo de la presión sistólica es considerable con menores presiones de llenado. Sin embargo, cuanto mayor es el llenado, menos distensible será el ventrículo, lo que se traduce en un abrupto incremento de la curva de presión diastólica para volúmenes intraventriculares mayores.

En un corazón intacto normal, la máxima fuerza se consigue con una presión de llenado de unos 12 mmHg. En este valor de presión diastólica intraventricular, que se acerca al límite superior observado en un corazón sano, la longitud del sarcómero se aproxima a su longitud de reposo de 2,2 µm. Sin embargo, la fuerza que se genera alcanza el máximo para presiones de llenado de hasta 30 mmHg. Cuando la presión diastólica es incluso superior (> 50 mmHg), la longitud del sarcómero no supera las 2,6 µm. Esta capacidad del miocardio para resistir la distensión a presiones de llenado más altas posiblemente depende de los elementos no contráctiles del tejido cardíaco (tejido conjuntivo), y puede servir como un mecanismo de seguridad frente a la sobrecarga del corazón en diástole. En general, la presión diastólica ventricular mide 0-7 mmHg, y la longitud promedio del sarcómero es de 2,2 µm. Por tanto, un corazón sano funciona en la parte ascendente de la curva de Frank-Starling que se muestra en la figura 16-36.

Anatomía funcional

Músculo cardíaco

El músculo cardíaco funciona como un sincitio, de forma que un estímulo aplicado en cualquier parte del músculo cardíaco determina la contracción de todo el músculo. Existen uniones en hendidura de alta conductancia en los discos intercalados entre las células adyacentes, que facilitan la conducción del impulso cardíaco de una célula a la siguiente.

El músculo cardíaco tiene que contraerse de forma repetida durante toda la vida, y necesita un aporte continuo de O_2. Por ello, el músculo cardíaco contiene muchas mitocondrias. El gran número de mitocondrias, que disponen de las enzimas necesarias para la fosforilación oxidativa permite una oxidación rápida de sustratos y la síntesis de ATP, lo que cubre las necesidades de energía del miocardio.

Para aportar una cantidad adecuada de O_2 y sustratos a esta maquinaria metabólica, el miocardio cuenta también con una rica red de capilares, aproximadamente un capilar por cada fibra. Por tanto, las distancias de difusión son cortas, y el O_2, el CO_2, los sustratos y los desechos se pueden mover con rapidez entre la célula miocárdica y el capilar. El **sistema de túbulos transversos (T)** de las células miocárdicas participa en este intercambio de sustancias entre la sangre capilar y las células del miocardio (como se describe más adelante, el sistema de túbulos T resulta esencial también en el acoplamiento excitación-contracción). El sistema de túbulos T falta o está poco desarrollado en las células auriculares de muchos mamíferos.

Acoplamiento excitación-contracción

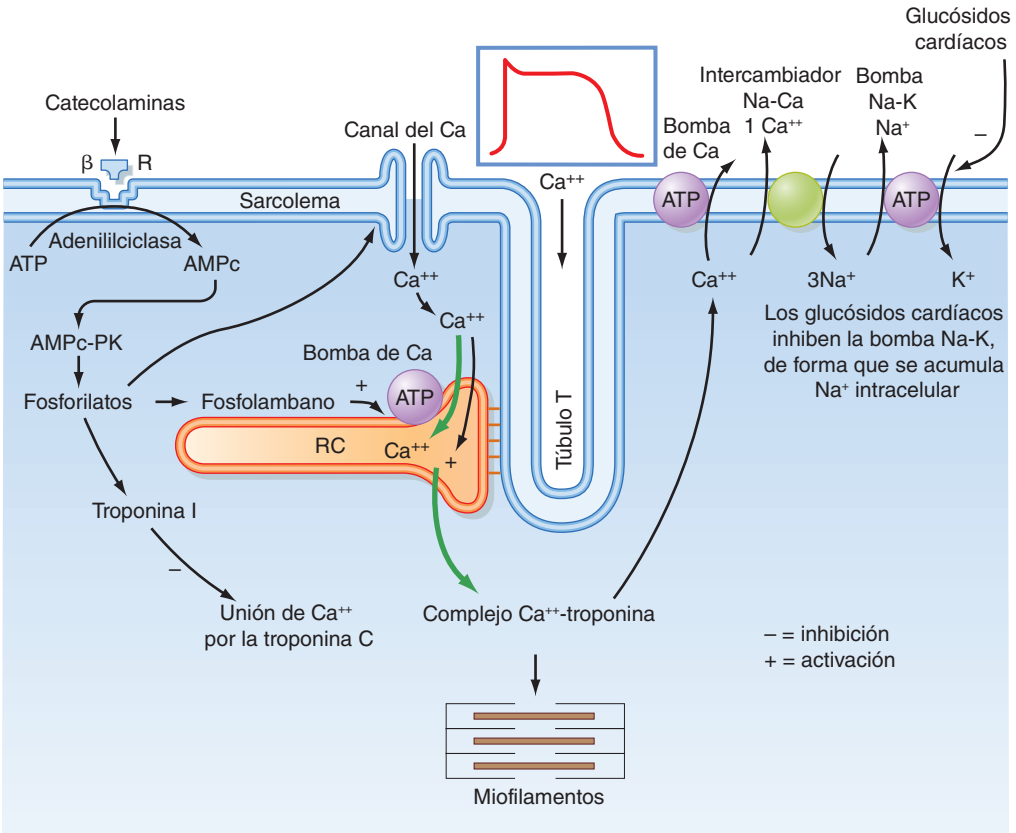
Los primeros estudios realizados sobre corazones aislados indicaron que son necesarias concentraciones óptimas de Na^+, K^+ y Ca^{++} en el líquido extracelular para que el músculo cardíaco se contraiga. En ausencia de Na^+, el corazón no resulta excitable y no late. Como se ha comentado anteriormente, el potencial de la membrana en reposo es independiente del gradiente de $[Na^+]_o$ a través de la membrana, pero muy dependiente de la $[K^+]_o$. Una reducción o un aumento de la $[K^+]_o$, sobre todo si es importante o si se produce con rapidez, puede causar arritmias, pérdida de excitabilidad de las células miocárdicas e incluso parada cardíaca. El Ca^{++} resulta fundamental para la contracción cardíaca. Si se elimina el calcio del líquido extracelular, se reducirá la fuerza contráctil y se producirá una parada en diástole. Por el contrario, el aumento de la $[Ca^{++}]_o$ aumenta la fuerza de la contracción, y una $[Ca^{++}]_o$ muy elevada induce una parada cardíaca en sístole (rigor). La $[Ca^{++}]$ intracelular libre es el factor principal responsable del estado contráctil del miocardio.

http://booksmedicos.org

El proceso mediante el cual el potencial de acción del miocito cardíaco consigue la contracción se denomina **acoplamiento excitación-contracción** (v. capítulo 13). El músculo cardíaco se excita cuando una onda de excitación se disemina con rapidez por el sarcolema del miocardio de una célula a otra a través de las uniones en hendidura. La excitación también se extiende hacia el interior de la célula por los túbulos T, que se invaginan hacia el interior de las fibras cardíacas en las líneas Z. La estimulación eléctrica a nivel de la línea Z o la aplicación de Ca^{++} en la línea Z en una fibra cardíaca pelada (a la que se quita el sarcolema) desencadena una contracción localizada de las miofibrillas adyacentes. Durante la fase de meseta (fase 2) del potencial de acción, la permeabilidad del sarcolema para el Ca^{++} aumenta, y se produce un flujo de Ca^{++} a favor de su gradiente electroquímico, con entrada del mismo a la célula a través de canales del Ca^{++} presentes en el sarcolema y los túbulos T.

Durante el potencial de acción, el Ca^{++} entra en la célula a través de los canales de Ca^{++} (de tipo L). Sin embargo, la cantidad de calcio que penetra en la célula desde el líquido intersticial extracelular no es suficiente para inducir la contracción de las miofibrillas. Por el contrario, actúa como un estímulo gatillo (**Ca^{++} gatillo**) para que se libere Ca^{++} del RS, lugar en el que se almacena el Ca^{++} intracelular (fig. 16-37). El calcio abandona el RS a través de unos canales de liberación del Ca^{++}, que se denominan **receptores de rianodina**, porque la proteína de los canales, conocida también como proteína de los pies o prolongaciones de la unión, se liga a la rianodina con gran avidez. La $[Ca^{++}]$ citoplasmática aumenta desde unos valores en reposo de 10^{-7} M hasta 10^{-5} M durante la excitación. Este Ca^{++} se liga después a la proteína troponina C, y este complejo Ca^{++}-troponina C interacciona con la tropomiosina para desbloquear los sitios activos entre los filamentos de actina y miosina. Este desbloqueo inicia el ciclo de enlaces cruzados y la contracción de las miofibrillas.

Los mecanismos que incrementan la $[Ca^{++}]$ citosólica aumentan la fuerza generada, y los que la reducen, disminuyen la fuerza generada. Por ejemplo, las catecolaminas aumentan la entrada de Ca^{++} en la célula por fosforilación de los canales del Ca^{++} del sarcolema a través de una proteincinasa dependiente del AMPc. Esto, a su vez, libera más Ca^{++} del RS y, en consecuencia, la fuerza contráctil aumenta. El aumento de la $[Ca^{++}]_o$ incrementará la cantidad de calcio que entra a la célula a través de los canales del Ca^{++} y ello aumentará la fuerza contráctil, según se acaba de describir. Una reducción de los gradientes de Na^+ a través del sarcolema aumenta también la fuerza contráctil, un efecto mediado por el sistema de transporte inverso $3Na^+$-$1Ca^{++}$, que se encarga en condiciones normales de sacar calcio de la célula (v. fig. 16-37). Por ejemplo, una reducción de la $[Na^+]_o$ condiciona que entre menos Na^+ en la célula intercambiado



● **Figura 16-37.** Diagrama esquemático del movimiento de calcio en el acoplamiento excitación-contracción en el músculo cardíaco. La entrada de Ca^{++} desde el líquido intersticial durante la excitación activa la liberación de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico (RC). El Ca^{++} libre en el citosol activa la contracción de los miofilamentos (sístole). La relajación (diástole) se produce como consecuencia de la captación de Ca^{++} por el RC, por la salida de Ca^{++} intracelular a través del sistema de transporte inverso $3Na^+$-$1Ca^{++}$ y, en un grado limitado, por la bomba ATPasa de Ca^{++}. Rβ: receptor β-adrenérgico; AMPc-PK: proteincinasa dependiente de AMPc.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por calcio, lo que se traduce en un incremento de la $[Ca^{++}]_i$ y de la fuerza de contracción. Un incremento de la $[Na^+]_i$ tendrá un efecto similar. De hecho, éste es el mecanismo mediante el cual los glucósidos cardíacos aumentan la fuerza contráctil. Los glucósidos cardíacos inhiben la ATPasa Na^+-K^+ y, de este modo, incrementan la $[Na^+]_i$ en estas células. La $[Na^+]$ citosólica elevada invierte la dirección del sistema de transporte inverso $3Na^+$-$1Ca^{++}$ y esto saca menos Ca^{++} de las células. El incremento de la $[Ca^{++}]_i$ se traduce en un incremento de la fuerza contráctil. Por último, la fuerza de contracción se reduce cuando lo hace la $[Ca^{++}]_i$ por una reducción de la $[Ca^{++}]_o$, por un aumento del gradiente de Na^+ a través del sarcolema o por la administración de un antagonista del calcio que impide que el calcio entre en las células miocárdicas.

Al final de la sístole, se detiene la entrada de Ca^{++} y el RS ya no se estimula para liberar calcio. De hecho, el RS capta con avidez Ca^{++} mediante una ATPasa de Ca^{++}. Esta ATPasa de Ca^{++} del RS es parecida, aunque no igual, que la ATPasa de Ca^{++} del sarcolema. La $[Ca^{++}]$ citosólica disminuye durante la diástole por acción del sistema de transporte inverso $3Na^+$-$1Ca^{++}$ en el sarcolema, y también por la ATPasa de Ca^{++} del sarcolema (v. fig. 16-37).

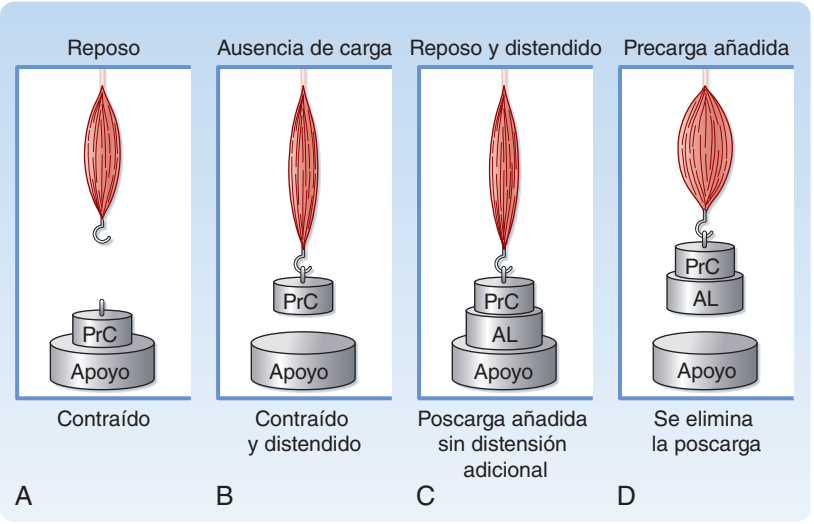
La contracción y relajación cardíacas se aceleran ambas por las catecolaminas. Cuando las catecolaminas se unen a sus receptores (receptores β_1), se activa la adenilato ciclasa, de forma que aumenta la concentración intracelular de AMPc y esto condiciona la activación de la proteincinasa A dependiente de AMPc (PKA). La PKA realiza múltiples efectos en la célula. Como se ha descrito anteriormente, fosforila los canales del Ca^{++} del sarcolema y condiciona la entrada de calcio en la célula, de forma que aumenta la fuerza de contracción. Además, la PKA fosforila también otras proteínas que facilitan la relajación. Una de estas proteínas es el **fosfolambano**. El fosfolambano normalmente inhibe a la ATPasa de Ca^{++} del RS. Sin embargo, cuando se fosforila, esta acción inhibidora del fosfolambano se reduce, y se potencia la captación de Ca^{++} hacia el RS. Este aumento de la actividad de la ATPasa de Ca^{++} del RS reduce la $[Ca^{++}]_i$, provocando relajación. La PKA también fosforila la troponina I, que a su vez inhibe la unión de calcio a la troponina C. En consecuencia, la tropomiosina recupera su posición de bloqueo de los sitios de unión de la miosina en los filamentos de actina y se consigue la relajación.

Maquinaria contráctil miocárdica y contractilidad

La contracción del músculo cardíaco depende tanto de la **precarga** como de la **poscarga** (fig. 16-38). La precarga es la fuerza que distiende las fibras musculares relajadas. Por ejemplo, en el ventrículo izquierdo el llenado con sangre y la consiguiente distensión de la pared durante la diástole se corresponden con la precarga. La poscarga es la fuerza contra la cual tiene que actuar el músculo que se contrae. Si se piensa en el ventrículo izquierdo otra vez, la poscarga es la presión en la aorta que se debe superar por el músculo ventricular izquierdo al contraerse para abrir la válvula aórtica y propulsar la sangre.

La precarga puede incrementarse llenando más el ventrículo izquierdo durante la diástole (es decir, aumentando el **volumen telediastólico**). Cuando los volúmenes telediastólicos son inferiores, los incrementos de la presión de llenado durante la diástole generan una mayor presión sistólica en la siguiente contracción. La presión sistólica aumenta hasta alcanzar un valor máximo cuando la precarga es óptima (fig. 16-36). Si el llenado diastólico supera este punto, no se consigue aumentar la presión generada. Cuando las presiones de llenado son muy altas, la presión máxima generada en la sístole llega incluso a disminuir.

Cuando la precarga se mantiene constante, será posible alcanzar una presión sistólica más elevada durante las contracciones ventriculares incrementando la poscarga (es decir, aumentando la presión aórtica limitando el flujo de sangre arterial hacia la periferia). Los incrementos progresivos de la poscarga determinan unas presiones sistólicas máximas cada vez mayores. Sin embargo, si se sigue aumentando la poscarga, se hace tan grande que el ventrículo ya no es capaz de generar suficiente fuerza como para abrir la válvula aórtica. En este momento, la sístole ventricular será totalmente isométrica (es decir, no se propulsará nada de sangre) y no se observarán cambios en el volumen ventricular durante la sístole. La máxima presión generada por el ventrículo izquierdo en estas condiciones es la fuerza isométrica máxima que el ventrículo puede generar para una precarga determinada. Cuando las precargas son inferiores al volumen de llenado óptimo, el aumento de la misma puede conseguir una mayor fuerza isométrica máxima (v. fig. 16-36).



● **Figura 16-38.** Precarga y poscarga en un músculo papilar. **A**, Estado de reposo en un corazón intacto, justo antes de la apertura de las válvulas AV. **B**, Precarga, en el corazón intacto al final del llenado ventricular. **C**, Precarga sostenida más poscarga en un corazón intacto, justo antes de la apertura de la válvula aórtica. **D**, Eliminación de la precarga más poscarga en un corazón intacto, eyección ventricular con reducción del volumen ventricular. PoC: poscarga; PrC: precarga; PoC + PrC = carga total.

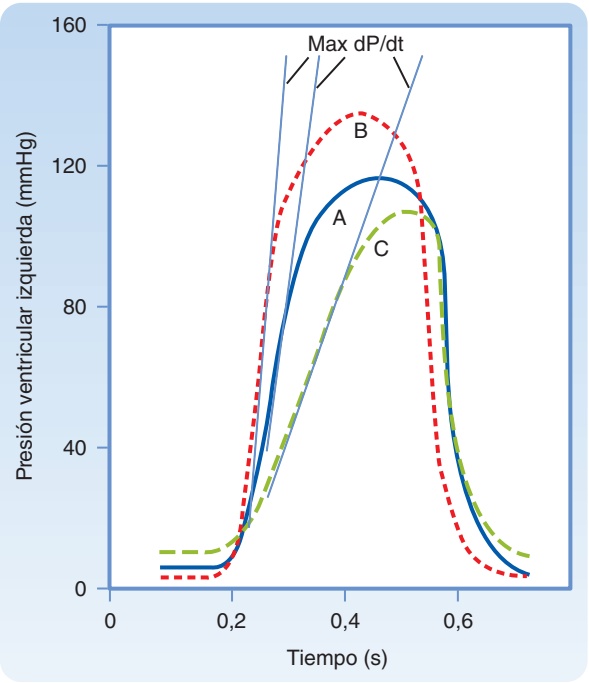
http://booksmedicos.org

En un animal intacto, la precarga y la poscarga dependen de determinadas características del sistema vascular y del comportamiento del corazón. En relación con los vasos, el grado de tono vasomotor y la resistencia periférica condicionan la precarga y la poscarga. En cuanto al corazón, el cambio de la frecuencia cardíaca o del volumen sistólico influye también en estos dos parámetros. Por tanto, existe una interacción entre los factores cardíacos y vasculares para modificar la precarga y la poscarga (v. capítulo 19).

La contractilidad define el rendimiento cardíaco para una determinada precarga y poscarga. La contractilidad determina el cambio de la fuerza isométrica máxima (presión isovolumétrica) para una determinada longitud inicial de la fibra (volumen telediastólico). Es posible aumentar la contractilidad con algunos fármacos, como la noradrenalina o el digital, o con aumentos de la frecuencia de contracción (**taquicardia**). El aumento de la contractilidad (**efecto inotrópico positivo**) conseguido con estas intervenciones se traduce en un incremento progresivo de la fuerza generada y de la velocidad de contracción.

Índices de contractilidad

Es posible calcular un índice de contractilidad miocárdica razonable a partir de las curvas de presión ventricular (figura 16-39). Un corazón hipodinámico se caracteriza por un aumento de la presión telediastólica, una presión ventricular que aumenta de forma lenta y una fase de eyección algo reducida (curva C, fig. 16-39). Un corazón hiperdinámico (curva B, fig. 16-39) muestra una presión telediastólica reducida, con una presión ventricular que aumenta con rapidez y una fase de eyección breve. La pendiente de la rama ascendente de la curva de presión ventricular indica la máxima velocidad de desarrollo de fuerza por los ventrículos. La máxima velocidad de cambio de presión con el tiempo, es decir la **dP/dt máxima**, está representada por las tangentes en la zona con mayor pendiente de las ramas ascendentes de las curvas de presión ventricular de la figura 16-39. La pendiente de la rama ascendente es máxima durante la fase isovolumétrica de la sístole (fig. 16-40). Para cualquier nivel determinado de llenado ventricular, la pendiente es un índice de la velocidad de contracción inicial y, por tanto, de la contractilidad.



● **Figura 16-39.** Curvas de presión ventricular izquierda en las que se han trazado las tangentes respecto de las porciones más inclinadas de las ramas ascendentes para indicar los valores dP/dt máximos. A: control; B: corazón hiperdinámico, por ejemplo tras administrar noradrenalina; C: corazón hipodinámico, por ejemplo en la insuficiencia cardíaca.

De un modo parecido, es posible determinar el estado de contracción del miocardio a partir de la velocidad de flujo de la sangre observada inicialmente en la aorta ascendente durante el ciclo cardíaco (v. fig. 16-40). Además, la **fracción de eyección**, que es el cociente entre el volumen de sangre propulsado del ventrículo izquierdo con cada latido (**volumen sistólico**) y el volumen de sangre que queda en el ventrículo izquierdo al final de la diástole (volumen telediastólico), es muy utilizada en clínica como índice de contractilidad.

Cámaras cardíacas

Las aurículas son cámaras de pared delgada y baja presión, que sirven sobre todo como grandes reservorios de sangre para sus correspondientes ventrículos, más que como bombas esenciales para la propulsión de la sangre hacia delante. Los ventrículos están constituidos por un continuo de fibras musculares que se originan en el esqueleto fibroso de la base del corazón (principalmente, alrededor del orificio aórtico). Estas fibras se disponen en haces hacia la punta del corazón en la superficie epicárdica, pasan hacia el endocardio y sufren un cambio gradual en la orientación de 180° para acabar disponiéndose en paralelo a las fibras epicárdicas y formar el endocardio y los músculos papilares.

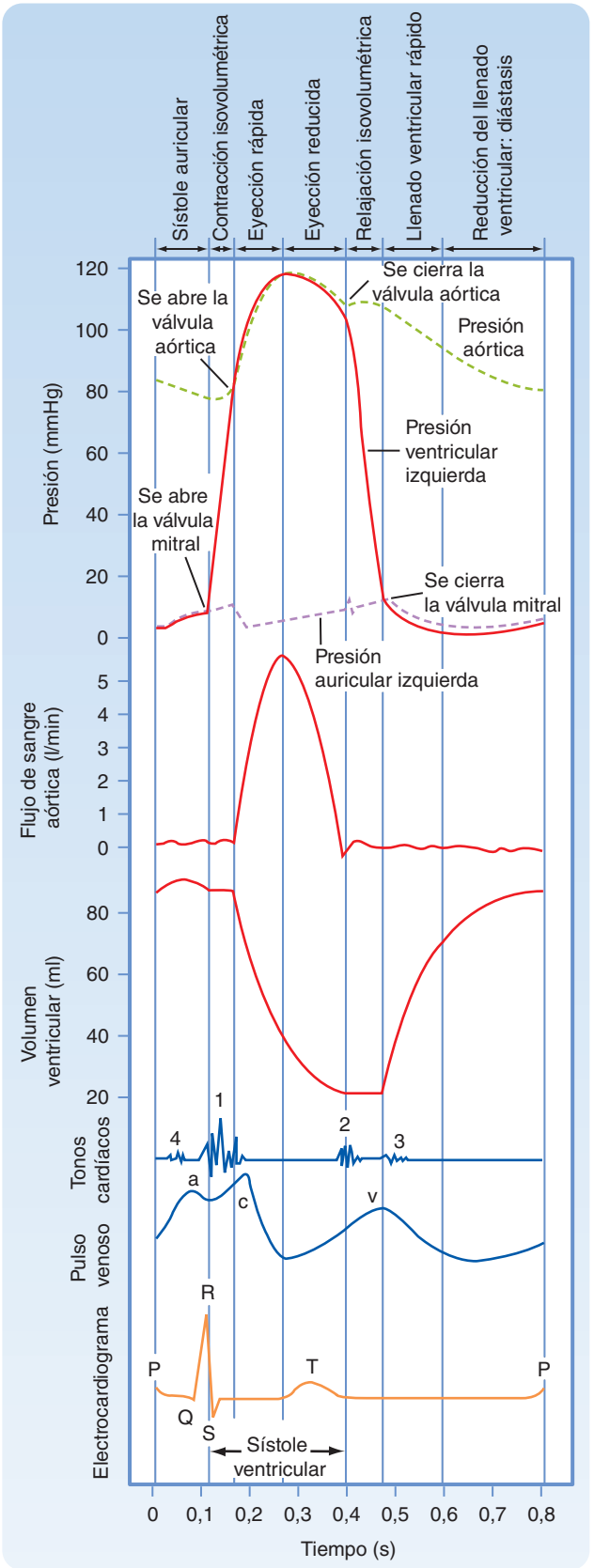
En la punta del corazón las fibras se retuercen y se dirigen hacia dentro para formar los músculos papilares. En la base del corazón y alrededor de los orificios valvulares, estas fibras miocárdicas forman una masa muscular gruesa y potente, que no sólo reduce el perímetro ventricular para facilitar la propulsión de la sangre sino que también reduce los orificios valvulares AV para facilitar el cierre valvular. La eyección ventricular se consigue también reduciendo el eje longitudinal cuando el corazón empieza a estrecharse hacia la base. La contracción precoz de la parte apical de los ventrículos acoplada a la aproximación de las paredes ventriculares empuja la sangre hacia los tractos de salida ventriculares. El ventrículo derecho, que desarrolla una presión media equivalente a una séptima parte de la generada por el izquierdo, es bastante más delgado que el izquierdo.

Válvulas cardíacas

Las valvas de las válvulas cardíacas están constituidas por delgados colgajos de tejido fibroso flexible, aunque resistente, revestido por endotelio, que se anclan con firmeza en la base de los anillos fibrosos valvulares. El movimiento de las valvas valvulares es básicamente pasivo, y la orientación de las válvulas cardíacas permite el flujo unidireccional de la sangre por el corazón. Existen dos tipos de válvulas a nivel cardíaco: las **auriculoventriculares** y las **semilunares** (figs. 16-41 y 16-42).

Válvulas auriculoventriculares. La válvula tricúspide, situada entre la aurícula y el ventrículo derechos, está cons-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 16-40.** Pulsos de presiones auricular izquierda, aórtica y ventricular izquierda correlacionados a lo largo del tiempo con el flujo aórtico, el volumen ventricular, los tonos cardíacos, el pulso venoso y el electrocardiograma a lo largo de todo un ciclo cardíaco completo.

tituida por tres cúspides, mientras que la válvula mitral, localizada entre las dos cavidades izquierdas, sólo tiene dos. La superficie total de las cúspides de cada válvula AV equivale aproximadamente al doble del correspondiente orificio valvular, de forma que se produce un notable solapamiento entre las valvas cuando las válvulas están en posición de cerrado. Unidos a los márgenes libres de estas válvulas se encuentran unos ligamentos delgados, pero fuertes (las cuerdas tendinosas), que se originan en los potentes músculos papilares de sus correspondientes ventrículos. Estos ligamentos evitan que las válvulas se eviertan durante la sístole ventricular.

En el corazón sano las valvas valvulares siguen relativamente juntas durante el llenado ventricular. La aproximación parcial de las superficies valvulares durante la diástole se consigue mediante corrientes en remolino, que son más importantes por detrás de las valvas, y por la tensión que se ejerce por las cuerdas tendinosas y los músculos papilares.

Válvulas semilunares. Las válvulas pulmonar y aórtica se localizan entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar, y entre el ventrículo izquierdo y la arteria aorta, respectivamente. Estas válvulas tienen tres estructuras a modo de cúspides insertadas en los anillos valvulares (v. figs. 16-41 y 16-42). Al final de la reducida fase de eyección de la sístole ventricular se produce un breve retorno de sangre hacia los ventrículos. Esta inversión del flujo junta las cúspides para evitar la regurgitación de la sangre hacia los ventrículos. Durante la sístole ventricular las cúspides no se apoyan contra las paredes de las arterias pulmonar o aorta sino que flotan con libertad en el torrente circulatorio en un punto situado aproximadamente a mitad de la distancia entre las paredes de los vasos y su posición de cierre. Por detrás de las válvulas semilunares se encuentran pequeñas evaginaciones (los senos de Valsalva) de la arteria pulmonar y aorta. En estos senos se generan corrientes de remolino que tienden a mantener las cúspides valvulares alejadas de las paredes de los vasos. Además, por detrás de las cúspides derecha e izquierda de la válvula aórtica se encuentran los orificios de las arterias coronarias derecha e izquierda, respectivamente. Si no fuera por la presencia de los senos de Valsalva y por las corrientes en remolino que se generan en su interior, los agujeros coronarios podrían bloquearse por las cúspides valvulares, con la consiguiente interrupción del flujo coronario.

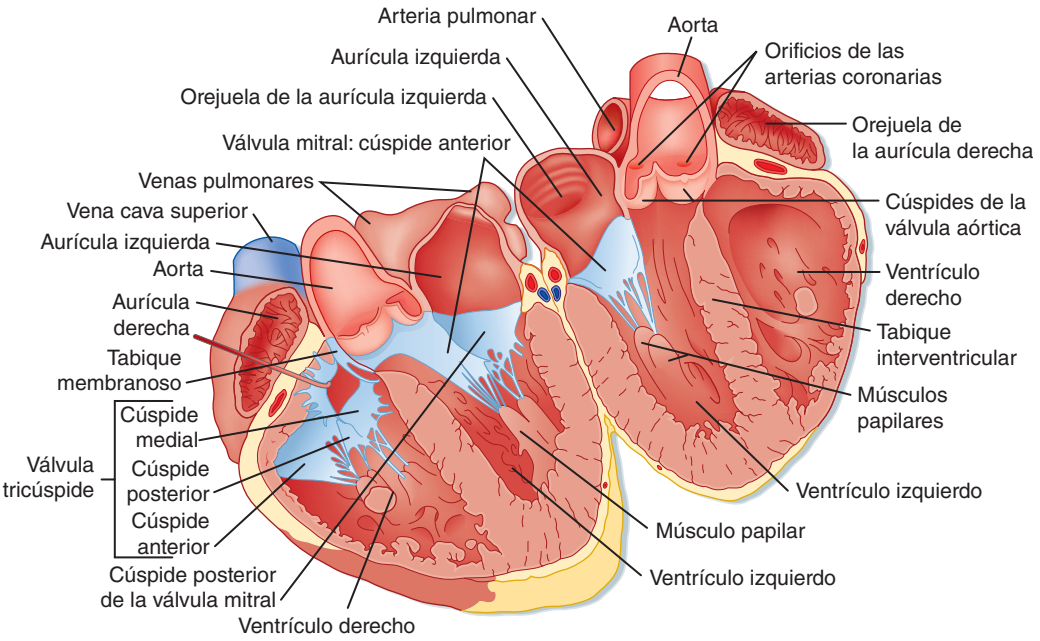
El pericardio

El pericardio rodea todo el corazón y la porción cardíaca de los grandes vasos, desde la cual se refleja hacia la superficie cardíaca formando el epicardio. Este saco contiene en condiciones normales una pequeña cantidad de líquido, que permite la lubricación para garantizar un movimiento continuo del corazón. El pericardio no es muy distensible, de forma que resiste los incrementos rápidos e importantes del tamaño cardíaco. Por tanto, el pericardio prevendría una sobredistensión abrupta de las cámaras cardíacas. Sin embargo, la ausencia congénita del pericardio o su resección quirúrgica no afecta mucho a la función cardíaca. En cualquier caso, cuando el pericardio está intacto, el aumento de la presión diastólica en un ventrículo aumenta la presión y reduce la distensibilidad del otro.

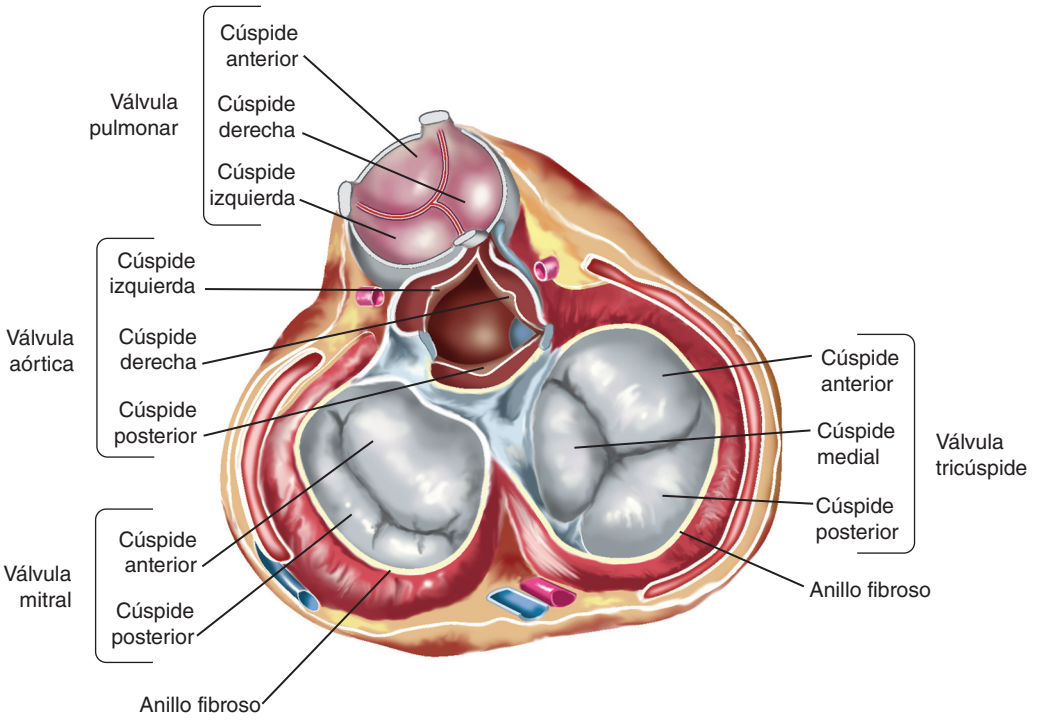
Tonos cardíacos

El corazón suele generar cuatro tonos cardíacos, aunque sólo se pueden auscultar dos con el estetoscopio normal.

http://booksmedicos.org



● Figura 16-41. Dibujo de un corazón seccionado en dirección perpendicular al tabique interventricular para mostrar las relaciones anatómicas entre las valvas de las válvulas auriculoventriculares y aórtica.



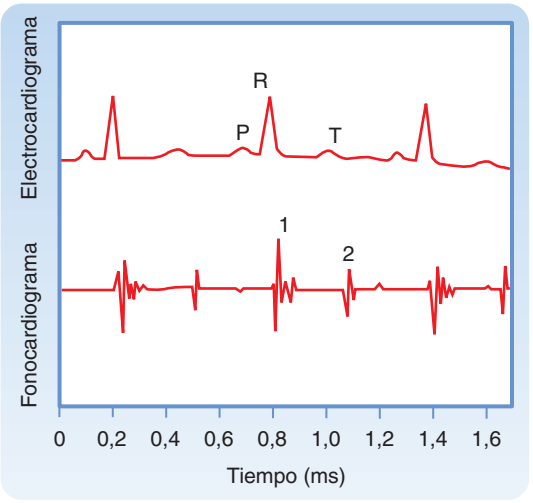
● Figura 16-42. Las cuatro válvulas cardíacas visualizadas desde la base del corazón. Obsérvese cómo se solapan las valvas cuando las válvulas están cerradas.

Cuando se utiliza la amplificación electrónica se consigue detectar los sonidos de menor intensidad y representarlos de forma gráfica como un fonocardiograma. Este método de registro de los tonos cardíacos más débiles ayuda a delimitar el momento exacto de estos tonos en relación con otros acontecimientos del ciclo cardíaco.

El primer tono cardíaco se genera al principio de la sístole ventricular (fig. 16-43) y refleja el cierre de las válvulas AV. Es el tono cardíaco más intenso y prolongado y tiene una característica en crescendo-decrescendo; se ausculta mejor en la región apical del corazón. Los sonidos correspondientes a la válvula tricúspide se escuchan mejor en el quinto espacio intercostal a la izquierda del esternón; los tonos mitrales se escuchan mejor en el quinto espacio intercostal a nivel de la punta del corazón.

El segundo tono cardíaco, que se debe al súbito cierre de las válvulas semilunares (v. fig. 16-43), está compuesto por vibraciones de mayor frecuencia (tono más agudo) y tiene una duración e intensidad menores que el primero. La porción del segundo tono generada por el cierre de la válvula pulmonar se ausculta mejor en el segundo interespacio torácico a la izquierda del esternón, mientras que el generado por la válvula aórtica se escucha mejor en el mismo espacio intercostal, pero a la derecha del esternón.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 16-43.** Fonocardiograma que muestra el primer y segundo tonos cardíacos y su relación con las ondas P, R y T del electrocardiograma. Líneas de tiempo = 0,04 s.

APLICACIÓN CLÍNICA

En los corazones sometidos a una sobrecarga, como sucede en la insuficiencia cardíaca congestiva, en la que el volumen ventricular está muy aumentado y las paredes ventriculares están distendidas al máximo, suele auscultarse un tercer tono cardíaco. El tercer tono cardíaco suele ser un signo grave en los pacientes con una cardiopatía. Cuando se acentúan el tercer y cuarto tonos cardíacos (auricular), como se observa en algunas patologías, pueden aparecer tripletes de tonos que recuerdan el galope de un caballo (por eso se denominan ritmos de galope).

La insuficiencia y la estenosis mitral producen, respectivamente, soplos sistólicos y diastólicos que se auscultan mejor sobre la punta del corazón. La insuficiencia y la estenosis aórticas, por el contrario, producen unos soplos diastólicos y sistólicos, respectivamente, que se escuchan mejor en el segundo espacio intercostal, justo a la derecha del esternón. Las características de estos soplos sirven como orientación importante para el diagnóstico de la enfermedad valvular.

El tono de la válvula aórtica suele ser más alto que el pulmonar, aunque sucede lo contrario si existe una hipertensión pulmonar. La naturaleza del segundo tono cardíaco se modifica con la respiración. Durante la espiración sólo se escucha un tono cardíaco, que refleja el cierre simultáneo de las válvulas pulmonar y aórtica. Sin embargo, durante la inspiración se produce un retraso del cierre de la válvula pulmonar, sobre todo como consecuencia del aumento del flujo generado por el aumento del retorno venoso relacionado con la inspiración*. Este cierre retrasado determina que el segundo tono cardíaco se pueda separar en dos componentes, proceso denominado **separación fisiológica** del segundo tono cardíaco.

En algunos niños con paredes torácicas delgadas y en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda se puede auscultar un tercer tono cardíaco. Este tono es una vibración de baja intensidad y frecuencia, y se escucha mejor en la región de la punta del corazón. Las vibraciones se producen al principio de la diástole, y se deben al cese brusco de la distensión ventricular y la desaceleración de la entrada de sangre al ventrículo. Un cuarto tono auricular corresponde a unas pocas oscilaciones de baja frecuencia. Este tono se puede auscultar en algunos individuos sanos, y se debe a la oscilación de la sangre y las cámaras cardíacas como consecuencia de la contracción auricular.

El ciclo cardíaco

Sístole ventricular

Contracción isovolumétrica. La fase que va desde el comienzo de la sístole ventricular hasta la apertura de las válvulas semilunares (cuando la presión ventricular aumenta de forma brusca) se denomina período de contracción isovolumétrica (literalmente «mismo volumen»). Este término resulta adecuado porque el volumen ventricular permanece constante durante este breve período (v. fig. 16-40). La aparición de una contracción isovolumétrica coincide con el pico de la onda R en el ECG, el comienzo del primer tono cardíaco y el incremento más precoz de la presión ventricular en la curva de presión ventricular tras la contracción auricular.

Eyección. La apertura de las válvulas semilunares marca el comienzo de la fase de eyección ventricular, que se puede dividir en una fase más precoz y corta (eyección rápida) y otra más tardía y prolongada (eyección reducida). La fase de eyección rápida se distingue de la de eyección reducida por tres características: *a*) un aumento brusco de la presión ventricular y aórtica, que termina en el máximo de la presión ventricular y aórtica; *b*) una reducción súbita del volumen ventricular, y *c*) un marcado incremento del flujo sanguíneo aórtico (v. figura 16-40). La marcada reducción de la presión en la aurícula izquierda observada al principio de la eyección ventricular se debe al descenso de la base del corazón con la consiguiente distensión de las aurículas. Durante el período de eyección reducida, la salida de sangre desde la aorta a los vasos periféricos supera la velocidad del gasto cardíaco, de forma que se reduce la presión aórtica. Durante la sístole ventricular, la sangre que regresa desde las venas periféricas a las aurículas condiciona un incremento progresivo de la presión auricular.

Obsérvese que durante el período de eyección rápida la presión ventricular izquierda supera ligeramente la presión aórtica, y el flujo de sangre por la aorta se acelera (sigue aumentando), mientras que durante la fase de eyección ventricular reducida se observa el fenómeno inverso. Esta inversión del gradiente de presión ventricular-aórtica en presencia de un flujo continuo de sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta es consecuencia del almacenamiento de energía potencial en las paredes arteriales distendidas. Esta energía potencial almacenada desacelera el flujo de sangre del ventrículo izquierdo hacia la aorta. El máximo de la curva de flujo coincide con el punto en el cual la curva de presión del ventrículo izquierdo se cruza con la curva de presión aórtica durante la eyección. Posteriormente, el flujo se desacelera (sigue disminuyendo) porque el gradiente de presión se ha invertido.

*Durante la inspiración se reduce la presión intratorácica (v. capítulo 21), lo que aumenta el retorno venoso hacia la aurícula derecha.

http://booksmedicos.org

La figura 16-40 muestra un registro de la curva de pulso venoso en la vena yugular. Aparecen tres ondas. La **onda a** se produce con el aumento de la presión ocasionado por la contracción auricular. La **onda c** de este registro se debe al impacto de la arteria carótida común con la vena yugular adyacente y, en cierta medida, también al cierre brusco de la válvula tricúspide en la primera fase de la sístole ventricular. Por último, la **onda v** refleja el aumento de la presión asociado con el llenado auricular. Obsérvese que, salvo la onda c, el pulso venoso se corresponde de forma estrecha con la curva de presión de la aurícula izquierda.

Al final de la eyección ventricular, un volumen de sangre similar al propulsado durante la sístole permanece dentro de las cavidades ventriculares. Este volumen residual es bastante constante en los corazones sanos. Sin embargo, el volumen residual se reduce en cierta medida cuando la frecuencia cardíaca aumenta o se reducen las resistencias vasculares periféricas.

Diástole ventricular

Relajación isovolumétrica. El cierre de la válvula aórtica produce la característica incisura (melladura) en la rama descendente de la curva de presión aórtica, y también es responsable del segundo tono cardíaco (con algunas vibraciones evidentes en la curva de presión auricular). La incisura marca el final de la sístole ventricular. El período comprendido entre el cierre de las válvulas semilunares y la apertura de las válvulas AV se denomina período de relajación isovolumétrica, y se caracteriza por una caída precipitada de la presión ventricular, sin cambios en el volumen ventricular.

Fase de llenado rápido. La mayor parte del llenado ventricular se produce inmediatamente después de la apertura de las válvulas AV. En este punto, la sangre que había regresado a las aurículas durante la sístole ventricular previa se libera de forma súbita hacia los ventrículos que se están relajando. Este período de llenado ventricular se conoce como fase de llenado rápido. En la figura 16-40 se marca el comienzo de la fase de llenado rápido con una reducción de la presión ventricular izquierda por debajo de la presión auricular izquierda. Esta inversión de las presiones abre la válvula mitral. El flujo rápido de la sangre desde las aurículas a los ventrículos que están relajándose determina una reducción transitoria de las presiones auricular y ventricular, y un aumento brusco del volumen ventricular.

Diástasis. La fase de llenado ventricular rápido se sigue de otra fase de llenado ventricular lento, denominado diástasis. Durante esta fase, la sangre que regresa desde las venas periféricas fluye al ventrículo derecho, y la sangre del pulmón lo hace hacia el ventrículo izquierdo. Este pequeño volumen añadido al llenado ventricular se marca con un incremento gradual de las presiones auricular, ventricular y venosa, y del volumen ventricular (v. fig. 16-40).

Sístole auricular. La aparición de la sístole auricular se produce poco después del comienzo de la onda P (despolarización auricular) en el ECG. El paso de la sangre desde la aurícula al ventrículo durante la contracción auricular completa el período de llenado ventricular. La sístole auricular es responsable del pequeño aumento de la presión auricular, ventricular y venosa, y del volumen ventricular (v. fig. 16-40). Durante toda la diástole ventricular la presión auricular apenas supera la ventricular, y esta pequeña diferencia de presión indica que el paso por las válvulas AV abiertas durante el llenado ventricular es una vía de baja resistencia.

Dado que no existen válvulas en la unión de las venas cavas y la aurícula derecha, y las venas pulmonares y la aurícula izquierda, la contracción auricular puede empujar la sangre en ambas direcciones. Sin embargo, en realidad poca sangre se bombea de regreso hacia las ramas venosas durante la breve contracción auricular, principalmente por la inercia del flujo entrante.

La contribución de la contracción auricular al llenado ventricular está determinada en gran parte por la frecuencia cardíaca y la posición de las válvulas AV. Cuando la frecuencia cardíaca es lenta, el llenado se interrumpe casi del todo al final de la diástasis, y la contracción auricular aporta poca sangre más al llenado. Sin embargo, en la taquicardia la diástasis es más corta y la contribución auricular puede ser más importante. Si la taquicardia llega a niveles tan importantes que se altera la fase de llenado rápido, la contracción auricular tendrá una gran importancia para poder propulsar la sangre con rapidez hacia el ventrículo durante este breve período del ciclo cardíaco. Si el período de relajación ventricular es tan breve que el llenado se compromete de forma importante, ni siquiera la contracción auricular logrará un llenado ventricular adecuado, y la consiguiente reducción del gasto cardíaco puede ocasionar un síncope (desvanecimiento).

Relación presión-volumen

La figura 16-44 resume los cambios en la presión y el volumen del ventrículo izquierdo durante el ciclo cardíaco. El llenado diastólico comienza en A, cuando la válvula mitral se abre, y se termina en C, cuando la válvula mitral se cie-

APLICACIÓN CLÍNICA

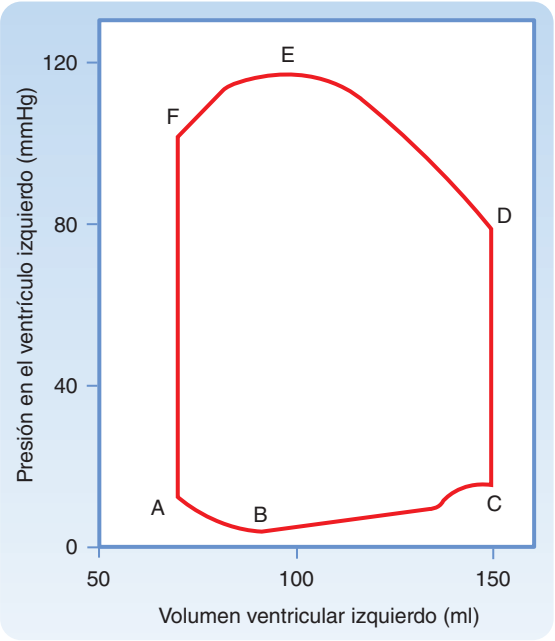
Un aumento de la contractilidad miocárdica, como se asocia con las catecolaminas o la digital en los pacientes con insuficiencia cardíaca, puede reducir el volumen ventricular residual y aumentar el volumen sistólico y la fracción de eyección. En los corazones muy hipodinámicos y dilatados el volumen residual puede llegar a ser muy superior al volumen sistólico.

APLICACIÓN CLÍNICA

La contracción auricular no resulta esencial para el llenado ventricular, como se confirma en los pacientes con fibrilación auricular o bloqueo cardíaco completo. En la fibrilación auricular, las miofibrillas auriculares se contraen de una forma continua y descoordinada, por lo que no pueden bombear sangre hacia los ventrículos. En el bloqueo cardíaco completo, las aurículas y los ventrículos laten de forma independiente entre ellos. Sin embargo, el llenado ventricular puede ser normal en los pacientes con estas dos clases de arritmias.

En determinadas situaciones patológicas, las válvulas AV pueden estar muy estenosadas. En estas circunstancias, la contracción auricular tiene una importancia mucho mayor para el llenado ventricular que en el corazón normal.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



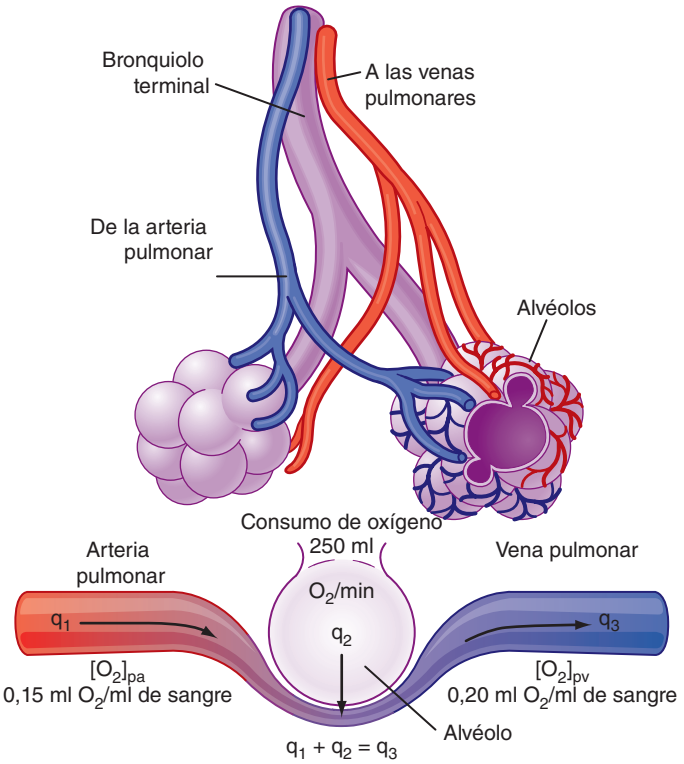
● **Figura 16-44.** Curva presión-volumen del ventrículo izquierdo para un solo ciclo cardíaco (ABCDEF).

rra. La reducción inicial de la presión ventricular izquierda (A a B) a pesar del flujo rápido de sangre procedente de la aurícula izquierda se explica por una relajación y distensibilidad progresivas del ventrículo. Durante el resto de la diástole (B a C), el aumento de la presión ventricular refleja el llenado ventricular y los cambios en las características elásticas pasivas de los ventrículos. Obsérvese que sólo se produce un pequeño aumento de la presión con aumentos notables del volumen ventricular durante la diástole (B a C). Este pequeño incremento de presión refleja la distensibilidad del ventrículo izquierdo durante la diástole. El pequeño aumento de presión a la izquierda de C se debe a la contribución de la contracción auricular al llenado ventricular. Durante la contracción isovolumétrica (C a D), se produce un abrupto incremento de la presión, pero el volumen ventricular no sufre cambios, porque las válvulas mitral y aórtica están ambas cerradas. En D se produce la apertura de la válvula aórtica, y durante la primera fase de la eyección (eyección rápida, D a E) la gran reducción de volumen se asocia con un incremento lento mantenido de la presión ventricular. Esta reducción de volumen se sigue de una eyección reducida (E a F) y un pequeño descenso de la presión ventricular. La válvula aórtica se cierra en F, y este acontecimiento va seguido de una relajación isovolumétrica (F a A), que se caracteriza por una súbita disminución de la presión. El volumen ventricular no sufre cambios durante el intervalo entre F y A, porque las válvulas mitral y aórtica están cerradas. La válvula mitral se abre en A, y esto completa un ciclo cardíaco.

Medida del gasto cardíaco

El principio de Fick

En 1870, el fisiólogo alemán Adolph Fick describió el primer método para medir el gasto cardíaco en animales y personas intactas. La base de este método, conocido como **principio de Fick**, es una sencilla aplicación de la ley de conservación de las masas. El principio se deriva



● **Figura 16-45.** Esquema que ilustra el principio de Fick para la medición del gasto cardíaco. El cambio de color desde la arteria pulmonar a la vena pulmonar refleja el cambio de color de la sangre cuando la venosa se oxigena por completo.

de que la cantidad de oxígeno que llega a los capilares pulmonares a través de la arteria pulmonar, más la cantidad de oxígeno que entra en los capilares pulmonares desde los alvéolos, debe ser igual a la cantidad de sangre que es transportada por las venas pulmonares.

El principio de Fick se ilustra de forma gráfica en la figura 16-45. La velocidad de llegada de oxígeno a los pulmones, q_1, equivale a la concentración de oxígeno en la sangre arterial pulmonar $[O_2]_{pa}$ multiplicado por el flujo de sangre arterial a nivel pulmonar, Q, que equivale al gasto cardíaco; dicho de otro modo:

● **Ecuación 16-1**

$$q_1 = Q[O_2]_{pa}$$

Consideremos que q_2 es la velocidad neta de captación de oxígeno de los alvéolos por los capilares pulmonares. En el equilibrio, q_2 equivale al consumo corporal de oxígeno. La velocidad a la que el oxígeno es alejado por las venas pulmonares, q_3, equivale a la concentración de oxígeno en la sangre venosa pulmonar, $[O_2]_{pv}$, multiplicada por el flujo venoso pulmonar total, que se corresponde con el flujo de la arteria pulmonar; dicho de otro modo:

● **Ecuación 16-2**

$$q_3 = Q[O_2]_{pv}$$

Si se tiene en cuenta la conservación de masas:

● **Ecuación 16-3**

$$q_1 + q_2 = q_3$$

http://booksmedicos.org

de forma que:

● **Ecuación 16-4**

$$Q[O_2]_{pa} + q_2 = Q[O_2]_{pv}$$

Si se despeja el gasto cardíaco:

● **Ecuación 16-5**

$$Q = q_2/([O_2]_{pv} - [O_2]_{pa})$$

La ecuación 16-5 corresponde al enunciado del principio de Fick.

La determinación del gasto cardíaco por este método requiere tres valores: *a*) el consumo corporal de O_2; *b*) la concentración de O_2 en la sangre venosa pulmonar ($[O_2]_{pv}$), y *c*) la concentración de O_2 en la sangre arterial pulmonar ($[O_2]_{pa}$). El consumo de O_2 se calcula a partir de medidas del volumen y el contenido de O_2 en el aire espirado en un intervalo de tiempo determinado. Dado que la concentración de O_2 en la sangre arterial periférica es prácticamente la misma que se encuentra en las venas pulmonares, el valor de $[O_2]_{pv}$ se mide en una muestra de sangre arterial periférica obtenida mediante punción con aguja. La composición de la sangre arterial pulmonar y la de la sangre venosa sistémica mixta es idéntica. Las muestras para la determinación de O_2 se obtienen en la arteria pulmonar o en el ventrículo derecho a través de un catéter. Es posible introducir un catéter muy flexible con un pequeño globo cerca de la punta por una vena periférica. Al ir empujando el tubo flexible, la sangre que fluye lo desplaza hacia el corazón. Siguiendo los cambios de presión, el médico puede introducir la punta del catéter en la arteria pulmonar.

Usando los valores que se recogen en la figura 16-45 se puede calcular el gasto cardíaco de la siguiente forma. Cuando se consumen 250 ml/min de O_2, el contenido de O_2 en la sangre arterial (venosa pulmonar) es de 0,20 ml de O_2/ml de sangre, y el contenido de O_2 en la sangre venosa mixta (arteria pulmonar) es de 0,15 ml de O_2/ml de sangre, el gasto cardíaco será equivalente a 250/(0,20-0,15) = 5.000 ml/min.

El principio de Fick también puede utilizarse para estimar el consumo de O_2 en los órganos cuando se pueden determinar el flujo de sangre y el contenido de O_2 en la sangre arterial y venosa. Un reordenamiento matemático muestra que el consumo de O_2 equivale al flujo de sangre multiplicado por la diferencia de concentración arteriovenosa de O_2. Por ejemplo, si el flujo sanguíneo en un riñón es de 700 ml/min, el contenido de O_2 en sangre arterial es de 0,20 ml de O_2/ml de sangre, y en la sangre venosa este valor es de 0,18 ml de O_2/ml de sangre, la velocidad de consumo de O_2 en este riñón será de 700 (0,2-0,18) = 14 ml de O_2/min.

El gasto cardíaco puede medirse mediante técnicas no cruentas con ecocardiografía Doppler. Con este método se mide la velocidad de sangre en la aorta ascendente y, si se conoce la superficie transversal de la aorta (que también se mide con una ecocardiografía), se puede calcular el volumen de sangre que se propulsa en un solo latido (es decir, el volumen sistólico). Multiplicando el volumen sistólico por la frecuencia cardíaca se obtiene el gasto cardíaco en litros por minuto.

Consumo cardíaco de oxígeno y trabajo

El consumo de O_2 en el corazón depende de la intensidad y del tipo de actividad que realiza el corazón. En condiciones basales, el consumo miocárdico de O_2 es de 8-10 ml/min/100 g de corazón. Puede aumentar varias veces durante el ejercicio, y reducirse de forma moderada en condiciones como la hipotensión o la hipotermia. El contenido en O_2 de la sangre venosa cardíaca suele ser bajo (de unos 5 ml/dl), y el miocardio puede recibir poco O_2 adicional mediante la extracción del mismo de la sangre coronaria. Por tanto, un aumento de las necesidades cardíacas de O_2 se satisface principalmente mediante un incremento del flujo coronario (v. capítulo 17). En experimentos en los que se detiene el latido cardíaco manteniendo la perfusión coronaria, el consumo de O_2 se reduce hasta 2 ml/min/100 g de tejido o menos, que sigue siendo 6-7 veces superior al consumo de O_2 del músculo esquelético en reposo.

El trabajo del ventrículo izquierdo en cada latido (trabajo sistólico) equivale aproximadamente al producto del volumen sistólico por la presión aórtica media contra la cual se bombea la sangre del ventrículo izquierdo. El trabajo cardíaco, **W**, se puede definir como:

● **Ecuación 16-6**

$$W = \int_{t_1}^{t_2} PdV$$

Es decir, cada pequeño incremento del volumen bombeado, **dV**, se multiplica por la presión asociada, **P**, y los productos **PdV** se integran a lo largo del período de tiempo de interés, $\mathbf{t_2 - t_1}$, para calcular el trabajo total. En condiciones de flujo estacionario:

● **Ecuación 16-7**

$$W = PV$$

Cuando el gasto cardíaco tiene un nivel de reposo, el componente de energía cinética se puede considerar despreciable. Sin embargo, cuando el gasto cardíaco está aumentado, como sucede con el ejercicio agotador, el componente de energía cinética puede representar hasta el 50% del trabajo cardíaco total. Si se produce de forma simultánea una reducción a la mitad de la presión aórtica y una duplicación del gasto cardíaco o al contrario, el valor de trabajo cardíaco calculado será el mismo. Sin embargo, las necesidades de O_2 serán mayores para cualquier grado de trabajo cardíaco cuando una mayor proporción del mismo sea debida a la presión, en contraposición con el volumen. Un aumento del gasto cardíaco con una presión aórtica constante (trabajo de volumen) se consigue con un pequeño incremento del consumo de O_2 del ventrículo izquierdo, mientras que el aumento de la presión arterial para un gasto cardíaco constante (trabajo por presión) se consigue con un aumento grande del consumo miocárdico de O_2. Por tanto, el consumo miocárdico de oxígeno puede no correlacionarse bien con el trabajo cardíaco global. La magnitud y la duración de la presión ventricular izquierda se correlacionan con el consumo de O_2 en el ventrículo izquierdo.

El trabajo realizado por el ventrículo derecho es la séptima parte del realizado en el izquierdo, porque la resistencia vascular pulmonar es mucho menor que la sistémica.

Eficiencia cardíaca

La eficiencia del corazón se puede calcular como el cociente entre el trabajo realizado y la energía total consumida. Si se asume que el consumo promedio de O_2 es de 9 ml/min/100 g para los dos ventrículos, un corazón de 300 g consumiría unos 27 ml de O_2/min. Este valor equi-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

La mayor energía necesaria para el trabajo contra presión en comparación con el trabajo contra volumen tiene importancia clínica, especialmente en la estenosis aórtica. En este trastorno, el consumo de oxígeno en el ventrículo izquierdo aumenta, sobre todo por la elevada presión intraventricular generada durante la sístole. Sin embargo, la presión de perfusión coronaria y el aporte de oxígeno son normales o están reducidos por la caída de la presión a través del orificio estrecho de la válvula aórtica enferma.

vale a 130 calorías cuando el cociente respiratorio es de 0,82. Juntos, los dos ventrículos realizan unos 8 kg por metro de trabajo al minuto, que equivale a 18,7 calorías, de forma que la eficiencia del corazón es aproximadamente del 14%.

● Ecuación 16-8

$$18{,}7/130 \times 100 = 14\%$$

La eficiencia mecánica del corazón es ligeramente superior (18%), y se puede calcular restando el consumo de oxígeno del corazón que no late (asistólico) (unos 2 ml/min/100 g) del consumo total cardíaco de O_2 para el cálculo de la eficiencia. La eficiencia del corazón como bomba es relativamente baja. Durante el esfuerzo físico, esta eficiencia mejora porque se producen pocos cambios en la presión arterial media, pero el gasto cardíaco y el trabajo cardíaco aumentan de forma considerable sin un incremento proporcional en el consumo de O_2 en el miocardio. Es interesante destacar que la eficiencia química del corazón es bastante elevada, como indica la estimación del 60% para la producción de ATP a partir de la fosforilación oxidativa. La energía consumida en el metabolismo cardíaco que no contribuye a propulsar la sangre por el organismo aparece en forma de calor. La energía de la sangre que fluye también se disipa como calor.

Consumo de sustratos

El corazón puede realizar una utilización versátil de los sustratos y, dentro de ciertos límites, la captación de un sustrato concreto es directamente proporcional a su concentración arterial. El uso de un sustrato determinado por el corazón también está determinado por la presencia o ausencia de otros. Por ejemplo, si se añade lactato a la sangre que perfunde un corazón que está metabolizando glucosa, se reducirá la captación de glucosa, y al contrario. Cuando las concentraciones en sangre son normales, glucosa y lactato se consumen a la misma velocidad, aproximadamente.

Por el contrario, la captación de piruvato es muy baja, al igual que su concentración arterial. En el caso de la glucosa, la concentración umbral es de unos 4 mM. Por debajo de esta concentración, el miocardio no capta nada de glucosa. La insulina reduce el umbral de glucosa y aumenta la velocidad de captación de la misma por el corazón. Existe un umbral muy bajo para la utilización cardíaca de lactato, y la insulina no influye sobre la captación miocárdica de esta sustancia. En condiciones de hipoxia, la utilización de la glucosa se facilita por un aumento de la velocidad de transporte a través de la membrana de la célula miocárdica. Sin embargo, el lactato no se puede metabolizar en condiciones de hipoxia cardíaca, y en condiciones anaeróbicas el corazón lo produce. Además de la producción de lactato, en el corazón hipóxico se produce la degradación de glucógeno.

Sólo el 35-40% del consumo cardíaco total de O_2 se explica por la oxidación de hidratos de carbono. Por tanto, el corazón consigue la mayor parte de su energía de la oxidación de fuentes distintas de los hidratos de carbono: ácidos grasos esterificados y no esterificados, que suponen el 60% del consumo miocárdico de O_2 en individuos en estado postabsortivo. Los umbrales de captación miocárdica para los distintos ácidos grasos son distintos, pero en general estos ácidos se utilizan en proporción directa a su concentración arterial. Los cuerpos cetónicos, sobre todo el acetoacetato, se oxidan con rapidez en el corazón, y son una fuente esencial de energía en la acidosis diabética. Igual que sucede con los hidratos de carbono, la utilización de otros sustratos distintos de éstos está determinada por la existencia de otros sustratos, de tipo hidrato de carbono o distinto. Por tanto, dentro de ciertos límites, el corazón utiliza de forma preferencial aquel sustrato del que tiene una mayor concentración. La contribución al gasto de energía miocárdico por oxidación de aminoácidos es pequeña.

En condiciones normales, el corazón consigue la energía de la fosforilación oxidativa, en la cual cada mol de glucosa genera 36 moles de ATP. Sin embargo, durante la hipoxia predomina la glucólisis y se producen 2 moles de ATP por cada mol de glucosa; también se limita la oxidación β de los ácidos grasos. Si la hipoxia se prolonga, se produce la depleción del fosfato de creatina celular y, al final, también del ATP.

En la isquemia se acumula ácido láctico y disminuye el pH intracelular. Esta situación inhibe la glucólisis, el consumo de ácidos grasos y la síntesis de proteínas, lo que determina una lesión celular con necrosis de las células miocárdicas.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Los potenciales de acción transmembrana registrados en los miocitos cardíacos pueden tener las siguientes cinco fases:

   Fase 0. La fase ascendente del potencial de acción comienza cuando un estímulo superior al umbral despolariza con rapidez la membrana mediante la activación de los canales rápidos del Na^+.

   Fase 1. La incisura es una repolarización parcial precoz que se debe al flujo de salida de K^+ a través de unos canales transmembrana que conducen la corriente de salida transitoria I_{to}.

   Fase 2. La meseta representa un equilibrio entre la entrada de Ca^{++} a través de los canales del Ca^{++} transmembrana y la salida de K^+ a través de varios canales del K^+.

   Fase 3. La repolarización final comienza cuando la salida de K^+ supera a la entrada de Ca^{++}. La repolarización parcial que resulta aumenta con rapidez la conductancia para el K^+ y recupera la polarización completa.

http://booksmedicos.org

Fase 4. El potencial de reposo de la célula totalmente repolarizada está determinado por la conductancia de la membrana celular al K^+, especialmente a través de los canales I_{K1}.

2. Los potenciales de acción de respuesta rápida se registran en las fibras miocárdicas auriculares y ventriculares, y en las fibras de conducción especializadas ventriculares (fibras de Purkinje). El potencial de acción se caracteriza por una amplitud grande, por una pendiente alta de la fase ascendente y por una meseta relativamente prolongada. El período refractario eficaz de las fibras de respuesta rápida comienza en la fase ascendente del potencial de acción, y persiste hasta la mitad de la fase 3. La fibra es relativamente refractaria durante el resto de la fase 3, y recupera la excitabilidad completa poco después de estar repolarizada por completo (fase 4).
3. Los potenciales de acción de respuesta lenta se registran en las células nodulares SA y AV normales y en las células miocárdicas anormales que se han despolarizado de forma parcial. El potencial de acción se caracteriza por un potencial de reposo menos negativo, una menor amplitud, una fase ascendente con menor pendiente y una meseta de menor duración que la que caracteriza a los potenciales de respuesta rápida. La fase ascendente de las fibras de respuesta lenta se debe a la activación de los canales del Ca^{++}. Las fibras de respuesta lenta se vuelven totalmente refractarias al principio de la fase ascendente, y pueden no recuperar la excitabilidad parcial hasta muy tarde en la fase 3 o hasta que la fibra se repolariza por completo.
4. En condiciones normales, el nódulo SA sirve como marcapasos cardíaco que inicia el impulso cardíaco. Este impulso se propaga desde el nódulo SA a las aurículas, y acaba llegando al nódulo AV. Tras sufrir un retraso en este nódulo AV, el impulso cardíaco se propaga por todos los ventrículos. Los focos ectópicos en la aurícula, el nódulo AV o el sistema de His-Purkinje pueden iniciar impulsos cardíacos propagados si las células marcapasos normales del nódulo SA se suprimen o si la ritmicidad de las células automáticas ectópicas está aumentada de forma anormal.
5. En determinadas condiciones normales, pueden generarse posdespolarizaciones con un potencial de acción normal. Las PDPP se originan al principio de la fase 3 de un potencial de acción normal. Son más probables cuando la duración del ciclo básico del latido iniciador es muy larga, y cuando los potenciales de acción cardíacos se prolongan de forma anormal. Las PDPT aparecen más tarde, durante las fases 3 o 4. Se producen con mayor probabilidad cuando la duración del ciclo básico de los latidos iniciadores es corta y cuando se sobrecargan las células cardíacas de Ca^{++}.
6. Las arritmias por reentrada se producen cuando un impulso cardíaco atraviesa un circuito de fibras cardíacas y entra en un tejido previamente excitado, cuando el impulso se transmite lentamente por el circuito o cuando el impulso queda bloqueado en una dirección en algún lugar del circuito.
7. El ECG, que se registra en la superficie corporal, representa la conducción del impulso cardíaco por todo el corazón. Se puede emplear el ECG para detectar y analizar determinadas arritmias cardíacas, como los ritmos sinoauriculares alterados, los bloqueos de la conducción AV, las despolarizaciones prematuras, las taquicardias ectópicas y la fibrilación auricular y ventricular.
8. Cuando llega la excitación, los canales del Ca^{++} regulados por voltaje se abren para que entre calcio extracelular en la célula. La entrada de Ca^{++} desencadena la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico. Esta $[Ca^{++}]_i$ aumentada induce la contracción de los miofilamentos. La relajación se consigue mediante la recuperación de la $[Ca^{++}]$ citosólica en reposo gracias al bombeo de Ca^{++} hacia el interior del retículo sarcoplásmico y su intercambio por Na^+ extracelular a través del sarcolema. La velocidad y la fuerza de la contracción son funciones de la $[Ca^{++}]_i$. La fuerza y la velocidad muestran una relación inversa, de forma que en ausencia de carga, la velocidad es máxima. En una contracción isovolumétrica no se produce acortamiento externo.
9. En la contracción ventricular, la precarga es la distensión de las fibras por sangre durante el llenado ventricular. La poscarga es la presión arterial contra la cual el ventrículo propulsa la sangre. Un aumento de la longitud de las fibras cardíacas, como sucede cuando aumenta la carga ventricular (precarga) durante la diástole, produce una contracción ventricular más potente. La relación entre la longitud de las fibras y la potencia de la contracción se denomina relación de Frank-Starling o ley de Starling del corazón.
10. La contractilidad es una expresión del rendimiento cardíaco para una precarga y poscarga determinadas. La contractilidad puede modularse por el sistema nervioso autónomo.
11. El gasto cardíaco se puede determinar, según el principio de Fick, midiendo el consumo corporal de oxígeno (q_2) y el contenido de oxígeno en las sangres arterial ($[O_2]_a$) y venosa mixta ($[O_2]_v$). El gasto cardíaco es igual a $q_2/([O_2]_a - [O_2]_v)$. Se puede medir también de forma no invasiva con ecocardiografía Doppler.
12. El miocardio sólo funciona de forma aeróbica y, en general, utiliza los sustratos en proporción a su concentración arterial.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Propiedades de la vasculatura

La vasculatura es un sistema cerrado de tubos o vasos que distribuyen la sangre desde el corazón a los tejidos y que devuelven la sangre de los tejidos al corazón. Se puede dividir en tres componentes: el **sistema arterial**, que recoge la sangre del corazón y la transporta hacia los tejidos; el **sistema venoso**, que recoge la sangre de los tejidos y la transporta hacia el corazón; y la **microcirculación**, que separa los sistemas arterial y venoso y es el lugar en el cual se intercambian los nutrientes y los productos de desecho entre la sangre y los tejidos. Estos componentes de la vasculatura se comentan en este capítulo. Además, se analizan las propiedades del flujo de lechos vasculares y tejidos específicos. Como una introducción a estos temas, se analiza la física del flujo de sangre/líquidos por los vasos (es decir, la **hemodinámica**).

HEMODINÁMICA

La física del flujo de líquidos a través de tubos rígidos constituye la base para comprender el flujo de sangre por los vasos, aunque los vasos no sean túbulos rígidos (porque son distensibles) y la sangre no sea un líquido homogéneo simple. Es necesario conocer estas propiedades físicas para comprender las relaciones entre la velocidad de flujo, la presión y las dimensiones de los distintos componentes de la circulación sistémica.

Velocidad de la sangre

La velocidad, en relación con el desplazamiento de líquidos, es la distancia que atraviesa una partícula de líquido en relación con el tiempo, y se expresa como unidad de distancia por unidad de tiempo (p. ej., cm/s). En esto se diferencia del flujo, que es la velocidad de desplazamiento de un volumen de líquido, y que se expresa en unidades de volumen por unidad de tiempo (p. ej., cm^3/s). En un tubo rígido, la velocidad (v) y el flujo (Q) se relacionan entre ellas por la sección transversal (A) del tubo:

● Ecuación 17-1

$$v = Q/A$$

Las interrelaciones entre velocidad, flujo y área o sección se muestran en la figura 17-1. Como la conservación de masas exige que el líquido que fluye por un tubo rígido permanezca constante, la velocidad variará de forma inversa según la sección transversal del mismo. Por tanto, la velocidad de flujo será máxima en la zona del tubo con la menor sección transversal, y más lenta en las zonas de mayor sección.

Como se muestra en la figura 15-3, la velocidad disminuye de forma progresiva cuando la sangre atraviesa el sistema arterial. En los capilares dicha velocidad alcanza un valor mínimo. Cuando la sangre se dirige en dirección central por el sistema venoso hacia el corazón, se produce un incremento progresivo de la velocidad. Las velocidades relativas en los distintos componentes del sistema circulatorio se relacionan exclusivamente con la correspondiente sección transversal.

Relación entre velocidad y presión

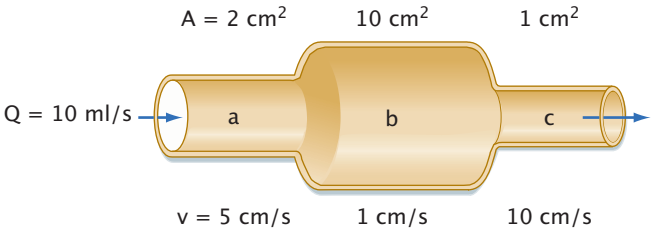
La energía total en un sistema hidráulico incluye tres componentes: presión, densidad y velocidad. La velocidad del flujo puede tener un efecto importante sobre la presión dentro del tubo. Considérese el efecto de la velocidad sobre la presión en un tubo con distintas secciones transversales (fig. 17-2). Un líquido ideal fluye por este sistema, en el cual la energía total permanece constante. La presión total dentro del tubo equivale a la presión lateral (estática) más la presión dinámica. Se puede despreciar el componente gravitacional porque el tubo está en posición horizontal. Las presiones totales en los segmentos A, B y C serán iguales, siempre que se considere que la pérdida de energía por la viscosidad es despreciable (algo que sucede, porque se trata de un «líquido ideal»). El efecto de la velocidad sobre el componente dinámico (P_{dyn}) se puede estimar como:

● Ecuación 17-2

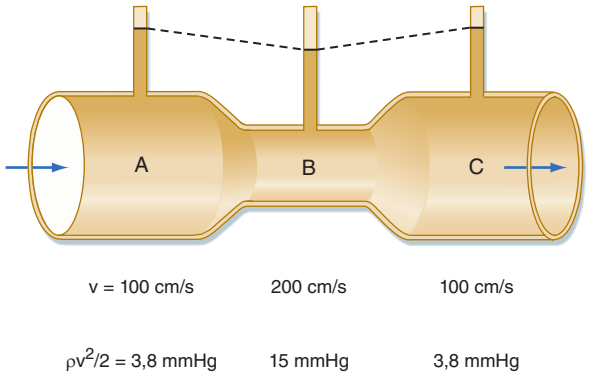
$$P_{dyn} = \rho v^2/2$$

donde ρ es la densidad del líquido (g/cm^3) y v es la velocidad (cm/s). El líquido tiene una densidad de 1 g/cm^3. En la sección A, la presión lateral es de 100 mmHg; obsérvese que 1 mmHg equivale a 1.330 $dinas/cm^2$. A partir de la ecuación 17-2, se calcula que P_{dyn} = 5.000 $dinas/cm^3$ o 3,8 mmHg. En la sección estrecha del tubo representada en B, en la que la velocidad es doble (ha pasado de 100 cm/s a 200 cm/s), P_{dyn} = 20.000 $dinas/cm^2$ o 15 mmHg. Por tanto, la presión lateral en esta sección B será 15 mmHg inferior a la presión total, mientras que la presión lateral en las secciones A y C será sólo 3,8 mmHg menor. En la mayoría de los lugares de las arterias el componente dinámico de la presión total es despreciable. Sin embargo, en los lugares de constricción u obstrucción de las arterias, la elevada velocidad de flujo se asociará con un alto componente de energía cinética, lo que aumentará el componente de presión dinámica de forma significativa. Por tanto, se reducirá la presión y la perfusión de los segmentos distales. Este ejemplo ayuda a explicar los cambios de presión dentro de un vaso estenosado por la aterosclerosis o el espasmo de su pared. En las secciones estrechas de un tubo se produce un aumento significativo del componente dinámico porque la velocidad de flujo se asocia con una energía cinética elevada.

http://booksmedicos.org



● **Figura 17-1.** Cuando un líquido fluye por un tubo con una sección transversal variable, *A*, la velocidad lineal, *v*, varía de forma inversa a dicha sección transversal.



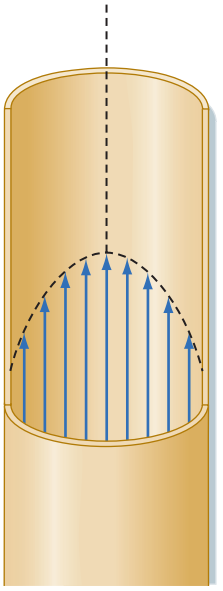
● **Figura 17-2.** En una zona estrecha, *B*, de un tubo, la velocidad lineal *v*, y en consecuencia el componente dinámico de la presión como: $\rho v^2/2$ son mayores que en las zonas de mayor superficie transversal, *A* y *C*, del mismo tubo. Si la energía total es prácticamente constante en todo el tubo (es decir, si se considera despreciable la pérdida de energía secundaria a la viscosidad), la presión lateral en la parte estrecha será menor que la presión lateral en las regiones más anchas del tubo.

Relación entre presión y flujo

La ley más importante que regula el flujo de líquidos a través de tubos cilíndricos la desarrolló de forma empírica el fisiólogo francés Poiseuille. Este científico tenía interés fundamentalmente en los determinantes físicos del flujo de sangre, pero sustituyó la sangre por líquidos más sencillos en las medidas de flujo a través de tubos capilares de cristal. Su trabajo fue tan preciso e importante que sus observaciones han dado lugar a la **ley de Poiseuille**.

Ley de Poiseuille

La ley de Poiseuille alude al flujo laminar estacionario (es decir, no pulsátil) de líquidos newtonianos a través de tubos cilíndricos rígidos. Un líquido newtoniano es aquel cuya viscosidad permanece constante, y un flujo laminar es aquel que permite que el líquido se desplace a través de una serie de capas individuales, de forma que cada una se mueve a una velocidad distinta de las capas vecinas (fig. 17-3). En el caso del flujo laminar a través de un tubo, el líquido consiste en una serie de tubos concéntricos infinitesimalmente delgados que deslizan uno sobre el otro. A pesar de las diferencias con el sistema vascular (a saber, el flujo es pulsátil, los vasos no son cilindros rígidos y la sangre no es un líquido newtoniano), la ley de Poiseuille aporta una información interesante acerca de los determinantes del flujo de sangre por el sistema vascular.



● **Figura 17-3.** Cuando el flujo es laminar, todos los elementos del líquido se mueven en líneas de corriente paralelas al eje del tubo; el líquido no se mueve en dirección radial ni circunferencial. La capa del líquido que contacta con la pared no se mueve; el líquido que se desplaza por el eje central del tubo muestra la máxima velocidad.

La ley de Poiseuille describe el flujo de líquidos por tubos cilíndricos en términos de presión, flujo, dimensiones del tubo y viscosidad del líquido.

● **Ecuación 17-3**

$$Q = \frac{\pi(P_i - P_o)r^4}{8\eta l}$$

donde:

Q = flujo.
$P_i - P_o$ es el gradiente de presión desde la entrada del tubo (i) a la salida del mismo (o).
r = radio del tubo.
l = longitud del tubo.
η = viscosidad del líquido.

Como queda claro a partir de la ecuación, el flujo a través del tubo aumentará al hacerlo el gradiente de presión, y disminuirá al aumentar la viscosidad del líquido o la longitud del tubo. El radio del tubo es un factor esencial para determinar el flujo, porque está elevado a la cuarta potencia. Como se comentará más adelante, el radio de un tubo es un determinante esencial de la resistencia al flujo.

Resistencia al flujo

En la teoría de la electricidad, la **ley de Ohm** establece que la resistencia equivale al cociente entre la rediferencia de potencial (voltaje) E y el flujo de corriente (intensidad) I:

● **Ecuación 17-4**

$$R = E/I$$

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

De modo parecido, en la mecánica de fluidos se puede definir la resistencia hidráulica R como el cociente entre la reducción de la presión, $P_i - P_o$, y el flujo Q:

● Ecuación 17-5

$$R = \frac{P_i - P_o}{Q}$$

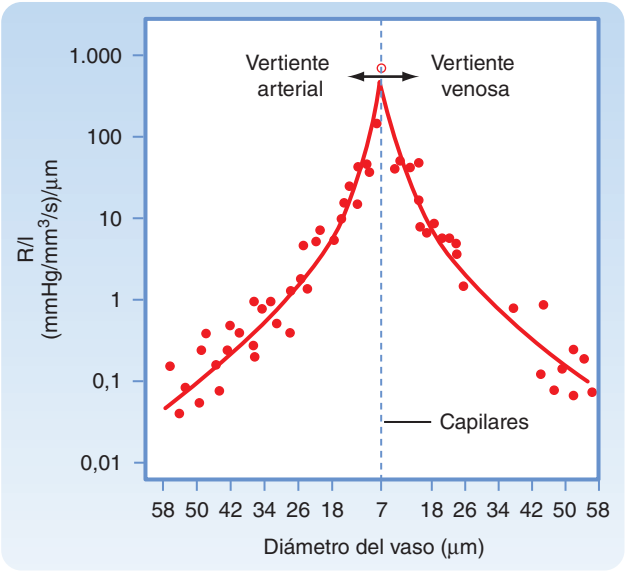
Para un flujo laminar estacionario de un líquido newtoniano a través de un tubo cilíndrico, los componentes físicos de la resistencia hidráulica se pueden calcular replanteando la ley de Poiseuille, de forma que se convierte en la ecuación de la resistencia hidráulica:

● Ecuación 17-6

$$R = \frac{P_i - P_o}{Q} = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

Por tanto, cuando se aplica la ley de Poiseuille, la resistencia al flujo depende exclusivamente de las dimensiones del tubo y de las características del líquido.

El principal determinante de la resistencia al flujo por un vaso es el calibre o sección del mismo porque la resistencia varía de forma inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del tubo. En la figura 17-4 se midió la resistencia al flujo a través de los vasos pequeños, y se representó la resistencia por unidad de longitud del vaso (R/I) frente al diámetro del vaso. Como se puede observar, la resistencia es máxima en los capilares (7 µm de diámetro) y va disminuyendo conforme el vaso aumenta de diámetro, tanto en la vertiente arterial como en la venosa de los capilares. Los valores de R/I



● Figura 17-4. Resistencia por unidad de longitud (R/l) para los vasos pequeños individuales. Los capilares, con un diámetro de 7 µm, se representan con una línea vertical discontinua. Las resistencias de las arteriolas se representan a la izquierda y las de las vénulas a la derecha de esta línea vertical discontinua. En ambos tipos de vasos, la resistencia por unidad de longitud es inversamente proporcional a la cuarta potencia del diámetro vascular (D). (Reproducido de Lipowsky HH et al: Circ Res 43:738, 1978.)

son proporcionales prácticamente a la cuarta potencia del diámetro (o del radio) de los vasos más grandes a ambos lados de los capilares.

Se producen cambios en la resistencia vascular cuando se modifica el calibre vascular. El factor más importante que determina cambios en este calibre vascular es la contracción del músculo liso circular en la pared del vaso. Los cambios de la presión interna modifican también el calibre de los vasos y, de este modo, modifican la resistencia al flujo a través de los mismos. Los vasos sanguíneos son tubos elásticos. Por tanto, cuanto mayor es la presión transmural (es decir, la diferencia entre la presión interna y la externa) a través de la pared de un vaso, mayor será el calibre del vaso y menor la resistencia hidráulica.

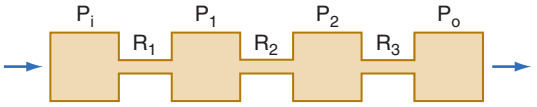
En la figura 15-3 se observa con claridad que la máxima reducción de la presión se produce en las arterias muy pequeñas y en las arteriolas. Sin embargo, los capilares con un diámetro medio de unas 7 µm tienen la máxima resistencia al flujo de sangre. En cualquier caso, son las arteriolas y no los capilares los que muestran la mayor resistencia de todos los vasos sanguíneos colocados en serie entre ellos (como se observa en la fig. 15-3). Esta aparente paradoja se relaciona con los números relativos de capilares y arteriolas en paralelo. De una forma más sencilla, existen muchos más capilares que arteriolas en la circulación sistémica, y la resistencia total a través de los múltiples capilares dispuestos en paralelo es muy inferior a la resistencia total en las arteriolas, de las que hay menos y también se disponen en paralelo. Además, las arteriolas muestran una gruesa capa de fibras musculares lisas dispuestas circularmente, que pueden variar con el radio de la luz. Incluso cambios pequeños del radio modifican en gran medida la resistencia, según se observa en la ecuación de la resistencia hidráulica (ecuación 17-6), en la cual R varía de forma inversa según r^4.

Resistencias en serie y en paralelo

En el sistema cardiovascular, los diversos tipos de vasos recogidos en el eje horizontal de la figura 15-3 se disponen en serie entre ellos. Por lo general, los distintos miembros de cada tipo de vasos se disponen en paralelo entre ello (fig. 15-1). Por tanto, los capilares del organismo son elementos dispuestos por lo general en paralelo, salvo en los vasos renales (en los que los capilares peritubulares se disponen en serie respecto de los capilares glomerulares) y en los vasos esplácnicos (en los que los capilares intestinales y hepáticos se disponen en serie entre ellos). La resistencia hidráulica total de los componentes dispuestos en serie o en paralelo se puede calcular de la misma forma que se calculan las combinaciones equivalentes en las resistencias eléctricas.

Resistencia de los vasos en serie. Se disponen tres resistencias hidráulicas, R_1 , R_2 y R_3 en serie en el sistema que se muestra en la figura 17-5. La caída de presión en todo el sistema (es decir, la diferencia entre la presión de entrada, P_i, y la de salida, P_o) corresponde a la suma de las caídas de presión en cada una de las resistencias individuales (ecuación a). En fase estacionaria, el flujo (Q) a través de una superficie transversal determinada debe ser equivalente al flujo por otra superficie transversal. Si se divide por Q cada componente de la ecuación a (ecuación b), será evidente a partir de la definición de resistencia (ecuación 17-5) que, en el caso de las resistencias en serie, la

http://booksmedicos.org

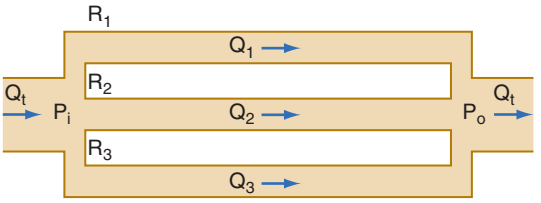


(a) $P_i - P_o = (P_i - P_1) + (P_1 - P_2) + (P_2 - P_o)$

(b) $\frac{P_i - P_o}{Q} = \frac{(P_i - P_1)}{Q} + \frac{(P_1 - P_2)}{Q} + \frac{(P_2 - P_o)}{Q}$

(c) $R_t = R_1 + R_2 + R_3$

Figura 17-5. Cuando las resistencias se disponen en serie (R_1, R_2 y R_3), la resistencia total R_t equivale a la suma de las resistencias individuales. P: presión; Q: flujo.



(a) $Q_t = Q_1 + Q_2 + Q_3$

(b) $\frac{Q_t}{P_i - P_o} = \frac{Q_1}{(P_i - P_o)} + \frac{Q_2}{(P_1 - P_o)} + \frac{Q_3}{(P_i - P_o)}$

(c) $\frac{1}{R_t} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3}$

Figura 17-6. Cuando las resistencias se disponen en paralelo (R_1, R_2 y R_3), la inversa de la resistencia total R_t equivale a la suma de las inversas de las resistencias individuales. P: presión; Q: flujo.

resistencia total (Rt) de todo el sistema es equivalente a la suma de las resistencias individuales, es decir:

Ecuación 17-7

$$R_t = R_1 + R_2 + R_3$$

Resistencia de los vasos en paralelo. Como se muestra en la figura 17-6, para las resistencias en paralelo la presión de entrada y la de salida del flujo es la misma para todos los tubos. En estado estacionario, el flujo total (Q_t) a través del sistema equivale a la suma de flujos a través de los distintos sistemas en paralelo (ecuación a). Como el gradiente de presión ($P_i - P_o$) es idéntico para todos los elementos en paralelo, cada término de la ecuación a se puede dividir por el gradiente de presión para obtener la ecuación b. A partir de la definición de resistencia, se obtiene la ecuación c. Esta ecuación indica que en el caso de las resistencias en paralelo la inversa de la resistencia total, Rt, equivale a la suma de las inversas de las resistencias individuales, es decir:

Ecuación 17-8

$$1/R_t = (1/R_1) + (1/R_2) + (1/R_3)$$

Si se tienen en cuenta unos sencillos dibujos, serán evidentes algunas propiedades fundamentales de los sistemas hidráulicos en paralelo. Por ejemplo, si la resistencia de los tres elementos en paralelo de la figura 17-6 fuera la misma, entonces:

Ecuación 17-9

$$R_1 = R_2 = R_3$$

De forma que, en la ecuación 17-8:

Ecuación 17-10

$$1/R_t = 3/R_1$$

Si se calculan las inversas de estos términos:

Ecuación 17-11

$$R_t = R_1/3$$

Por lo tanto, la resistencia total es menor que las resistencias individuales. Para cualquier disposición en paralelo, la resistencia total debe ser menor que la de cualquier componente individual. Por ejemplo, considérese un sistema en el que se añade un tubo de resistencia muy alta en paralelo con otro de baja resistencia. La resistencia total del sistema deberá ser menor que la del componente de baja resistencia, porque el de alta resistencia aporta una vía adicional para el flujo de líquido o conductancia.

Plantéese la relación fisiológica entre la **resistencia periférica total (RPT)** de todo el lecho vascular sistémico y la resistencia de uno de sus componentes, como la vasculatura renal. La RPT es el cociente entre la diferencia de presión arteriovenosa (AV) ($P_a - P_v$) y el flujo por todo el lecho vascular sistémico (es decir, el gasto cardíaco, Q_t). La resistencia vascular renal (R_r) sería el cociente entre esta misma diferencia de presión AV ($P_a - P_v$) y el flujo vascular renal (Q_r).

En un individuo con una presión arterial de 100 mmHg, una presión venosa periférica de 0 mmHg y un gasto cardíaco de 5.000 ml/min, la RPT será de 0,02 mmHg/ml por minuto o 0,02 URP (**unidades de resistencia periférica**). En condiciones normales, la sangre que fluye por el riñón será de 600 ml/min. La resistencia renal equivaldría por tanto a 100 mmHg ÷ 600 ml/min o 0,17 URP, que es 8,5 veces superior a la RPT. Un órgano como el riñón, que sólo pesa el 1% del total del cuerpo, muestra una resistencia vascular muy superior a toda la circulación sistémica. Por tanto, no resulta sorprendente que la resistencia al flujo sea mayor en un órgano como el riñón que en toda la circulación sistémica, dado que, a nivel sistémico, existen muchas más vías alternativas para que fluya la sangre que en un riñón aislado.

Flujo turbulento y flujo laminar

En determinadas condiciones, el flujo de líquido por un tubo cilíndrico es laminar, como muestra la figura 17-3. Conforme el líquido se desplaza por el tubo, una delgada capa de líquido en contacto con la pared del tubo se adhiere a la misma y no se mueve. La capa de líquido central que se halla junto a esta capa externa sufre un cizallamiento contra esta capa inmóvil, de forma que se desplaza más lentamente con una velocidad finita. Del mismo modo, la siguiente capa en dirección central se mueve algo más rápido, de manera que el perfil de velocidad longitudinal es una parábola (fig. 17-3). Los elementos del líquido en una lámina determinada siguen dentro de la misma conforme el líquido se desplaza longitudinalmente a lo largo del tubo. La velocidad en el centro de la corriente será máxima, y equivaldrá al doble de la velocidad media de flujo a través de toda la superficie transversal del tubo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

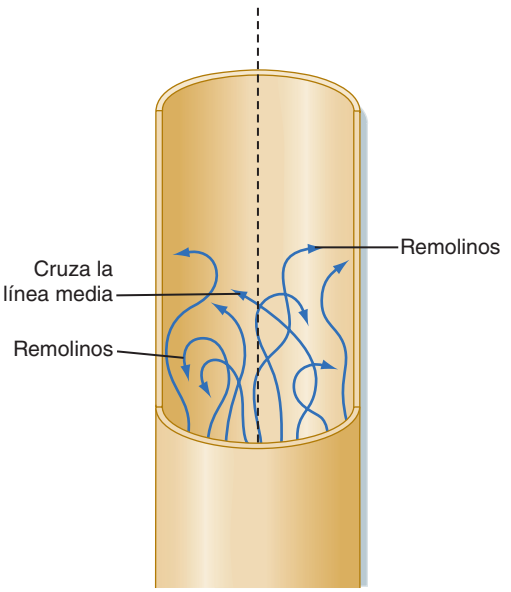
Se pueden desarrollar movimientos irregulares de los elementos de un líquido cuando éste fluye a través de un tubo, y dicho flujo se denomina turbulento. En estas condiciones, los elementos del líquido no se quedan limitados a una lámina definida sino que se producen mezclas rápidas en dirección radial (fig. 17-7). Se necesita una presión mayor para empujar un determinado flujo de líquido a través del mismo tubo cuando el flujo es turbulento que cuando es laminar. En el flujo turbulento, la caída de presión es proporcional, aproximadamente, al cuadrado de la velocidad de flujo, mientras que en el flujo laminar la caída de presión es proporcional a la primera potencia de la velocidad de flujo. Por tanto, para producir un flujo determinado, una bomba, como el corazón, debe realizar un esfuerzo notablemente mayor cuando aparecen turbulencias.

Es posible predecir si en un tubo en condiciones determinadas existe un flujo turbulento o laminar a partir de un número adimensional, denominado **número de Reynold (N_R)**. Este número se corresponde con el cociente entre las fuerzas de inercia y las viscosas. En el caso de un líquido que fluye por un tubo cilíndrico:

● Ecuación 17-12

$$N_R = \rho D v / \eta$$

donde ρ = densidad del líquido, D = diámetro del tubo, v = velocidad media, y η = viscosidad. Para valores de N_R de 2.000 o menores, el flujo será, por lo general, laminar, mientras que para los valores de N_R de 3.000 o superiores, el flujo será turbulento; cuando N_R oscila entre 2.000 y 3.000 el flujo será una transición entre laminar y turbulento. La ecuación 17-12 indica que la densidad alta de los líquidos, los tubos de gran diámetro, las elevadas velocidades de flujo y la baja viscosidad de los líquidos predisponen a la turbulencia. Además de estos factores, se pueden producir turbulencias por las variaciones súbitas de las dimensiones de los tubos o por irregularidades en su pared.



● Figura 17-7. En el flujo turbulento los elementos del líquido se desplazan de forma irregular en dirección axial, radial y circunferencial. Es frecuente que se produzcan remolinos.

Estrés de cizallamiento en la pared vascular

Cuando la sangre fluye a través de un vaso, ejerce una fuerza sobre su pared paralela a la misma. Esta fuerza se denomina estrés de cizallamiento (τ). El estrés de cizallamiento es directamente proporcional a la velocidad de flujo y la viscosidad del líquido:

● Ecuación 17-13

$$\tau = \frac{4\eta Q}{\pi r^3}$$

APLICACIÓN CLÍNICA

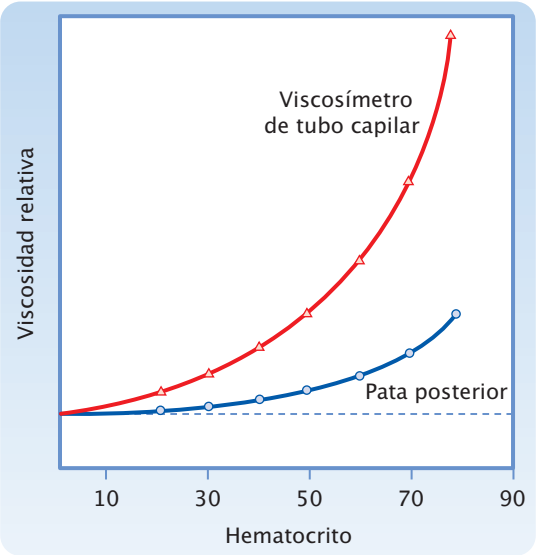
La turbulencia suele asociarse con una vibración audible. El flujo turbulento dentro del sistema cardiovascular puede detectarse con el estetoscopio durante la exploración física rutinaria. Cuando el flujo turbulento se localiza en el corazón, el sonido que provoca se llama soplo, término que también se aplica al sonido generado en los vasos. En la anemia grave se producen soplos cardíacos funcionales (es decir, no asociados a malformaciones estructurales) con mucha frecuencia. La base física de estos soplos es: *a*) la menor viscosidad de la sangre en la anemia, y *b*) las elevadas velocidades de flujo que se asocian con el elevado gasto cardíaco en los pacientes anémicos.

Es más probable que se formen coágulos sanguíneos, o trombos, con el flujo turbulento que con el laminar. Un problema derivado del uso de válvulas artificiales como tratamiento quirúrgico de las cardiopatías valvulares es la posible aparición de trombos en la prótesis valvular. Los trombos se pueden movilizar y ocluir vasos cruciales. Es importante diseñar válvulas que eviten la turbulencia.

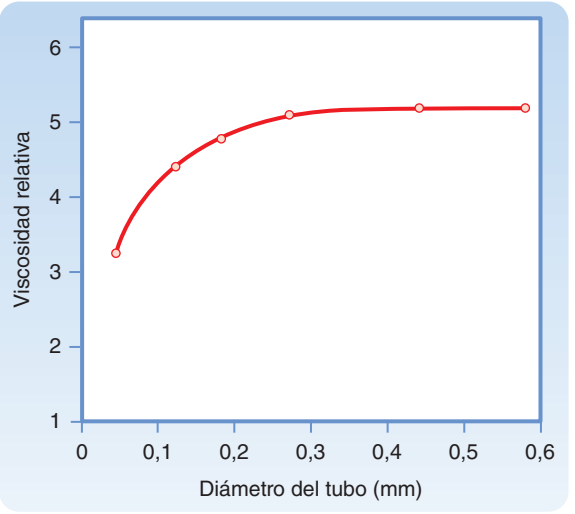
APLICACIÓN CLÍNICA

En algunos tipos de enfermedad arterial, sobre todo en la hipertensión, las capas subendoteliales de los vasos sufren una degeneración local y pequeñas regiones del endotelio pierden su soporte normal. La tracción viscosa sobre la pared arterial puede causar un desgarro entre una región con un soporte normal y otra no apoyada del revestimiento endotelial. Esto puede permitir el flujo de sangre por debajo del desgarro elevado en el endotelio, y determina la disección entre las capas de la arteria. Este tipo de lesión se denomina aneurisma disecante y se localiza principalmente en la zona proximal de la aorta. Se trata de un trastorno muy grave. Un motivo que explica su predilección por esta localización es la elevada velocidad de flujo, que se asocia con una mayor velocidad de cizallamiento (du/dy) sobre la pared endotelial. Las fuerzas de cizallamiento sobre la pared vascular influyen también sobre otras funciones vasculares, como la permeabilidad de la pared a las moléculas de mayor tamaño, la actividad sintética de las células endoteliales, la integridad de los elementos formes de la sangre y la coagulación. El aumento de las fuerzas de cizallamiento sobre la pared endotelial también es un eficaz estímulo para la liberación de óxido nitroso (NO) en las células endoteliales vasculares. El NO es un potente vasodilatador (v. Microcirculación y linfáticos).

http://booksmedicos.org



● **Figura 17-8.** La viscosidad relativa de la sangre completa en relación con la plasmática aumenta a una velocidad progresivamente mayor al aumentar el hematocrito. Para cualquier valor del hematocrito determinado, la viscosidad relativa de la sangre es menor cuando se mide en un viscosímetro biológico (como los vasos sanguíneos) que en un viscosímetro de tubo capilar convencional. (Reproducido de Levy MN, Share L: Circ Res 1:247, 1953.)



● **Figura 17-9.** La viscosidad de la sangre en relación con la del agua aumenta en función del diámetro del tubo hasta alcanzar un diámetro de unos 0,3 mm. (Reproducido de Fåhraeus R, Lindqvist T. Am J Physiol 96:562,1931.)

Propiedades reológicas de la sangre

La viscosidad de un determinado líquido newtoniano para una temperatura concreta será constante en una amplia gama de dimensiones y flujos dentro del tubo. Sin embargo, cuando se trata de un líquido no newtoniano, como la sangre, la viscosidad puede mostrar notables variaciones en función de las dimensiones y flujo dentro de un tubo. Por tanto, el término *viscosidad* no tiene un único significado en el caso de la sangre. Suele emplear el concepto de *viscosidad aparente* para aludir al valor de la viscosidad que se observa en unas determinadas condiciones de medida.

A nivel reológico, la sangre es una suspensión de elementos formes, sobre todo eritrocitos, en un líquido relativamente homogéneo, el plasma. Como la sangre es una suspensión, la viscosidad aparente de la sangre variará en función del hematocrito (cociente entre el volumen de hematíes y el volumen de sangre completa). La viscosidad del plasma es de 1,2-1,3 veces la del agua. La curva superior de la figura 17-8 muestra que la sangre con un hematocrito normal del 45% tiene una viscosidad aparente 2,4 veces la del plasma*. En una anemia importante, la viscosidad de la sangre es baja. Al aumentar el hematocrito, la pendiente de la curva aumenta de forma progresiva y es especialmente inclinada en la parte superior de las concentraciones de eritrocitos.

Para cualquier valor del hematocrito determinado, la viscosidad aparente de la sangre en relación al agua depende de las dimensiones del tubo empleado para la estimación de la viscosidad. La figura 17-9 demuestra que la viscosidad aparente de la sangre disminuye de forma progresiva al hacerlo el diámetro del tubo por debajo de 0,3 mm. El diámetro de los vasos de máxima resistencia, las arteriolas, es notablemente menor que este valor crítico. Por tanto, este fenómeno reduce la resistencia al flujo en los vasos de máxima resistencia. La influencia del diámetro del tubo sobre la viscosidad aparente se explica, en parte, por los cambios reales en la composición de la sangre cuando fluye por los tubos pequeños. La composición de la sangre cambia porque los hematíes tienden a acumularse en las corrientes axiales más rápidas, mientras que el plasma fluye por las capas marginales más lentas. Dado que las porciones axiales del torrente circulatorio contienen un mayor porcentaje de hematíes y se mueven a mayor velocidad, los hematíes tienden a atravesar el tubo en menos tiempo que el plasma. Las mediciones han demostrado que los hematíes atraviesan estos lechos vasculares a más velocidad que el plasma. Además, los hematocritos de la sangre contenida en los vasos pequeños de diversos tejidos son menores que en las muestras de sangre obtenidas en grandes arterias o venas.

No se conocen bien las fuerzas físicas responsables del desplazamiento de los eritrocitos hacia la corriente axial alejándose de las paredes cuando el flujo se produce a una velocidad normal. Un factor es la flexibilidad notable de los hematíes. Cuando el flujo se produce a baja velocidad, como en la microcirculación, las partículas rígidas no emigran hacia el eje central del tubo, algo que sí hacen las partículas flexibles. La concentración de partículas flexibles cerca del eje central del tubo aumenta al hacerlo la velocidad de cizallamiento.

La viscosidad relativa de la sangre se reduce al aumentar la velocidad de flujo (fig. 17-10), fenómeno que se conoce como adelgazamiento por cizallamiento. Cuanto mayor es el flujo, mayor será la velocidad con la que una lámina de líquido roza con la adyacente. La mayor tendencia de los eritrocitos a acumularse en las láminas axiales cuando la velocidad de flujo es mayor es respon-

*La figura 17-8 muestra también que la viscosidad aparente de la sangre medida en los tejidos vivos es notablemente inferior a la viscosidad aparente de la misma sangre medida en un viscosímetro de tubo capilar convencional.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

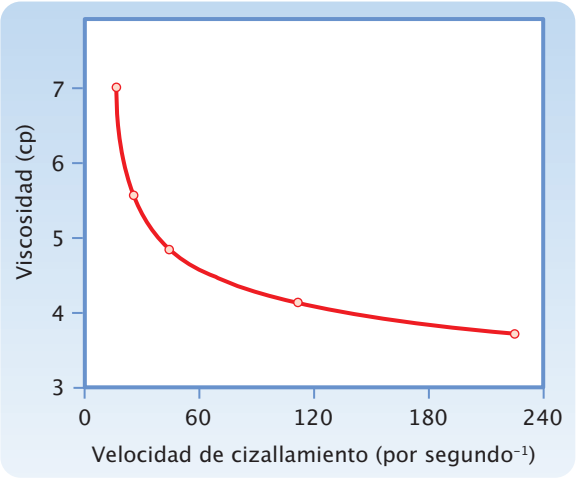


Figura 17-10. Reducción de la viscosidad de la sangre (en centipoises, cp) al aumentar la velocidad de cizallamiento (por segundo). La velocidad de cizallamiento es la velocidad de una capa de líquido en relación con la de las capas adyacentes, y se relaciona directamente con la velocidad de flujo. (Reproducido de Amin TM, Sirs JA: Q J Exp Physiol 70:37, 1985.)

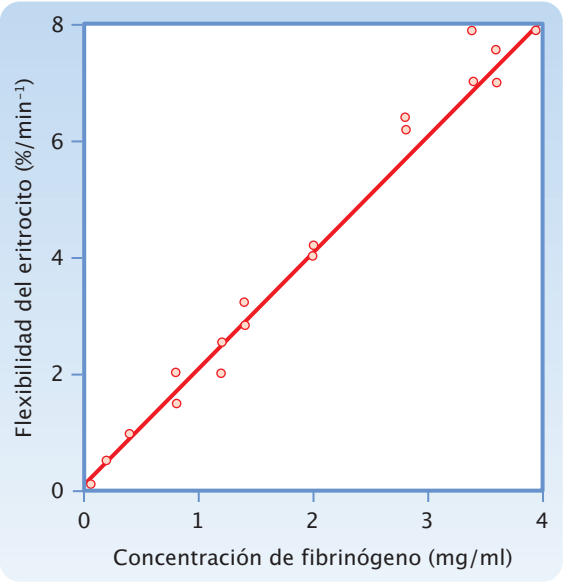


Figura 17-11. Efecto de la concentración plasmática de fibrinógeno sobre la flexibilidad del eritrocito humano. (Reproducido de Amin TM, Sirs JA: Q J Exp Physiol 70:37, 1985.)

sable, en parte, de esta conducta no newtoniana. Sin embargo, un factor más importante es que cuando las velocidades de flujo son muy lentas, las células en suspensión tienden a formar agregados, que incrementan la viscosidad de la sangre. Cuando aumenta el flujo, esta agregación disminuye, y también lo hace la viscosidad relativa de la sangre (v. fig. 17-10).

La tendencia de los eritrocitos a agregarse cuando el flujo es lento depende de la concentración de las moléculas de proteínas de mayor tamaño en el plasma, sobre todo del fibrinógeno. Por este motivo, los cambios de la viscosidad de la sangre en función del flujo son mucho más intensos cuando la concentración de fibrinógeno es alta. Además, cuando la velocidad de flujo es baja, los leucocitos se adhieren a las células endoteliales de los microvasos, de forma que aumenta la viscosidad relativa de la sangre.

La deformabilidad de los eritrocitos es otro factor implicado en el adelgazamiento por cizallamiento, sobre todo cuando el hematocrito es alto. El diámetro medio de los eritrocitos humanos es de 7 µm, pero son capaces de atravesar espacios de sólo 3 µm de diámetro. Cuando la sangre con alta densidad de eritrocitos fluye a velocidades progresivamente más altas, los eritrocitos se deforman cada vez más. Esta deformación reduce la viscosidad relativa de la sangre. La flexibilidad de los eritrocitos humanos aumenta al hacerlo la concentración plasmática de fibrinógeno (fig. 17-11). Si los hematíes se endurecen, como sucede en algunas anemias esferocíticas, puede disminuir el adelgazamiento por cizallamiento.

APLICACIÓN CLÍNICA

Cuando las personas envejecen, el contenido de elastina de las arterias de mayor calibre se reduce y se sustituye por colágeno. Esto reduce la distensibilidad de las arterias (fig. 17-13). Por esto, con la edad aumenta la presión sistólica, y también la diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica, que se denomina presión diferencial (v. más adelante).

EL SISTEMA ARTERIAL

Elasticidad arterial

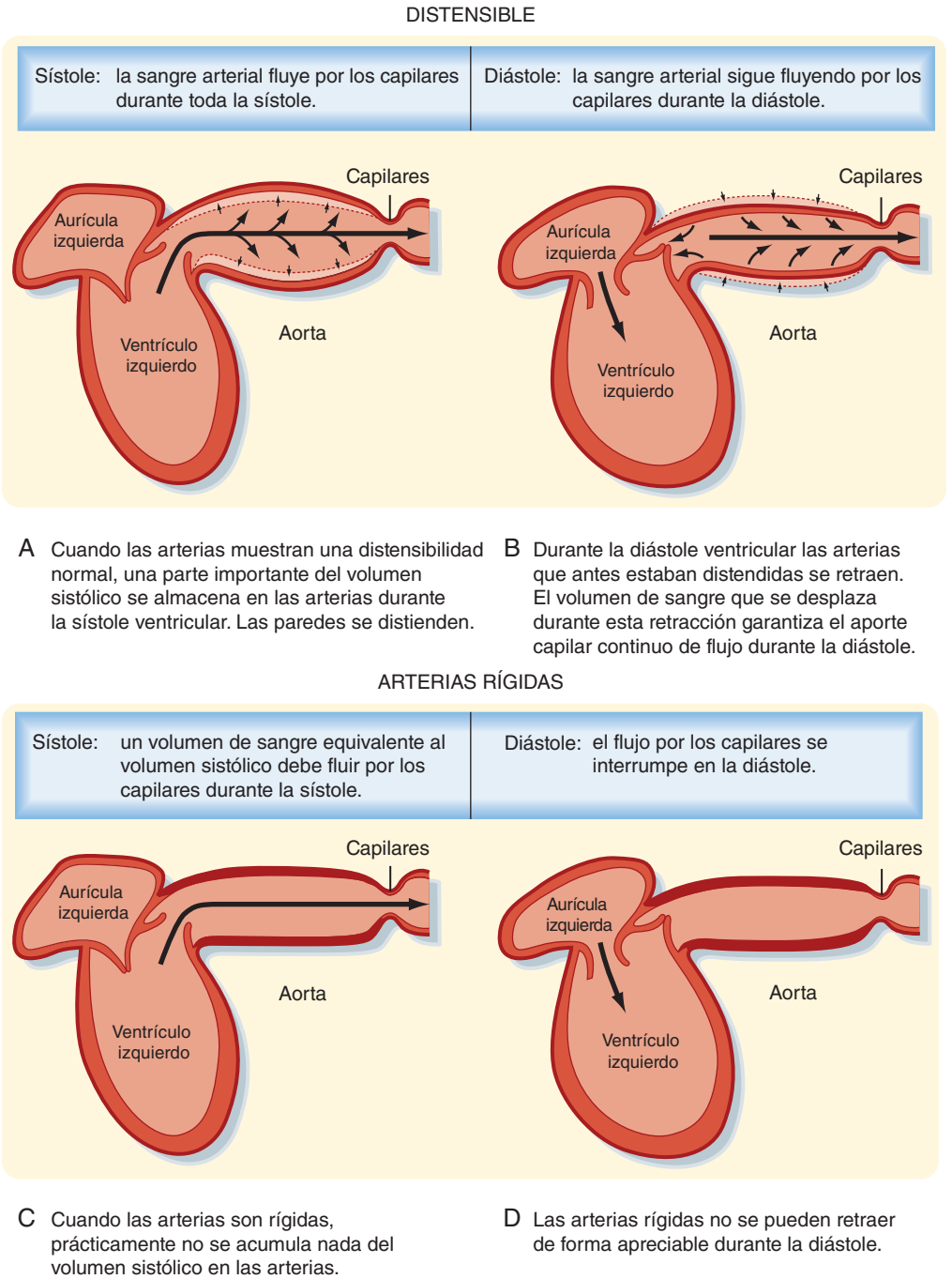
Los sistemas arteriales sistémico y pulmonar distribuyen la sangre hacia los lechos capilares de todo el organismo. Las arteriolas son vasos de alta resistencia de este sistema, que regulan la distribución del flujo a los distintos lechos capilares. La aorta, la arteria pulmonar y las ramas principales contienen la mayor cantidad de elastina en sus paredes, de forma que son vasos altamente distensibles. Esta distensibilidad permite amortiguar la naturaleza pulsátil del flujo de la sangre derivada del bombeo intermitente de sangre por el corazón. Cuando la sangre se propulsa de los ventrículos durante la sístole, estos vasos se distienden, y durante la diástole se retraen y propulsan la sangre hacia delante (fig. 17-12). Por tanto, el gasto cardíaco intermitente se convierte en un flujo constante a través de los capilares.

La naturaleza elástica de las grandes arterias también reduce el trabajo del corazón. Si estas arterias fueran rígidas en lugar de distensibles, se producirían aumentos muy importantes de la presión durante la sístole. Este aumento de la presión obligaría a los ventrículos a bombear frente a una gran carga (es decir, poscarga), y esto aumentaría el trabajo del corazón. Sin embargo, cuando la sangre se propulsa hacia los vasos, éstos se distienden y ello reduce el aumento de la presión sistólica y el trabajo del corazón.

Determinantes de la presión arterial

La presión arterial suele medirse en los pacientes como una estimación útil de su estado cardiovascular. La pre-

http://booksmedicos.org



● **Figura 17-12.** **A-D**, Cuando las arterias ti nen una distensibilidad normal, la sangre fluye a través de los capilares durante todo el ciclo cardíaco. Cuando las arterias son rígidas, la sangre sólo fluye por los capilares en la sístole, pero se interrumpe durante la diástole.

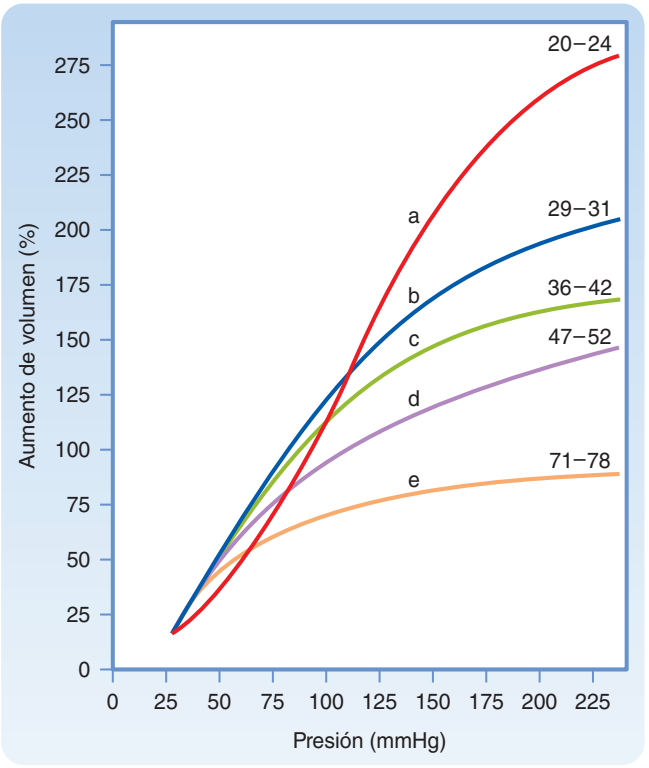
sión arterial se puede definir como la **presión arterial media**, que es la presión promedio a lo largo del tiempo, o como la **presión arterial sistólica** (máxima) y **diastólica** (mínima) dentro del ciclo cardíaco (fig. 17-14). La diferencia entre ambas presiones, sistólica y diastólica, se denomina **presión diferencial**.

Los determinantes de la presión arterial se clasifican de forma arbitraria en «físicos» y «fisiológicos» (fig. 17-15). Los dos factores físicos, derivados de las características mecánicas del líquido, son su volumen (es decir, el volumen de sangre) en el sistema arterial y las características elásticas estáticas (distensibilidad) del sistema. Los factores fisiológicos incluyen el gasto cardíaco (que equivale a la frecuencia cardíaca multiplicada por el volumen sistólico) y la resistencia periférica.

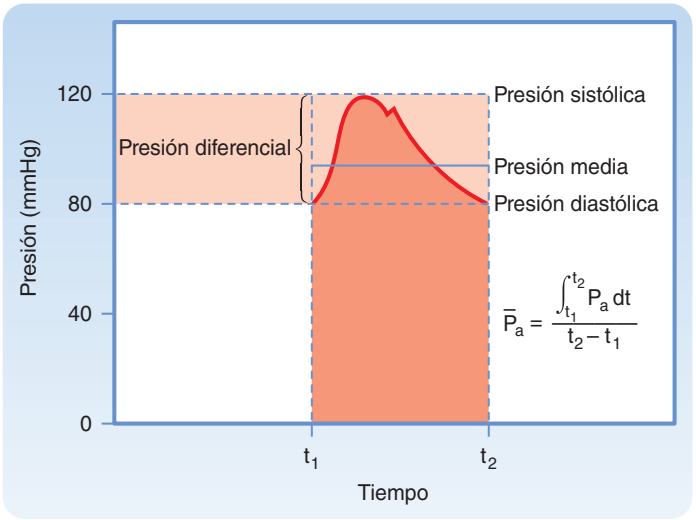
Presión arterial media

La presión arterial media ($\bar{P}_a$) puede estimarse a partir del trazado del registro de presión arterial midiendo el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

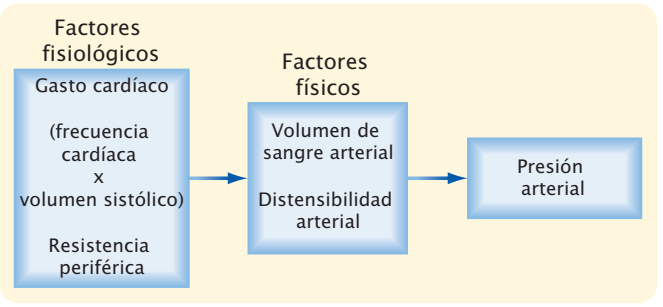


● **Figura 17-13.** Relaciones presión-volumen de aortas obtenidas en la autopsia de personas de distintos grupos de edad (que se marcan en el extremo derecho de cada curva). Obsérvese que la distensibilidad (ΔV/ΔP) disminuye con la edad. (Reproducido de Hallock P, Benson JC: J Clin Invest 16:595, 1937.)



● **Figura 17-14.** Presión arterial sistólica, diastólica y media, y presión diferencial. La presión arterial media ($\bar{P}_a$) se corresponde con el área bajo la curva de la presión arterial (*área sombreada*) dividida por la duración del ciclo cardíaco ($t_2 - t_1$).

área bajo la curva de presión y di vidiendo esta área por el intervalo de tiempo implicado (v. fig. 17-14). Otra opción es medir la $\bar{P}_a$ a partir de los valores registrados de presión arterial sistólica (P_s) y diastólica (P_d) mediante la siguiente fórmula:



● **Figura 17-15.** La presión arterial se determina de forma directa mediante dos factores físicos fundamentales: el volumen de sangre arterial y la distensibilidad arterial. Estos factores físicos, a su vez, están determinados por diversos factores fisiológicos, en concreto: el gasto cardíaco (frecuencia cardíaca × volumen sistólico) y la resistencia periférica.

● **Ecuación 17-14**

$$\bar{P}_a = P_d + \frac{P_s - P_d}{3}$$

Se considera que la presión arterial media depende exclusivamente de dos factores físicos: el volumen medio de sangre en el sistema arterial y la distensibilidad arterial (fig. 17-16). El volumen arterial (V_a) depende, a su vez, de la velocidad de flujo de entrada (Q_h) a las arterias desde el corazón (gasto cardíaco) y de la velocidad de flujo de salida (Q_r) desde las arterias a los vasos de resistencia (flujo periférico). Estas relaciones se pueden expresar matemáticamente:

● **Ecuación 17-15**

$$dV_a/dt = Q_h - Q_r$$

donde dV_a/dt es el cambio de volumen de sangre arterial por unidad de tiempo. Cuando Q_h supera a Q_r, se produce un incremento del volumen arterial, las paredes arteriales se distienden todavía más y aumenta la presión. Cuando Q_r supera a Q_h sucede justo lo contrario. Cuando los valores de Q_h y Q_r son iguales, la presión arterial es constante. Por tanto, el aumento del gasto cardíaco aumenta la presión arterial media, igual que los incrementos de la resistencia periférica. Por el contrario, una reducción del gasto cardíaco o de la resistencia periférica disminuye la presión arterial media.

Presión diferencial

La presión diferencial es la diferencia entre la presión sistólica y la diastólica. Es fundamentalmente función de un solo factor fisiológico, el volumen sistólico, que determina el cambio del volumen de sangre arterial (un factor físico) durante la sístole ventricular. Este factor físico, junto con otro más (la distensibilidad arterial), determina la presión diferencial (v. fig. 17-16).

Volumen sistólico. Como se ha comentado anteriormente, la presión arterial media depende del gasto cardíaco y de la resistencia periférica. Durante la fase de eyección rápida de la sístole, el volumen de sangre que se introduce en el sistema arterial supera el volumen que sale del mismo por las arteriolas. Por tanto, la presión y el volumen arterial aumentan hasta llegar a la presión máxima, que es la presión sistólica. Durante el resto del

http://booksmedicos.org

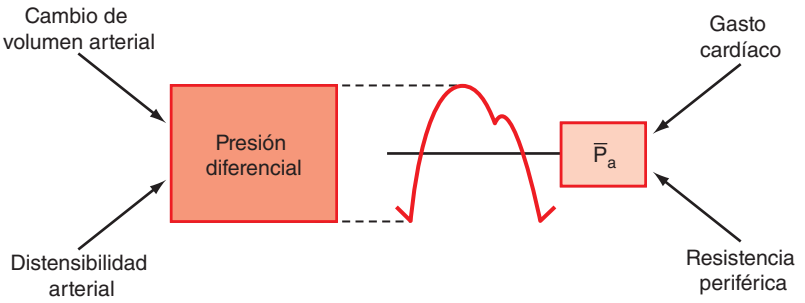


Figura 17-16. Los dos factores físicos determinantes de la presión diferencial son la distensibilidad arterial (C_a) y el cambio de volumen arterial. Los dos factores fisiológicos que determinan la presión arterial media ($\bar{P}_a$) son el gasto cardíaco y la resistencia periférica total.

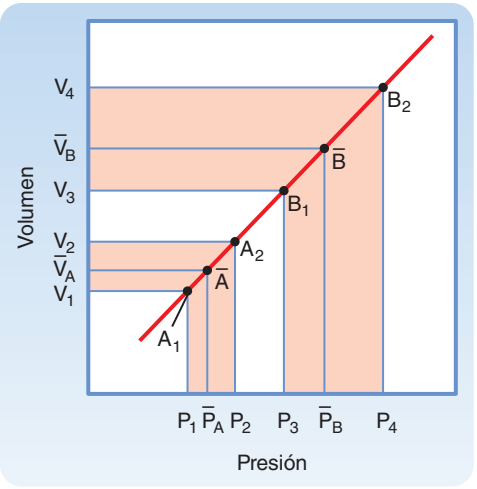


Figura 17-17. Efecto de un cambio del volumen sistólico sobre la presión diferencial en un sistema en el que la distensibilidad arterial es constante para los valores de presión y volumen más importantes. Un mayor incremento de volumen ($V_4 - V_3 > V_2 - V_1$) determina una presión media más alta ($\bar{P}_B > \bar{P}_A$) y una presión diferencial más alta [$(P_4 - P_3) > (P_2 - P_1)$].

APLICACIÓN CLÍNICA

La presión diferencial aporta importantes datos sobre el volumen sistólico del individuo, siempre que la distensibilidad arterial sea básicamente normal. Los pacientes con una insuficiencia cardíaca congestiva o que sufren una hemorragia importante tendrán posiblemente una presión diferencial muy baja, porque los volúmenes sistólicos serán anormalmente bajos. Por el contrario, los pacientes con grandes volúmenes sistólicos, como se observan en la insuficiencia aórtica, tendrán una presión diferencial aumentada. Los atletas bien entrenados suelen tener en reposo grandes volúmenes sistólicos, porque su frecuencia cardíaca suele ser baja. El prolongado tiempo de llenado ventricular en estos individuos condiciona que el ventrículo bombee un volumen sistólico más alto, y esto incrementa la presión diferencial.

ciclo cardíaco (la diástole ventricular), la eyección cardíaca será cero, y el flujo periférico superará con mucho la eyección cardíaca. La consiguiente reducción del volumen de sangre arterial hará que la presión disminuya hasta un valor mínimo, la presión diastólica. La figura 17-17 muestra los efectos del volumen sistólico sobre la presión diferencial para una distensibilidad arterial constante.

Distensibilidad arterial. La distensibilidad arterial condiciona también la presión diferencial. Esta relación se muestra en la figura 17-18. Cuando el gasto cardíaco y la RPT se mantienen constantes, la reducción de la distensibilidad arterial determina un aumento de la presión diferencial. Una reducción de la distensibilidad arterial también ejerce un aumento de la carga de trabajo sobre el ventrículo izquierdo (aumenta la poscarga), aunque el volumen sistólico, la RPT y la presión arterial media sean constantes en los dos individuos.

Resistencia periférica total y presión diastólica. Como se comentó anteriormente, si la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico permanecen constantes, el aumento de la RPT aumentará la presión arterial media. Cuando la distensibilidad arterial es constante, el aumento de la RPT aumentará de forma proporcional la presión sistólica y diastólica, de forma que la presión diferencial no experimentará cambios (fig. 17-19, *A*). Sin

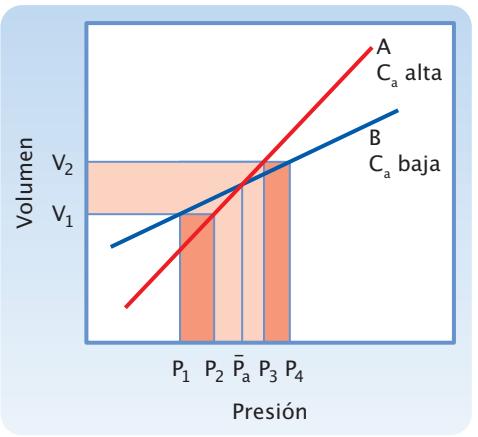


Figura 17-18. Para un determinado incremento de volumen ($V_2 - V_1$) la reducción de la distensibilidad arterial (distensibilidad B < distensibilidad A) determina un aumento de la presión diferencial [$(P_4 - P_1) > (P_3 - P_2)$].

embargo, la distensibilidad arterial no es lineal. Al aumentar la presión arterial media y ocasionarse tensión sobre la pared, la distensibilidad disminuye (fig. 17-19, *B*). Dada esta reducción de la distensibilidad arterial con el aumento de la presión arterial, la presión diferencial aumentará cuando se eleve la presión arterial.

Curvas de presión arterial periférica

La distensión radial de la aorta ascendente generada por la eyección ventricular izquierda inicia una onda de pre-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

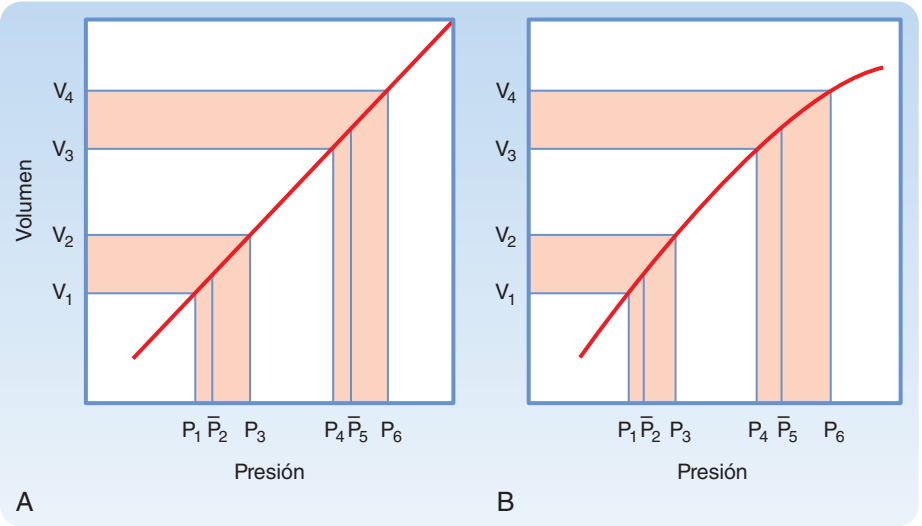


Figura 17-19. Comparación de los efectos de un cambio determinado en la resistencia periférica sobre la presión diferencial cuando la curva presión-volumen para el sistema arterial es recta (A) o curva (B). El incremento de volumen arterial es el mismo en ambas condiciones $(V_4 - V_3) = (V_2 - V_1)$.

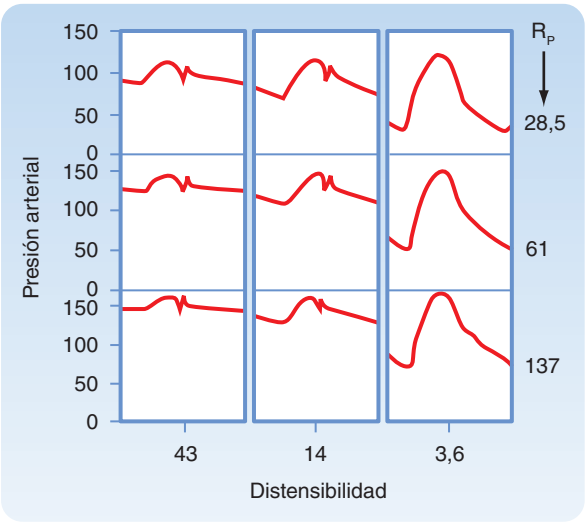


Figura 17-20. Cambios de la presión aórtica inducidos por cambios en la distensibilidad arterial y la resistencia periférica (Rp) en un preparado de corazón aislado. Cuando la distensibilidad se redujo de entre 43 y 14 a 3,6 unidades, la presión diferencial aumentó de forma significativa. (Modificado de Elizinga G, Westerhof H: Circ Res 32:178, 1973.)

APLICACIÓN CLÍNICA

En la hipertensión crónica, un trastorno caracterizado por un aumento persistente de la RPT, la curva presión arterial-volumen, se parece a la que se muestra en la figura 17-19, *B*. Dado que las arterias se vuelven notablemente menos distensibles cuando aumenta la presión arterial, el incremento de la RPT aumentará la presión sistólica más que la diastólica. La presión diastólica aumenta en estos individuos, pero en general no más de 10-40 mmHg por encima de los valores promedio normales de 80 mmHg. Sin embargo, no es infrecuente que la presión sistólica aumente entre 50 y 100 mmHg por encima del valor normal medio de 120 mmHg. La combinación de un aumento de la resistencia y una menor distensibilidad arterial se muestra en la figura 17-20.

sión que se propaga por la aorta y sus ramas. La onda de presión viaja a una velocidad muy superior a la de la propia sangre. Esta onda de presión se corresponde con el «pulso», que se detecta mediante la palpación de una arteria periférica.

La velocidad de la onda de presión varía de forma inversa según la distensibilidad arterial. Por lo general, la velocidad de transmisión aumenta con la edad, lo que confirma la observación de que las arterias se vuelven menos distensibles con la edad. La velocidad también aumenta de forma progresiva conforme la onda de pulso se aleja de la aorta ascendente hacia la periferia. Este aumento de velocidad refleja la menor distensibilidad vascular de los tramos más distales del sistema arterial en comparación con los proximales.

El contorno de la presión arterial se distorsiona cuando la onda se transmite por el sistema arterial. Esta distorsión de la onda de presión se ilustra en la figura 17-21. Estos cambios de contorno son más importantes en los individuos jóvenes, y se reducen con la edad. En los ancianos, la onda de pulso puede transmitirse casi sin cambios desde la aorta ascendente a la periferia.

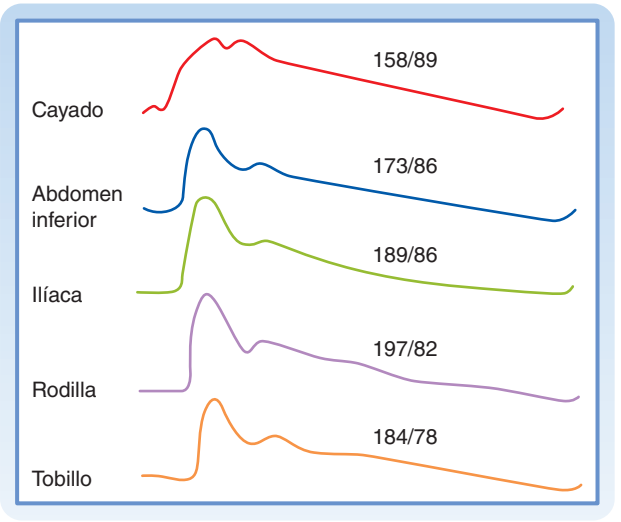
El amortiguamiento de los componentes de alta frecuencia del pulso arterial se debe principalmente a las propiedades elásticas de las paredes arteriales. Varios factores, incluido el reflejo de las ondas y la resonancia de las mismas, el afilamiento de los vasos y los cambios generados por la presión en la velocidad de transmisión, contribuyen a los picos de la onda de presión arterial.

Medida de la presión arterial en las personas

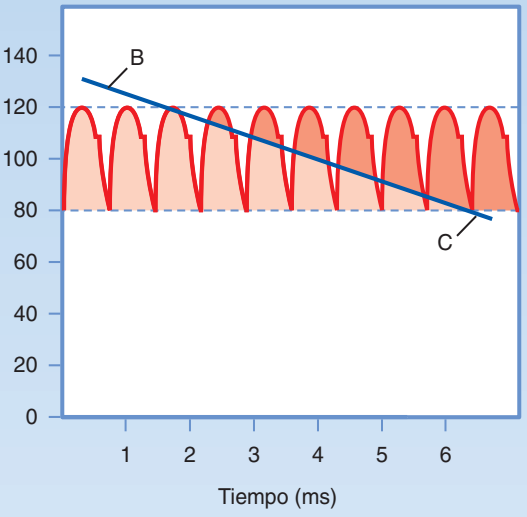
En las unidades de vigilancia intensiva hospitalarias se pueden introducir agujas o catéteres en las arterias periféricas de los pacientes para medir de forma directa la presión arterial con medidores de distensión. Sin embargo, en condiciones normales la presión arterial se estima de forma indirecta con un esfigmomanómetro.

Cuando se registran las lecturas de presión arterial en el brazo, la presión sistólica se puede estimar palpando la arteria radial en la muñeca (método de la palpación). Cuando la presión en el manguito supera la sistólica, no se percibe pulso. Cuando la presión disminuye justo por debajo de la sistólica (fig. 17-22, *A*), se produce el flujo

http://booksmedicos.org

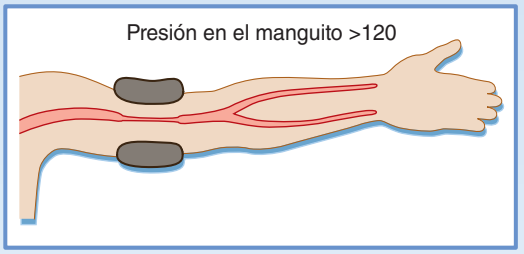


● **Figura 17-21.** Curvas de presión arterial registradas en distintos lugares. Además del retraso cada vez mayor en el comienzo del aumento inicial de presión, se producen tres cambios principales en el contorno del pulso arterial conforme la onda de presión se desplaza en sentido distal. En primer lugar, las porciones sistólicas de la onda de presión se hacen más estrechas y elevadas. En la figura, la presión sistólica a nivel de la rodilla fue 39 mmHg mayor que la presión registrada en el cayado aórtico. En segundo lugar, los componentes de alta frecuencia del pulso, como la incisura (es decir, la incisura que aparece al final de la eyección ventricular) se amortiguan y desaparecen pronto. En tercer lugar, puede aparecer una joroba en la porción diastólica de la onda de presión, en un punto de la onda de presión, justo distal al locus en el cual la incisura había aparecido inicialmente. (Tomado de Remington JW, O'Brien LJ: Am J Physiol 218:437, 1970.)



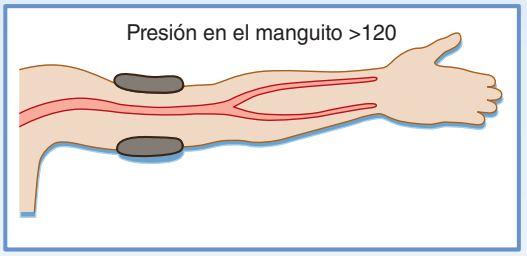
A

Plantéese que se está midiendo la presión arterial en un paciente con unos valores de 120/80 mmHg. Se va reduciendo la presión (representada por la línea oblicua) del manguito que rodea el brazo del paciente, desde una cifra superior a 120 mmHg (punto B) a un valor inferior a 80 mmHg (punto C) en unos 6 segundos.



B

Cuando la presión del manguito supera la presión arterial sistólica (120 mmHg), no se produce progresión de la sangre por el segmento arterial localizado debajo del manguito, y no se detectan sonidos colocando la campana del estetoscopio sobre la parte del brazo distal al manguito.



C

Cuando la presión del manguito disminuye por debajo de la presión arterial diastólica, el flujo arterial en la región distal al manguito es continuo y no se escuchan ruidos. Cuando la presión del manguito se encuentra entre 80 y 120 mmHg, se produce el flujo de oleadas de sangre por el segmento de la arteria situado debajo del manguito en cada latido y se escuchan los ruidos de Korotkoff por el estetoscopio.

● **Figura 17-22.** **A-C,** Medida de la presión arterial con un esfigmomanómetro.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de un borbotón de sangre por la arteria braquial por debajo del manguito durante el máximo de la sístole, y se percibe un débil pulso en la muñeca.

El método de la auscultación es más sensible y, por ello, más preciso para medir la presión sistólica, y también permite estimar la presión diastólica. El médico escucha con el estetoscopio aplicado sobre la piel del espacio antecubital la arteria braquial. Mientras la presión en el manguito es superior a la presión sistólica, la arteria braquial está ocluida y no se auscultan tonos (fig. 17-22, *B*). Cuando la presión de inflado disminuye justo por debajo del valor sistólico (120 mmHg en la fig. 17-22, *A*), se produce un pequeño borbotón de sangre que escapa de la presión oclusora del manguito y se empiezan a escuchar ligeros sonidos de golpeteo (los denominados ruidos de Korotkoff) en cada latido. La presión a la cual se detecta el primer ruido es la presión sistólica, y suele corresponder con gran exactitud con la que se mide de forma directa. Cuando se sigue reduciendo la presión de insuflación del manguito, más sangre se escapa en cada latido por debajo del manguito y el sonido se hace más sonoro. Cuando la presión de inflado se aproxima al valor diastólico, los tonos se amortiguan. En el momento en que la presión de inflado cae por debajo de los valores diastólicos (80 mmHg en la fig. 17-22, *A*), los ruidos desaparecen. La lectura de la presión en este momento se corresponde con la presión diastólica. El origen de los ruidos de Korotkoff se relaciona con los borbotones discontinuos de sangre que pasan por debajo del manguito y que generan vibraciones audibles por los impactos y turbulencias que generan. Cuando la presión de inflado es menor que la diastólica, el flujo en la arteria braquial se vuelve continuo y se dejan de auscultar sonidos (fig. 17-22, *C*).

EL SISTEMA VENOSO

Capacitancia y resistencia

Las venas son los elementos del sistema circulatorio que devuelven la sangre desde los tejidos al corazón. Además, las venas son un gran reservorio de sangre que contiene hasta el 70% de toda la sangre presente en la circulación. La función de reservorio de las venas condiciona que puedan ajustar el volumen de sangre que vuelve al corazón, o precarga, de forma que las necesidades del organismo se puedan satisfacer cuando se altera el gasto cardíaco (v. capítulo 19). Esta elevada capacitancia es una importante característica de las venas.

La presión hidrostática en las vénulas poscapilares es de unos 20 mmHg, y se reduce hasta 0 mmHg en las venas cavas torácicas y en la aurícula derecha. La presión hidrostática en las venas cavas torácicas y la aurícula derecha se denomina también presión venosa central. Las venas son muy distensibles y muestran una resistencia muy baja al flujo de sangre. Esta baja resistencia permite el desplazamiento de la sangre desde las venas periféricas al corazón con pequeñas disminuciones de la presión venosa central. Además, las venas controlan la filtración y la absorción, ajustando la resistencia poscapilar (v. más adelante), y contribuyen a los ajustes cardiovasculares asociados con los cambios de postura corporal.

La capacidad de las venas para participar en estas funciones depende de su distensibilidad. La distensibilidad venosa varía según la posición del cuerpo, de forma que las venas del miembro inferior resultan menos distensibles que las localizadas a nivel del corazón o por encima del mismo. Las venas del miembro inferior también son más gruesas que las de los miembros superiores o cerebrales. La distensibilidad de las venas, al igual que la de las arterias, disminuye con la edad, y el engrosamiento vascular que se produce se asocia con una reducción del contenido en elastina y un aumento del colágeno.

Las variaciones del retorno venoso se consiguen ajustando el tono venomotor, la actividad respiratoria (v. capítulo 19) y el estrés ortostático o gravedad.

Gravedad

La fuerza de la gravedad puede afectar en gran medida al gasto cardíaco. Por ejemplo, los soldados que permanecen en formación durante mucho tiempo pueden sufrir desmayos, porque la gravedad condiciona que la sangre se acumule en los vasos declives y esto reduce el gasto cardíaco. Las temperaturas ambientales cálidas alteran las reacciones de compensación vasomotoras, y este efecto se exagera en ausencia de actividad muscular. Los efectos de la gravedad se amplifican en los pilotos de avión durante la elevación tras un picado. La fuerza centrífuga en dirección hacia los pies puede ser varias veces superior a la fuerza de la gravedad. Los pilotos sufren una característica pérdida de conciencia momentánea durante estas maniobras, porque la sangre se aleja de las regiones encefálicas y se acumula en las partes inferiores del organismo.

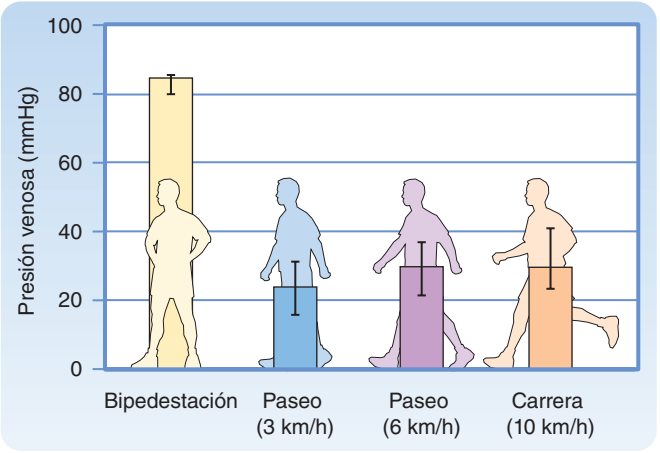
Algunas explicaciones para la reducción inducida por la gravedad del gasto cardíaco son inadecuadas. Por ejemplo, se ha planteado que cuando un individuo permanece en bipedestación, la fuerza de la gravedad dificulta el retorno venoso al corazón desde las regiones declive del cuerpo. Esta suposición es incompleta, porque no tiene en consideración la contrafuerza gravitatoria en el lado arterial del mismo circuito vascular, que tiende a facilitar el retorno venoso. Además, no tiene en cuenta el efecto de la gravedad sobre la acumulación de sangre venosa. Cuando se permanece en bipedestación, la gravedad determina que la sangre se acumule en las extremidades inferiores, y distiende las venas y arterias. Como la distensibilidad venosa es muy superior a la arterial, esta distensión afecta más a la vertiente venosa que a la arterial del circuito.

Los efectos hemodinámicos de esta distensión venosa (acumulación venosa) se parecen a los producidos por una hemorragia de un volumen de sangre equivalente en el organismo. Cuando una persona adulta pasa de la posición de decúbito supino a la bipedestación relajada, 300-800 ml de sangre se acumulan en las piernas, y esta acumulación reduce el gasto cardíaco en unos 2 l/min. Los ajustes compensadores para asumir esta postura de bipedestación son parecidos a los que se ponen en marcha ante una pérdida de sangre (v. también capítulo 19). Se produce un aumento reflejo de la frecuencia y la contractilidad cardíaca. Además, las arteriolas y las venas se contraen, pero las arteriolas lo hacen más que las venas.

Actividad muscular y válvulas venosas

Cuando una persona que está acostada se pone en pie, pero sigue en reposo, la presión de las venas aumenta en las regiones declives del cuerpo (fig. 17-23). La presión venosa (P_v) en las piernas aumenta de forma gradual y no al-

http://booksmedicos.org



● Figura 17-23. Presiones medias (± intervalo de confianza del 95%) en las venas del brazo de 18 personas durante una bipedestación tranquila, al caminar y al correr. (Tomado de Stick C et al: J Appl Physiol 72:2063, 1992.)

APLICACIÓN CLÍNICA

Algunos de los fármacos empleados en el tratamiento de la hipertensión crónica interfieren con la adaptación refleja a la bipedestación. De modo similar, los astronautas que se exponen a la falta de gravedad pierden sus adaptaciones tras pasar pocos días en el espacio, y sufren unas notables dificultades cuando regresan a la tierra. Cuando estos astronautas y otras personas con alteraciones de los reflejos de adaptación se ponen en pie, la presión arterial puede reducirse de forma importante. Esta respuesta se denomina hipotensión ortostática, y puede ocasionar mareos o desvanecimientos.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las venas superficiales del cuello suelen estar parcialmente colapsadas en condiciones normales cuando el paciente está de pie o sentado. El retorno venoso de la cabeza se realiza principalmente por las venas cervicales más profundas, que están protegidas del colapso, porque están ancladas en las estructuras que las rodean. Cuando la presión venosa central está anormalmente elevada, las venas superficiales del cuello están distendidas y no se colapsan aunque el sujeto esté sentado o de pie. Esta distensión venosa cervical es un signo clínico importante de insuficiencia cardíaca congestiva.

canza valores de equilibrio hasta que no haya transcurrido un minuto de pie. Este lento incremento de la P_v se explica por las válvulas venosas, que permiten el flujo exclusivamente hacia el corazón. Cuando el individuo se pone en pie, las válvulas impiden que la sangre de las venas se desplace hacia los pies. Por tanto, la columna de sangre venosa queda sujeta en numerosos niveles por estas válvulas. Dada la existencia de estas válvulas, se puede considerar que es como si la columna venosa estuviera constituida por múltiples segmentos discontinuos. Sin embargo, la sangre sigue

APLICACIÓN CLÍNICA

El mecanismo auxiliar de bombeo generado por las contracciones musculares esqueléticas resulta mucho menos eficaz en los pacientes que tienen venas varicosas en las piernas. Las válvulas de estas venas defectuosas no funcionan bien y, por ello, cuando los músculos de la pierna se contraen, la sangre de las venas de las piernas es propulsada en sentido tanto retrógrado como anterógrado. Por tanto, cuando una persona con venas varicosas permanece de pie o camina, la presión venosa en los tobillos y pies es demasiado elevada. El consiguiente aumento de la presión capilar condiciona que se acumule líquido de edema en los tobillos y pies.

entrando en la columna a partir de muchas vénulas y pequeñas venas tributarias, y la presión sigue aumentando. En cuanto la presión de un segmento supera la existente en el segmento situado justo por encima, la válvula interpuesta se abre y, al final, se acabarán abriendo todas las válvulas y la columna será continua.

La medida exacta indica que el nivel final de P_v a nivel de los pies durante una bipedestación tranquila sólo es ligeramente superior a la presión de una columna estática de sangre que se localizara desde la aurícula derecha hasta los pies. Este hallazgo indica que la caída de presión causada por el flujo de sangre desde las venas del pie hasta la aurícula derecha es muy pequeña. Esta resistencia tan baja justifica que todas las venas se consideren como con una distensibilidad venosa común en el modelo del sistema circulatorio del capítulo 19.

Cuando el individuo que ha estado de pie tranquilo empieza a caminar, la presión venosa de las piernas disminuye de forma notable (v. fig. 17-23). Dada la compresión venosa intermitente causada por los músculos de las piernas que se contraen y la actuación de las válvulas venosas, la sangre de las venas es empujada hacia el corazón. Por tanto, la contracción muscular reduce la presión venosa media en las piernas y sirve como una bomba auxiliar. Además, la contracción muscular impide que la sangre se acumule y reduce la presión hidrostática capilar. De este modo, la contracción muscular reduce la tendencia del líquido de edema a acumularse en los pies durante la bipedestación.

MICROCIRCULACIÓN Y LINFÁTICOS

El sistema circulatorio irriga los tejidos con una cantidad de sangre adecuada para satisfacer las necesidades de oxígeno y nutrientes. Los capilares, cuya pared está constituida por una sola capa de células endoteliales, permiten el rápido intercambio de gases, agua y solutos con el líquido intersticial. Las arteriolas musculares, que son los principales vasos de resistencia, regulan el flujo de sangre regional a los lechos capilares. Las vénulas y venas son, principalmente, canales colectores y vasos de almacenamiento.

El sistema linfático está compuesto por vasos linfáticos, ganglios linfáticos y tejido linfoide. Este sistema recoge las proteínas y el líquido que se han escapado de la sangre y los devuelven a las venas para que recirculen en la sangre. En esta sección se analizará en detalle la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

red de los vasos sanguíneos más pequeños del organismo y los vasos linfáticos.

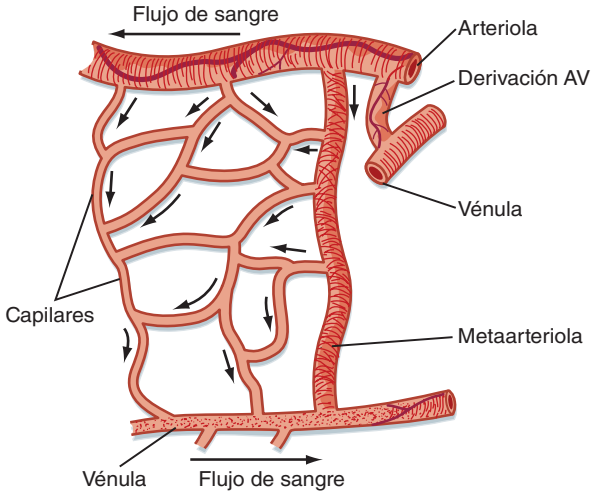
Microcirculación

La microcirculación se define como la circulación de sangre a través de los vasos de menor calibre del organismo: las arteriolas, los capilares y las vénulas. Las arteriolas (5-100 µm de calibre) tienen una gruesa capa muscular lisa, una delgada capa adventicia y un revestimiento endotelial (v. fig. 15-2). Las arteriolas se siguen de forma directa de los capilares (5-10 µm de diámetro) o, en algunos tejidos, de las metaarteriolas (10-20 µm de diámetro), que son las que posteriormente dan lugar a los capilares (fig. 17-24). Las metaarteriolas pueden evitar el lecho capilar y conectarse con las vénulas, o bien conectarse directamente con el lecho capilar. Las arteriolas que dan origen de forma directa a los capilares pueden regular el flujo de sangre por estos últimos mediante dilatación o constricción. Los capilares forman una red interconectada de tubos con una longitud media de 0,5-1 mm.

Propiedades funcionales de los capilares

En los órganos con actividad metabólica, como el corazón, el músculo esquelético y las glándulas, la densidad capilar es alta. En los tejidos menos activos, como el tejido subcutáneo o el cartílago, la densidad capilar es menor. El diámetro capilar también muestra variaciones. Algunos capilares tienen un diámetro inferior al de los eritrocitos. Para poder atravesar estos diminutos vasos, los eritrocitos tienen que deformarse de manera temporal. Por suerte, los eritrocitos normales son bastante flexibles.

El flujo de sangre por los capilares depende principalmente de la situación contráctil de las arteriolas. La velocidad media de flujo de sangre en los capilares es de 1 mm/s; sin embargo, puede oscilar entre cero y varios milímetros por segundo en el mismo vaso en un período breve. Estos cambios del flujo de sangre capilar pueden ser aleatorios o rítmicos. La conducta oscilatoria rítmica de los capilares se debe a la contracción y relajación (vasomoción) de los vasos precapilares (es decir, las arteriolas y las arterias pequeñas).



● Figura 17-24. Representación esquemática compuesta de la microcirculación. Las estructuras circulares de la arteriola y la vénula representan fibras musculares, y las líneas sólidas ramificadas corresponden a fibras nerviosas simpáticas. Las flechas indican la dirección del flujo.

La vasomoción es una conducta contráctil intrínseca del músculo liso vascular, y es independiente de las aportaciones externas. Los cambios en la presión transmural (presión intravascular menos presión extravascular) también influyen en la situación contráctil de los vasos precapilares. El aumento de la presión transmural, producido por un aumento de la presión venosa o por una dilatación de las arteriolas, ocasiona la contracción de las arteriolas terminales. Una reducción de la presión transmural determina la relajación de los vasos precapilares (v. capítulo 18). Los factores humorales, y posiblemente también los neurales, también influyen sobre la vasomoción. Por ejemplo, cuando la presión transmural aumentada determina que los vasos precapilares se contraigan, la respuesta contráctil puede ser superada y se puede abolir la vasomoción. Este efecto se debe a los factores metabólicos (humorales) cuando el aporte de oxígeno es demasiado bajo para satisfacer las necesidades del tejido parenquimatoso, como sucede en el músculo esquelético durante el ejercicio.

Aunque la reducción de la presión transmural relaja las arteriolas terminales, el flujo de sangre a través de los capilares no puede aumentar si la reducción de la presión intravascular se debe a una constricción intensa de los microvasos proximales. Las arteriolas de gran calibre y las metaarteriolas también sufren vasomoción. Sin embargo, su contracción no suele ocluir por completo la luz del vaso e interrumpir el flujo, mientras que la contracción de las arteriolas terminales puede detener el flujo por completo. Por tanto, la velocidad de flujo en los capilares puede modificarse gracias a la contracción y relajación de las arterias pequeñas, arteriolas y metaarteriolas.

El flujo de sangre a través de los capilares se ha denominado flujo nutricional porque permite el intercambio de gases y solutos entre la sangre y el tejido. Por el contrario, el flujo de sangre que evita los capilares porque pasa de la vertiente arterial de la circulación a la venosa se denomina flujo no nutricional o de cortocircuito (v. fig. 17-24). En algunas áreas del cuerpo (puntas de los dedos, orejas), existen verdaderas comunicaciones AV (v. capítulo 18). Sin embargo, en muchos tejidos, como el muscular, no existen estas comunicaciones anatómicas. Aunque no existan, puede producirse un flujo no nutricional. En los tejidos que cuentan con metaarteriolas, el flujo no nutricional puede ser continuo desde una arteriola a una vénula en los momentos de baja actividad metabólica, en los que muchos vasos precapilares están cerrados. Cuando estos tejidos aumentan su actividad metabólica, se abren más vasos precapilares, que permiten la perfusión capilar.

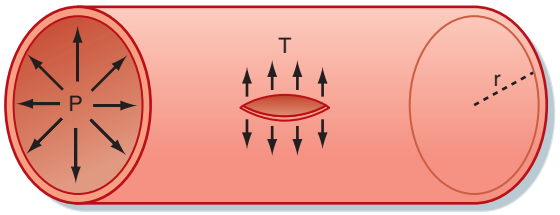
Los capilares verdaderos no tienen músculo liso, por lo que no pueden experimentar una vasoconstricción activa. En cualquier caso, las células endoteliales que forman la pared capilar contienen actina y miosina, y pueden modificar su forma como respuesta a determinados estímulos químicos.

Dada su estrecha luz (es decir, pequeño radio), los capilares de pared delgada pueden soportar elevadas presiones internas sin estallar. Esta propiedad puede explicarse en función de la ley de Laplace:

● Ecuación 17-16

$$T = Pr$$

http://booksmedicos.org



● **Figura 17-25.** Diagrama de un vaso sanguíneo pequeño para ilustrar la ley de Laplace. T = Pr, en la que P es la presión intraluminal, r el radio del vaso y T la tensión sobre la pared como fuerza por unidad de longitud tangencial a la pared vascular. La tensión de la pared previene la rotura a lo largo de una teórica hendidura longitudinal en el vaso.

donde:

T = tensión en la pared del vaso.
P = presión transmural.
r = radio del vaso.

La ecuación de Laplace se aplica a los vasos de pared muy delgada, como los capilares. La tensión de la pared se opone a la fuerza de distensión (Pr) que tiende a separar la hendidura longitudinal teórica del vaso (fig. 17-25). La presión transmural en un vaso in vivo equivale básicamente a la presión intraluminal, dado que la presión extravascular se considera en general despreciable. Para calcular la presión en la pared, se convierte la presión en mmHg a dinas por centímetro cuadrado según la ecuación P = hρg, donde h es la altura de una columna de Hg en centímetros, ρ es la densidad del Hg en g/cm^3 y g es la aceleración de la gravedad en cm/s^2. Para un capilar con una presión de 25 mmHg y un radio de 5×10^{-4} cm, la presión (2,5 cmHg × 13,6 g por cm^3 × 980 cm/s^2) es de $3,33 \times 10^4$ dinas/cm^2. Para la aorta, cuya presión es de 100 mmHg y con un radio de 1,5 cm, la tensión en la pared es 2×10^5 dinas/cm^2. Por tanto, para las presiones que se producen en condiciones normales en la aorta y en los capilares, la tensión parietal en la aorta es unas 12.000 veces superior a la que se encuentra en los capilares. En una persona que permanece de pie tranquila, la presión capilar en los pies puede alcanzar hasta 100 mmHg. Incluso en estas condiciones, la tensión de la pared capilar aumenta hasta unos niveles que sólo son 1/3.000 veces la tensión parietal en la aorta para la misma presión interna.

El diámetro de los vasos de resistencia (arteriolas) está determinado por el equilibrio entre la fuerza contráctil del músculo liso vascular y la fuerza de distensión causada por la presión intraluminal. Cuanto mayor es la actividad contráctil del músculo liso vascular en una arteriola, menor será su diámetro. En las arteriolas pequeñas, la contracción puede continuar hasta que el vaso quede completamente ocluido. La oclusión se produce por el repliegue del endotelio y el atrapamiento de las células sanguíneas en los vasos.

Cuando se reduce de forma progresiva la presión intravascular, el diámetro del vaso también se reduce (al igual que la tensión de la pared vascular, según la ley de Laplace) y al final se interrumpe el flujo, aunque la presión dentro de la arteriola siga siendo más alta que la presión tisular. La presión que condiciona la interrupción del flujo se ha denominado presión de cierre crítica, y su mecanismo todavía es controvertido. Esta presión de cierre crítica es baja cuando se reduce la actividad vasomotora mediante la inhibición de la actividad nerviosa simpática en el vaso, y aumenta cuando lo hace el tono vasomotor por activación de las fibras nerviosas simpáticas.

APLICACIÓN CLÍNICA

Si el corazón se distiende mucho con sangre durante la diástole, como sucede en la insuficiencia cardíaca, funciona de forma menos eficiente. Se necesitará más energía (mayor tensión parietal) para que este corazón distendido pueda propulsar un volumen de sangre determinado en cada latido, en comparación con el corazón normal no dilatado. Esta menor eficiencia de bombeo de un corazón distendido es un ejemplo de la ley de Laplace, que establece que la tensión en la pared de un vaso o cámara (en este caso, de los ventrículos) es igual a la presión transmural (presión a través de la pared o presión de distensión) multiplicado por el radio de la cámara o vaso. La relación de Laplace suele aplicarse a vasos de pared infinitamente delgada, pero se puede aplicar al corazón si se corrige la fórmula en función del espesor de la pared. La ecuación sería σ = Pr/w, en la que: σ = estrés sobre la pared; P = presión transmural; r = radio, y w = espesor de la pared.

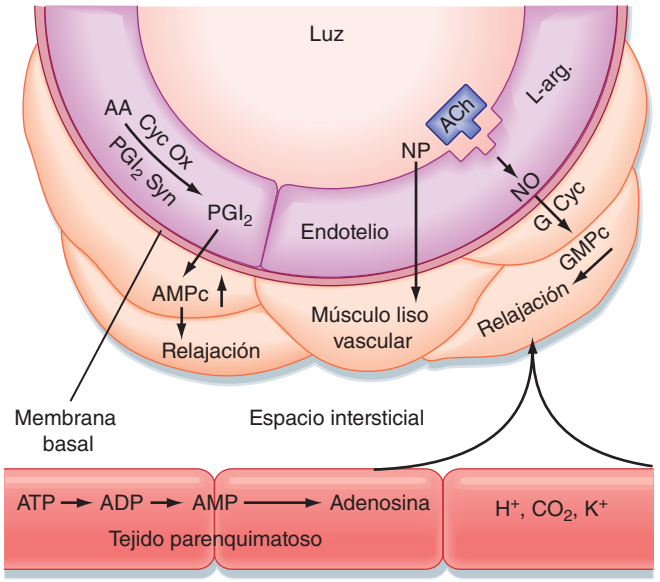
Papel vasoactivo del endotelio capilar

Durante muchos años, se creyó que el endotelio de los capilares era una capa única de células inertes que sólo servía como filtro pasivo para permitir el paso de agua y moléculas pequeñas a través de la pared del vaso, y retener las células y las moléculas más grandes (proteínas) dentro del compartimento vascular. Sin embargo, ahora se sabe que el endotelio es una fuente importante de sustancias que producen la contracción o la relajación del músculo liso vascular.

Una de estas sustancias es la **prostaciclina (PGI_2)**. La PGI_2 puede relajar el músculo liso vascular gracias al aumento de AMPc (fig. 17-26). La PGI_2 se forma en el endotelio a partir del ácido araquidónico y este proceso es catalizado por la PGI_2 sintasa. Se desconoce el mecanismo que activa la síntesis de PGI_2. Sin embargo, la PGI_2 puede liberarse por un aumento de la tensión de cizallamiento secundaria al flujo acelerado. La función principal de la PgI_2 es inhibir la adherencia de las plaquetas al endotelio y la agregación plaquetaria, lo que previene la formación de coágulos intravasculares. La PGI_2 provoca también la relajación del músculo liso vascular.

Mucha más importancia para la dilatación vascular mediada por el endotelio tiene la formación y liberación de óxico nítrico (NO), un componente del factor de relajación derivado del endotelio (fig. 17-26). Cuando las células endoteliales son estimuladas por la acetilcolina o por otros compuestos vasodilatadores (ATP, bradicinina, serotonina, sustancia P, histamina), se produce la liberación de NO. Estos compuestos no producen vasodilatación en los vasos que no tienen endotelio. El NO (sintetizado a partir de la L-arginina activa la guanilato ciclasa del músculo liso vascular para que aumente la [GMPc], lo que produce relajación al reducir la sensibilidad de los miofi-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 17-26.** Vasodilatación mediada por el endotelio y no mediada por el endotelio. La prostaciclina (PGI_2) se forma a partir del ácido araquidónico (AA) por acción de la ciclooxigenasa (COX) y la prostaciclina sintasa (PGI_2 Syn) en el endotelio, e induce la relajación del músculo liso vascular adyacente mediante el incremento del AMPc. La estimulación de las células endoteliales por la acetilcolina (ACh) u otros compuestos (v. texto) se traduce en la formación y liberación de un factor relajante derivado del endotelio, que se corresponde con el óxido nítrico (NO). El NO estimula a la guanilil ciclasa (G Cyc) para aumentar el GMPc del músculo liso vascular y conseguir la relajación. El fármaco vasodilatador nitroprusiato (NP) actúa de forma directa sobre el músculo liso vascular. Sustancias como la adenosina, los hidrogeniones, el CO_2 y el K^+ pueden producirse en el tejido parenquimatoso e inducir vasodilatación mediante la acción directa sobre el músculo liso vascular.

A NIVEL CELULAR

Las lesiones sobre el endotelio vascular preceden a la aterosclerosis. El efecto protector (antiaterógeno) del endotelio depende de varias propiedades. Por tanto, el endotelio regula la adherencia de los leucocitos a la pared vascular, suprime la proliferación de las células musculares lisas vasculares, mantiene el revestimiento vascular que resiste la formación de trombos y regula el tono del músculo liso vascular. Todas estas funciones implican la acción de NO. Como se ha comentado anteriormente, la producción de NO está regulada por muchas sustancias y por las fuerzas de cizallamiento que actúan sobre la pared vascular.

lamentos frente a la [Ca^{++}]. La liberación de NO puede estimularse por las fuerzas de cizallamiento de la sangre sobre el endotelio. El fármaco nitroprusiato también aumenta el GMPc al actuar de forma directa sobre el músculo liso vascular, sin intervención del endotelio. Las sustancias vasodilatadoras, como adenosina, H^+, CO_2 y K^+, pueden liberarse en los tejidos parenquimatosos y actuar sobre los vasos de resistencia de forma local (v. fig. 17-26).

La acetilcolina también induce la liberación del factor hiperpolarizante dependiente del endotelio responsable de la relajación del músculo liso adyacente. Aunque se han sugerido los metabolitos del ácido araquidónico, se sigue desconociendo cuál es este factor. Además, tampoco está claro cómo este factor llega al músculo liso vascular (difusión a través del espacio extracelular o paso a través de las uniones mioepiteliales). Sin embargo, existen diversas formas de comunicación entre las células endoteliales y el músculo liso vascular.

El endotelio también puede sintetizar **endotelina**, un potente péptido vasoconstrictor. La endotelina puede influir sobre el tono vascular y la presión arterial en los seres humanos, y también está implicada en estados patológicos, como la aterosclerosis, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia cardíaca congestiva o el fracaso renal.

Papel pasivo del endotelio capilar

Intercambio transcapilar. Los disolventes y los solutos se desplazan a través de la pared endotelial capilar por tres procesos: difusión, filtración y pinocitosis. La difusión es el proceso más importante para el intercambio transcapilar, y la pinocitosis es el menos importante.

DIFUSIÓN. En condiciones normales, sólo se desplazan 0,06 ml de agua por minuto a través de la pared capilar por cada 100 g de tejido como consecuencia de los procesos de filtración y absorción. Sin embargo, en el proceso de difusión el volumen que se desplaza es de 300 ml de agua por minuto por cada 100 g de tejido, lo que supone una diferencia de 5.000 veces.

Cuando se relacionan la filtración y la difusión con el flujo de sangre, se filtra aproximadamente el 2% del plasma que atraviesa los capilares. Por el contrario, la difusión de agua es 40 veces mayor que la velocidad a la cual es introducida en los capilares por el flujo. El intercambio transcapilar de solutos está regulado principalmente por la difusión. Por tanto, la difusión es el factor esencial para garantizar el intercambio de gases, sustratos y productos de desecho entre los capilares y las células tisulares.

El proceso de difusión se describe por la ley de Fick (v. también capítulo 1):

● **Ecuación 17-17**

$$J = -DA\frac{\Delta C}{\Delta X}$$

donde:

J = cantidad de sustancia que se desplaza por unidad de tiempo.
D = coeficiente de difusión libre para una molécula determinada.
A = sección de la vía de difusión.
$\frac{\Delta C}{\Delta X}$ = gradiente de concentración del soluto.

En el caso de la difusión a través de la pared capilar es posible expresar la ley de Fick como:

● **Ecuación 17-18**

$$J = -PS(C_o - C_i)$$

donde:

P = permeabilidad capilar frente a la sustancia.
S = superficie del capilar.
C_i = concentración de la sustancia dentro del capilar.
C_o = concentración de la sustancia fuera del capilar.

http://booksmedicos.org

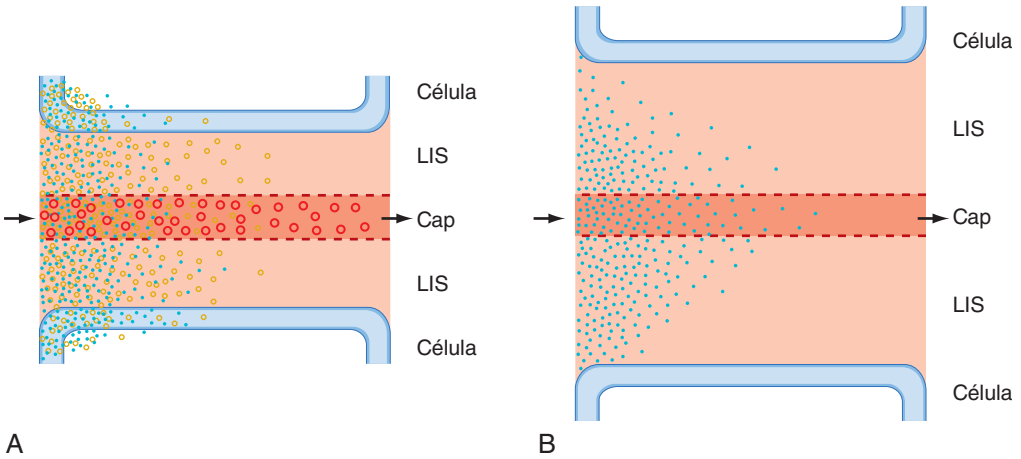
El producto PS es una expresión adecuada de la superficie disponible en el capilar, porque la permeabilidad intrínseca del capilar no suele alterarse mucho en condiciones fisiológicas (sí se puede alterar mucho tras la picadura de una abeja).

En los capilares, la difusión de las moléculas insolubles en lípidos se limita a los canales llenos de agua o poros. El desplazamiento de solutos a través del endotelio capilar es complejo y exige correcciones en función de las atracciones entre las moléculas de disolvente y soluto, las interacciones entre las moléculas de soluto, la configuración de los poros y las cargas de las moléculas en relación con las células endoteliales. Este desplazamiento de solutos no es simplemente un movimiento térmico al azar de moléculas a favor de su gradiente de concentración. En el caso de moléculas pequeñas, como el agua, NaCl, urea y glucosa, los poros capilares ofrecen poca resistencia frente a la difusión (es decir, tienen un coeficiente de reflexión bajo; v. más adelante). La difusión de estas sustancias se produce con tanta rapidez que el gradiente de concentración medio a través del endotelio capilar es extremadamente bajo. Cuanto mayor es el tamaño de las moléculas insolubles en lípidos, más limitada será su difusión a través de los capilares. Al final, la difusión se hace mínima cuando el peso molecular de las moléculas supera un valor de 60.000. Cuando se trata de moléculas pequeñas, la única limitación para el desplazamiento neto a través de la pared capilar es la velocidad a la cual el flujo de sangre transporta las moléculas hacia el capilar. Se dice que el transporte de estas moléculas se **limita por el flujo**.

En el caso de las moléculas pequeñas limitadas por el flujo, la concentración de las moléculas en la sangre alcanza el equilibrio con la concentración en el líquido intersticial en un punto cercano al origen del capilar en la correspondiente arteriola. Su concentración desciende hasta valores despreciables cerca del extremo arterial del capilar (fig. 17-27, *A*). Cuando el flujo es importante, las moléculas pequeñas pueden seguir presentes a una cierta distancia en el capilar. Una molécula de mayor tamaño se desplazará un trayecto mayor dentro de los capilares antes de que su concentración en la sangre sea insignificante. Además, el número de moléculas todavía más grandes que entran por el extremo arterial del capilar y no pueden atravesar los poros de los capilares equivale al número que salen por el extremo venoso del capilar (v. fig. 17-27, *A*).

En el caso de las moléculas grandes, la difusión a través de los capilares es el factor limitante (**limitada por la difusión**), de forma que la permeabilidad del capilar para una molécula de soluto grande limita el transporte de la misma a través de la pared capilar. La difusión de las moléculas pequeñas insolubles en lípidos se produce con tanta rapidez que la difusión limita el intercambio entre la sangre y los tejidos sólo cuando las distancias entre los capilares y las células parenquimatosas son grandes (p. ej., edema tisular o densidad muy baja de capilares) (fig. 17-27, *B*).

El desplazamiento de las moléculas liposolubles a través de la pared capilar no se limita a los poros capilares (que sólo suponen un 0,02% de la superficie capilar), sino que se produce directamente a través de las membranas lipídicas de todo el endotelio capilar. En consecuencia, las moléculas liposolubles se desplazan con rapidez entre la sangre y el tejido. El grado de solubilidad en los lípidos (coeficiente de partición aceite-agua)



● **Figura 17-27.** Transporte limitado por difusión y flujo desde los capilares (Cap) al tejido. **A**, Transporte limitado por flujo. Las partículas trazadoras inertes hidrosolubles de menor tamaño (*puntos azules*) alcanzan concentraciones despreciables después de atravesar una distancia corta en el capilar. Las partículas de mayor tamaño (*círculos*), de propiedades parecidas, se desplazan distancias mayores dentro del capilar antes de alcanzar una concentración insignificante dentro del mismo. Ambas sustancias atraviesan el líquido intersticial (LIS) y llegan al tejido parenquimatoso (célula). Dado su tamaño, las células tisulares captan más partículas pequeñas, mientras que las partículas grandes no pueden atravesar los poros capilares y no consiguen salir de la luz del capilar, salvo que se realice un transporte por las vesículas de pinocitosis. El aumento del volumen de flujo de sangre o el aumento de la densidad de capilares incrementa el aporte tisular de solutos con capacidad de difusión. Obsérvese que la permeabilidad del capilar es mayor en su extremo venoso (también en las vénulas, que no se muestran), porque en esta región hay un mayor número de poros. **B**, Transporte limitado por difusión. Cuando la distancia entre los capilares y el tejido parenquimatoso aumenta como consecuencia de edema o de una baja densidad de capilares, la difusión es el factor limitante para el transporte de solutos del capilar al tejido, incluso cuando la velocidad de flujo capilar es alta.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

es un buen índice de la facilidad de transferencia de las moléculas lipídicas a través del endotelio capilar.

Tanto el O_2 como el CO_2 son liposolubles y atraviesan con facilidad las células endoteliales. Los cálculos basados en: *a*) el coeficiente de difusión para el O_2; *b*) la densidad capilar y la distancia de difusión; *c*) el flujo de sangre, y *d*) el consumo tisular de O_2 indican que el aporte de oxígeno al tejido normal en reposo y durante la actividad no está limitado por la difusión ni por el número de capilares abiertos.

Las medidas de la presión parcial de O_2 (P_{O_2}) y la saturación de O_2 en los microvasos indican que en muchos tejidos la saturación de O_2 en la entrada de los capilares se ha reducido hasta aproximadamente el 80% como consecuencia de la difusión del mismo a través de las arteriolas y pequeñas arterias. Además, la carga de CO_2 y el consiguiente desplazamiento intravascular de la curva de disociación de la oxihemoglobina se producen en los vasos precapilares. Por tanto, además del intercambio de gases a nivel de los capilares, se produce un paso directo de O_2 y CO_2 entre las arteriolas y las vénulas y, posiblemente, también entre las arterias y las venas (intercambio por contracorriente). Este intercambio contracorriente implica un alejamiento por difusión del gas de los capilares, y este desplazamiento puede limitar el aporte de O_2 a los tejidos cuando las velocidades de flujo son bajas.

FILTRACIÓN CAPILAR. La permeabilidad del endotelio capilar no es uniforme. Así, los capilares hepáticos son bastante permeables y la albúmina sale de ellos a una velocidad varias veces superior a la que se observa en los capilares musculares menos permeables. Además, la permeabilidad no es uniforme a lo largo de toda la longitud del capilar, sino que los extremos venosos son más permeables que los arteriales, y esta permeabilidad es máxima en las vénulas, una característica que se explica por el mayor número de poros en estas regiones.

¿Dónde se produce la filtración? Una parte del agua atraviesa las membranas endoteliales capilares, pero la mayor parte fluye a través de unas aperturas (poros) en las células endoteliales de los capilares (figs. 17-28 y 17-29). Los poros de los capilares en el músculo cardíaco y esquelético miden unos 4 nm de diámetro. Existen hendiduras entre las células endoteliales adyacentes en el músculo cardíaco del ratón, y la hendidura mide en su punto más estrecho unos 4 nm. Las hendiduras (poros) son escasas y sólo representan el 0,02% de la superficie capilar. No se encuentran poros en los capilares cerebrales, porque la barrera hematoencefálica bloquea la entrada de muchas moléculas pequeñas.

Además de estas hendiduras, algunos de los capilares más porosos (p. ej., renales, intestinales) contienen fenestraciones, de 20-100 nm de ancho, mientras que otros capilares (p. ej., los hepáticos) tienen un endotelio discontinuo (v. fig. 17-29). Las fenestraciones y el endotelio discontinuo permiten el paso de moléculas que resultan demasiado grandes para atravesar las hendiduras intercelulares del endotelio.

La dirección y la intensidad del desplazamiento de agua a través de la pared capilar pueden estimarse como la suma algebraica de las presiones hidrostáticas y osmóticas existentes a través de la membrana. Un aumento de la presión hidrostática intracapilar favorece el desplazamiento del líquido desde el interior del vaso al espacio intersticial, mientras que un aumento de la concentración de partículas con actividad osmótica dentro de los vasos favorece la entrada de líquido a los vasos desde el espacio intersticial (fig. 17-30).

Fuerzas hidrostáticas. La presión hidrostática (presión de la sangre) dentro de los capilares no es constante, sino que depende de la presión arterial y venosa y de la resistencia precapilar (arteriolas) y poscapilar (vénulas y venas pequeñas). Un aumento de la presión arterial o venosa aumenta la presión hidrostática capilar, mientras que una reducción de la presión arterial o venosa tiene el efecto opuesto. El aumento de la resistencia arteriolar o el cierre de las arterias reducen la presión capilar, mientras que una mayor resistencia al flujo en las vénulas y venas incrementa la presión capilar.

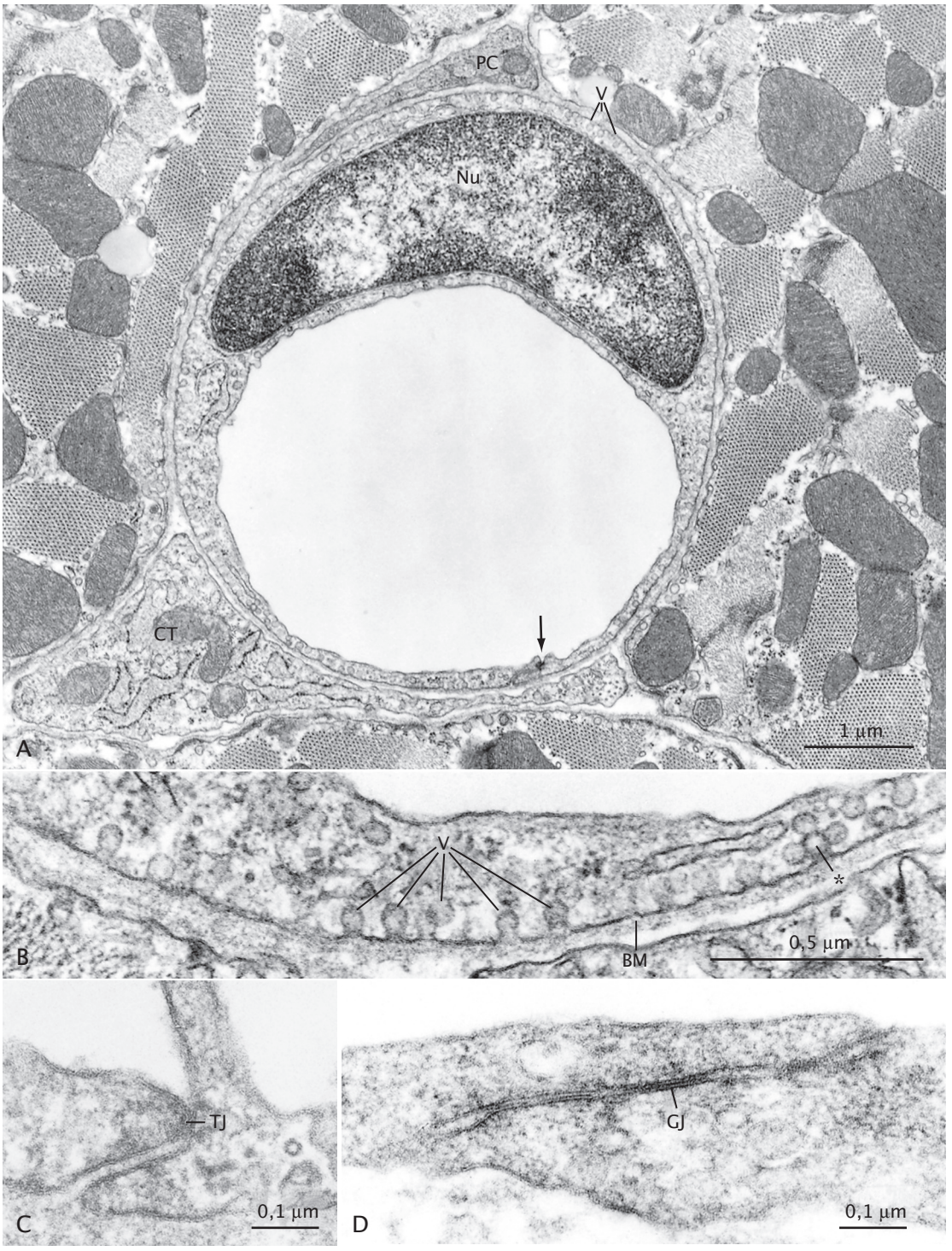
La presión hidrostática es la fuerza principal para la filtración capilar. Un cambio determinado de la presión venosa tiene un efecto más importante sobre la presión hidrostática capilar que el mismo cambio en la presión arterial. El 80% aproximadamente del aumento de la presión venosa se transmite a los capilares.

La presión hidrostática capilar (P_c) varía de un tejido a otro. Los valores promedio, obtenidos mediante medición directa en la piel humana, son de 32 mmHg en el extremo arterial de los capilares y de 15 mmHg en el extremo venoso de los mismos a nivel del corazón (v. fig. 17-30). Como se ha comentado anteriormente, cuando una persona se pone de pie, la presión hidrostática aumenta en las piernas y se reduce en la cabeza.

La presión tisular, o de forma más específica, la presión del líquido intersticial (P_i) fuera de los capilares, se opone a la filtración capilar. $P_c - P_i$ es la fuerza que dirige la filtración. Habitualmente, P_i se aproxima a cero, de forma que P_c es la fuerza que regula el comportamiento hidrostático.

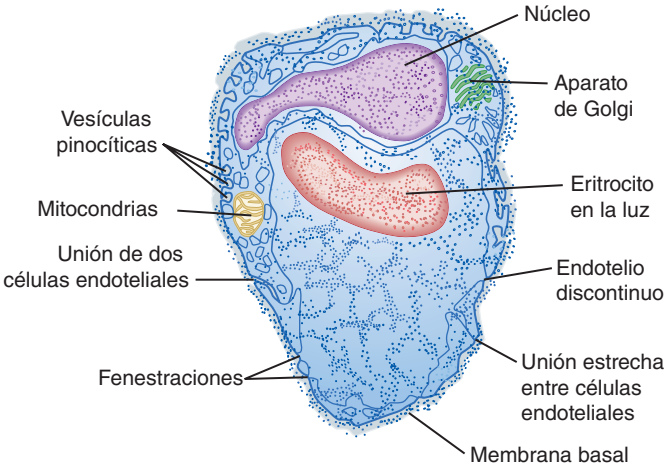
Fuerzas osmóticas. El factor clave que evita la pérdida de líquido en los capilares es la presión osmótica de las proteínas plasmáticas (como la albúmina). Esta presión osmótica se denomina presión coloidosmótica o presión oncótica (π_p). La presión osmótica total del plasma es de unos 6.000 mmHg (lo cual refleja la presencia de electrólitos y otras moléculas pequeñas), mientras que la presión oncótica sólo es de unos 25 mmHg. Esta baja presión oncótica es un factor importante para el intercambio de líquido a través del capilar, dado que las proteínas plasmáticas quedan limitadas básicamente al espacio intravascular, mientras que los electrólitos muestran una concentración prácticamente idéntica a los dos lados del endotelio capilar. La permeabilidad relativa del soluto al agua condiciona la magnitud real de la presión osmótica. El **coeficiente de reflexión** (σ) es la dificultad relativa para el paso de una sustancia a través de la membrana capilar. El coeficiente de reflexión del agua es cero y el de la albúmina es 1 (el endotelio es básicamente impermeable a esta molécula). Los solutos filtrables tienen unos coeficientes de reflexión entre 0 y 1. Además, los distintos tejidos muestran coeficientes de reflexión distintos para la misma molécula, de forma que el desplazamiento de un soluto determinado a través de la pared endotelial depende del tejido. La presión oncótica real (π) se define por la siguiente ecuación (v. también capítulo 1):

http://booksmedicos.org

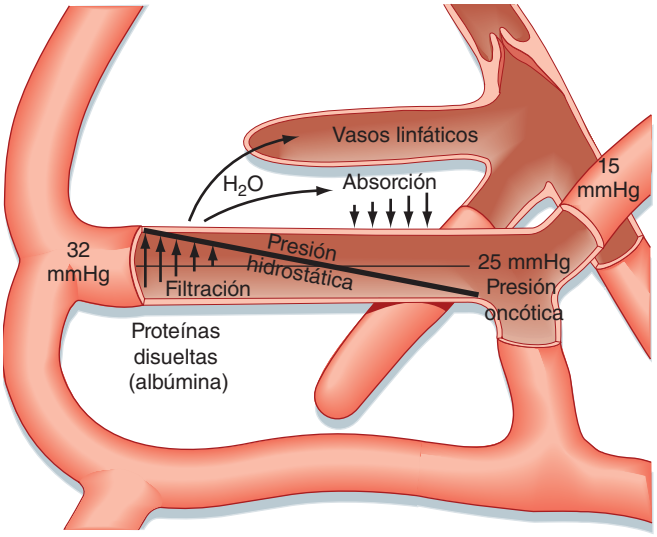


● **Figura 17-28.** **A**, Corte transversal de un capilar en la pared ventricular de un ratón. El diámetro luminal mide aproximadamente 4 µm. En este corte fino, la pared del capilar aparece formada por una sola célula endotelial (Nu, núcleo endotelial), que forma un complejo funcional (*flecha*) consigo misma. El delgado espacio pericapilar está ocupado por un pericito (PC) y una célula de tejido conjuntivo (CT) («fibroblasto»). Obsérvense las numerosas vesículas endoteliales (V). **B**, Detalle de la célula endotelial de **A**, que muestra las vesículas del plasmalema (V) unidas a la superficie de la célula endotelial. Estas vesículas resultan especialmente prominentes en el endotelio vascular, y están implicadas en el transporte de sustancias a través de la pared vascular. Obsérvese la vesícula alveolar compleja (*asterisco*). MB: membrana basal. **C**, Complejo de unión en el capilar del corazón de un ratón. Se forman clásicamente uniones estrechas (TJ) en estos pequeños vasos sanguíneos, que parecen corresponder a fusiones entre las membranas de las células endoteliales opuestas. **D**, Unión interendotelial en la arteria muscular de un músculo papilar de mono. Aunque se encuentran uniones estrechas similares a las de los capilares en estos vasos de mayor calibre, es frecuente encontrar uniones extensas parecidas a las uniones en hendidura en los discos intercalares entre las células miocárdicas a nivel del endotelio arterial (ejemplo mostrado en GJ).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 17-29.** Dibujo de una microfotografía electrónica de un capilar **compuesto** en corte transversal.



● **Figura 17-30.** Representación esquemática de los factores responsables de la filtración y absorción a través de la pared capilar y la formación de linfa.

● Ecuación 17-19

$$\pi = \sigma RT\,(C_i - C_o)$$

Donde:

σ = coeficiente de reflexión.
R = constante de los gases.
T = temperatura en grados Kelvin.
C_i y C_o = concentración de solutos dentro y fuera del capilar, respectivamente.

La albúmina es la proteína plasmática más importante para determinar la presión oncótica. La molécula promedio de albúmina (peso molecular: 69.000) mide aproximadamente la mitad que la molécula media de globulina, y su concentración es casi el doble que la de las globulinas (4,5 g/dl frente a 2,5 g/dl de plasma). La albúmina también ejerce una mayor fuerza osmótica de la que se puede explicar por su mera concentración plasmática, de forma que no se puede sustituir por completo mediante sustancias inertes de tamaño molecular adecuado, como el dextrano. Esta fuerza osmótica adicional se vuelve desproporcionadamente elevada cuando las concentraciones de albúmina son elevadas (como sucede en el plasma), mientras que es débil o ausente para las soluciones de albúmina diluidas (como el líquido intersticial). La razón de esta actividad de la albúmina es su carga negativa cuando el pH de la sangre es normal. La albúmina se liga a un pequeño número de iones Cl^-, lo que aumenta la carga negativa y la capacidad de retener más Na^+ dentro de los capilares (v. capítulo 2). Este pequeño incremento de la concentración de electrólitos en el plasma en relación con el líquido intersticial ocasionado por la albúmina cargada negativamente potencia su fuerza osmótica hasta aproximarla a la que se observaría en una solución ideal que contuviera un soluto con un peso molecular de 37.000. Si el peso molecular de la albúmina fuera 37.000, no sería retenida dentro del endotelio capilar por su pequeño tamaño y no podría comportarse como un contrapeso para la presión hidrostática capilar. Si la albúmina no ejerciera esta fuerza osmótica aumentada, sería precisa una concentración plasmática aproximada de 12 g/dl para conseguir una presión oncótica del plasma de 25 mmHg. Esta concentración tan elevada de albúmina aumentaría mucho la viscosidad de la sangre y la resistencia al flujo por el sistema vascular.

Unas cantidades pequeñas de albúmina salen de los capilares y penetran en el líquido intersticial, donde ejercen una fuerza osmótica muy pequeña (0,1-5 mmHg). Esta fuerza, π_i, es pequeña porque la concentración de albúmina en el líquido intersticial es baja, y porque a bajas concentraciones, la albúmina no puede potenciar la fuerza osmótica en el mismo grado que lo hace cuando su concentración es alta.

APLICACIÓN CLÍNICA

Cuando se permanece de pie mucho tiempo, sobre todo cuando existe un aumento de la presión venosa en las piernas (como en el embarazo) o cuando se produce un aumento mantenido de la presión venosa (como sucede en la insuficiencia cardíaca congestiva), aumenta mucho la filtración, y se supera la capacidad del sistema linfático para eliminar el filtrado capilar del espacio intersticial.

La concentración de las proteínas plasmáticas puede modificarse también en distintos estadios patológicos, lo que produce cambios en la fuerza osmótica y el desplazamiento de los líquidos a través de la membrana capilar. La concentración de proteínas plasmáticas está aumentada en la deshidratación (falta de aporte de agua, sudoración prolongada, vómitos o diarrea intensos). En este cuadro, el agua se desplaza por la fuerza osmótica desde los tejidos al lecho vascular. Por el contrario, la concentración de proteínas plasmáticas se reduce en determinadas nefropatías, porque se pierden en orina y se observa edema.

Cuando existen lesiones capilares extensas, como en las quemaduras graves, el líquido intravascular y las proteínas plasmáticas se fugan hacia el espacio intersticial en los tejidos lesionados. Las proteínas que se escapan de la luz vascular aumentan la presión oncótica del líquido intersticial. Este aumento de la fuerza osmótica fuera del capilar condiciona una mayor pérdida de líquidos y, posiblemente, una deshidratación grave en el paciente.

http://booksmedicos.org

Equilibrio entre las fuerzas hidrostáticas y las osmóticas. La relación entre la presión hidrostática y la osmótica y el papel de estas fuerzas en la regulación del paso de líquido a través del endotelio capilar fue valorada por Starling en 1896. Esta relación se conoce como hipótesis de Starling y se puede expresar con la siguiente ecuación:

● **Ecuación 17-20**

$$Q_f = k[(P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_p)]$$

donde:

Q_f = movimiento de líquido.
P_c = presión hidrostática en el capilar.
π_i = presión oncótica en el líquido intersticial.
P_i = presión hidrostática en el líquido intersticial.
π_p = presión oncótica del plasma.
k = constante de filtración de la membrana capilar.

La filtración tiene lugar cuando la suma algebraica es positiva, y cuando es negativa se produce absorción.

Tradicionalmente, se consideraba que la filtración se producía en el extremo arterial del capilar y la absorción en el venoso, por el gradiente de presión hidrostática en el capilar. Este esquema sería real en un capilar idealizado (v. fig. 17-30). Sin embargo, en los capilares bien perfundidos, la vasoconstricción arteriolar puede reducir P_c, de forma que se produzca una absorción transitoria. Si persiste la vasoconstricción, la absorción disminuirá a lo largo del tiempo, porque aumentará la π_i por la absorción de líquido (aumenta la concentración de proteínas intersticiales) y se reducirá la P_i. Las observaciones directas han demostrado que muchos capilares sólo filtran y otros sólo absorben. En algunos lechos vasculares (p. ej., en el glomérulo renal), la presión hidrostática en el capilar es lo bastante alta como para producir filtración a lo largo de toda la longitud del capilar, mientras que en otros lechos vasculares (p. ej., en la mucosa intestinal) las fuerzas hidrostáticas y oncóticas permiten que se produzca absorción a lo largo de todo el capilar.

La presión capilar depende de varios factores, de los que el principal es el estado contráctil de los vasos precapilares. En condiciones normales, la presión arterial, la presión venosa, la resistencia poscapilar, la presión hidrostática y oncótica del líquido intersticial y la presión oncótica del plasma permanecen relativamente constantes. Un cambio en la resistencia precapilar condiciona el desplazamiento de líquido a través de la pared capilar. Dado que el agua se desplaza tan deprisa a través del endotelio capilar, las fuerzas hidrostáticas y osmóticas se equilibran a lo largo de todo el capilar. Por tanto, en estado normal, la filtración y la absorción a través de la pared capilar están bien equilibradas. Sólo un pequeño porcentaje (2%) del plasma que fluye por el sistema vascular se filtra y un 85% del mismo se absorbe en los capilares y vénulas, mientras que el resto vuelve al sistema vascular en forma de linfa, junto con la albúmina que se escapa de los capilares.

En los pulmones, la presión hidrostática media capilar sólo es de unos 8 mmHg (v. capítulo 22). Dado que la presión oncótica del plasma es de 25 mmHg y el líquido intersticial pulmonar está a una presión aproximada de 15 mmHg, la fuerza neta favorece ligeramente la reabsorción. A pesar de que predomina la reabsorción, se forma linfa a nivel pulmonar. Esta linfa corresponde al líquido que es extraído de los capilares por mecanismos osmóticos gracias a la pequeña cantidad de proteínas plasmáticas que salen a través del endotelio capilar.

APLICACIÓN CLÍNICA

En algunos trastornos patológicos, como la insuficiencia ventricular izquierda o la estenosis mitral, la presión hidrostática en el capilar pulmonar supera la presión oncótica del plasma. Cuando esto sucede, puede aparecer edema de pulmón, un trastorno en el que se acumula un exceso de líquido en el intersticio pulmonar. Esta acumulación de líquido interfiere de forma grave con el intercambio pulmonar de gases.

Coeficiente de filtración capilar. La velocidad de desplazamiento de líquido (Q_f) a través de la membrana capilar depende no sólo de la suma algebraica de las fuerzas hidrostáticas y osmóticas a través del endotelio (ΔP), sino también de la superficie (A_m) de la pared capilar disponible para la filtración, de la distancia (Δx) a través de la pared capilar, de la viscosidad (η) del filtrado y de la constante de filtración de la membrana (k). Estos factores pueden expresarse mediante la siguiente ecuación:

● **Ecuación 17-21**

$$Q_r = \frac{kA_m\Delta P}{\eta\Delta X}$$

Las dimensiones de Q_f son unidades de flujo por unidad de gradiente de presión a través de la pared capilar por unidad de superficie capilar. Esta expresión, que describe el flujo de líquido a través de los poros de la membrana, se corresponde básicamente con la ley de Poiseuille para el flujo a través de tubos.

Dado que el espesor de la pared capilar y la viscosidad del filtrado permanecen relativamente constantes, se pueden incorporar a la constante de filtración k. Si se desconoce la superficie de la membrana capilar, se puede expresar la velocidad de filtración por unidad de peso del tejido. Por tanto, la ecuación se simplifica a:

● **Ecuación 17-22**

$$Q_f = k_t\Delta P$$

donde k_t es el coeficiente de filtración capilar para un determinado tejido, y Qf se mide en mililitros por minuto (ml/min) por 100 g de tejido por mmHg de presión.

Para un determinado tejido, el coeficiente de filtración por unidad de superficie del capilar y, por tanto, la permeabilidad capilar no sufre cambios en distintas condiciones fisiológicas, como la dilatación arteriolar y la distensión capilar, ni tampoco por condiciones adversas, como la hipoxia, la hipercapnia o la reducción del pH. Cuando se produce una lesión capilar (por toxinas o quemaduras graves), una cantidad significativa de líquido y proteínas se escapan de los capilares hacia el espacio intersticial. Este aumento de la permeabilidad capilar se traduce en un aumento del coeficiente de filtración.

Dado que la permeabilidad capilar es constante en condiciones normales, el coeficiente de filtración puede

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

utilizarse para determinar el número relativo de capilares abiertos (es decir, la superficie capilar disponible para la filtración en el tejido). Por ejemplo, el aumento de la actividad metabólica en el músculo esquelético que se contrae relaja los vasos de resistencia precapilares y abre más capilares. Este proceso se denomina **reclutamiento capilar** y aumenta la superficie de filtrado.

Trastornos del equilibrio hidrostático-osmótico. Los cambios relativamente pequeños de la presión arterial pueden afectar poco a la filtración. Estos cambios de presión se pueden contrarrestar mediante ajustes en los vasos de resistencia precapilares (autorregulación, v. capítulo 18), de forma que la presión hidrostática se mantenga constante en los capilares abiertos. Sin embargo, una reducción importante de la presión arterial media suele inducir una constricción arteriolar mediada por el sistema nervioso simpático. Este tipo de respuesta se produce en la hemorragia, y suele asociarse a una reducción de la presión venosa. Estos cambios reducen la presión hidrostática capilar. Sin embargo, la baja presión arterial en la hemorragia determina una reducción del flujo de sangre (y, por tanto, del aporte de oxígeno) al tejido, lo que determina la acumulación de metabolitos vasodilatadores y la relajación de las arteriolas. La relajación de los vasos precapilares se produce también por la menor presión transmural (autorregulación, v. capítulo 18). En consecuencia, predomina la absorción sobre la filtración, y el líquido pasa del intersticio al capilar. Estas respuestas ante una hemorragia son uno de los mecanismos de compensación que utiliza el organismo para recuperar el volumen de sangre (v. capítulo 19).

Un aumento aislado de la presión venosa, como se observa cuando una persona permanece de pie, elevaría la presión capilar y fomentaría la filtración. Sin embargo, el aumento de la presión transmural cierra los vasos precapilares (mecanismo miógeno, v. capítulo 18), y por esto el coeficiente de filtración capilar en realidad se reduce. Esta disminución de la superficie capilar disponible para la filtración impide que una gran cantidad de líquido salga de los capilares y penetre en el espacio intersticial.

En el individuo normal, el coeficiente de filtración (k_t) para todo el cuerpo es de 0,006 ml/min/100 g de tejido por mmHg. En un varón de 70 kg, una elevación de 10 mmHg de la presión venosa durante 10 minutos aumentaría la filtración de los capilares en 342 ml. No suele producirse edema porque el líquido es devuelto al compartimento vascular por los vasos linfáticos. Cuando se desarrolla edema, suele hacerlo en zonas declive del cuerpo, en las que la presión hidrostática es máxima, pero su localización e intensidad también dependen del tipo de tejido. Los tejidos laxos, como el subcutáneo periocular o el escrotal, muestran una mayor tendencia en comparación con los tejidos firmes, como el músculo, o las estructuras encapsuladas, como el riñón, a acumular grandes cantidades de líquido intersticial.

PINOCITOSIS. Se puede producir cierta transferencia de sustancias a través de la pared capilar en pequeñas vesículas de pinocitosis. Estas vesículas (v. figs. 17-28 y 17-29) se forman por la separación de la membrana celular endotelial, y recogen sustancias en un lado de la pared capilar, se desplazan a través de la célula por energía cinética y depositan su contenido al otro lado, en un proceso denominado transcitosis. La cantidad de material transportado de este modo es muy pequeña en comparación con la desplazada por difusión. Sin embargo, la pinocitosis puede ser responsable del desplazamiento de grandes moléculas insolubles en lípidos (30 nm) entre la sangre y el líquido intersticial. El número de vesículas de pinocitosis en el endotelio es variable según el tejido (músculo > pulmón > cerebro), y el número aumenta desde el extremo arterial del capilar al venoso.

Linfáticos

Los vasos terminales del sistema linfático constituyen una red de extremo cerrado ampliamente distribuida de capilares linfáticos muy permeables. Estos capilares linfáticos se parecen a los sanguíneos, aunque muestran dos diferencias importantes: no existen uniones estrechas entre las células endoteliales; y hay filamentos finos que anclan los vasos linfáticos al tejido conjuntivo circundante. Durante la contracción muscular, estos finos hilos tiran de los vasos linfáticos para abrir espacios entre las células endoteliales y permitir la entrada de proteínas y partículas grandes en los linfáticos. Los capilares linfáticos drenan en vasos de mayor calibre, que acaban desembocando en las venas subclavias derecha e izquierda, donde conectan con las correspondientes venas yugulares internas.

Sólo el cartílago, el hueso, los epitelios y los tejidos del sistema nervioso están exentos de vasos linfáticos. Estos vasos se encargan de devolver el filtrado de plasma de los capilares a la circulación. Esta misión la realizan gracias a la presión tisular, y se facilita por la actividad muscular intermitente, por las contracciones de los vasos linfáticos y por un extenso sistema de válvulas unidireccionales. En este sentido, los vasos linfáticos se parecen a las venas, aunque los vasos linfáticos de mayor calibre tienen una pared más delgada que las venas correspondientes y sólo contienen una pequeña cantidad de tejido elástico y músculo liso.

El volumen de líquido transportado por los linfáticos en 24 horas es igual aproximadamente al volumen total de plasma del organismo. Los linfáticos devuelven aproximadamente entre una cuarta parte y la mitad de las proteínas plasmáticas circulantes por la sangre en un día. Estos vasos constituyen el único mecanismo mediante el cual las proteínas que salen del compartimento vascular pueden regresar a la sangre. La difusión retrógrada neta de proteínas a los capilares no se puede producir en contra de un elevado gradiente de concentración de proteínas. Si los vasos linfáticos no eliminaran estas proteínas, se acumularían en el espacio intersticial y constituirían una fuerza oncótica que atraería el líquido de los capilares sanguíneos y causaría edema.

Además de devolver el líquido y las proteínas al lecho vascular, el sistema linfático se encarga de filtrar la linfa en los ganglios linfáticos y eliminar las partículas extrañas, como las bacterias. El vaso linfático de mayor calibre, el conducto torácico, no sólo drena las extremidades inferiores sino que también devuelve las proteínas perdidas a través de los capilares hepáticos permeables. Además, el conducto torácico transporta sustancias absorbidas en el tubo digestivo. La sustancia principal es la grasa, en forma de quilomicrones.

El flujo de linfa varía considerablemente. El flujo de los músculos esqueléticos en reposo casi es nulo, y aumenta durante el ejercicio en proporción al grado de

http://booksmedicos.org

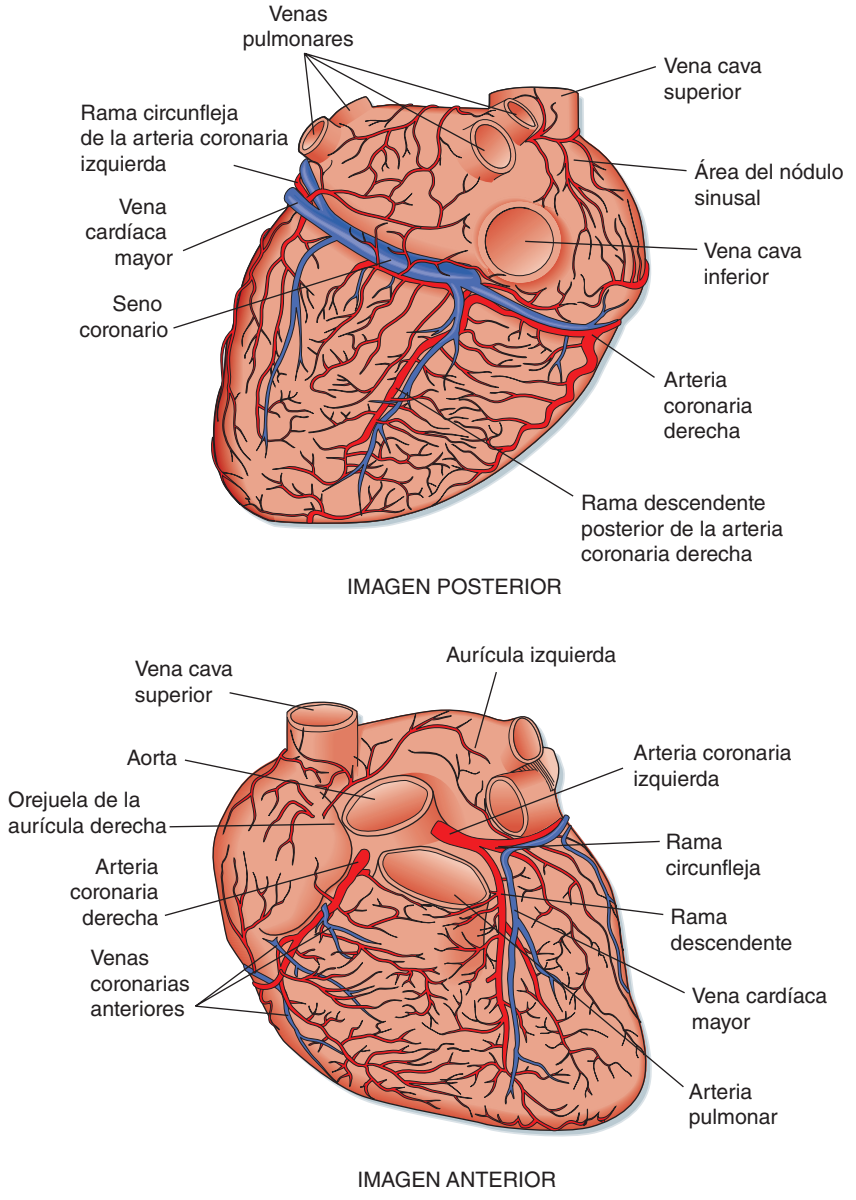
actividad muscular. Aumenta con cualquier mecanismo que potencie la velocidad de filtración de la sangre capilar, entre los cuales se incluyen el aumento de la presión o la permeabilidad capilar y la reducción de la presión oncótica del plasma. Cuando se bloquean los vasos linfáticos o cuando el volumen de líquido intersticial supera la capacidad de drenaje de los linfáticos, se acumula líquido intersticial y aparece edema clínico.

CIRCULACIÓN CORONARIA

Anatomía funcional de los vasos coronarios

Las arterias coronarias derecha e izquierda se originan en la raíz de la aorta por detrás de las cúspides derecha e izquierda de la válvula aórtica, respectivamente. Estas arterias irrigan el miocardio. La arteria coronaria derecha es responsable principalmente de la irrigación de la aurícula y el ventrículo derechos, mientras que la arteria coronaria izquierda, que se divide cerca de su origen en dos ramas, descendente anterior y circunfleja, se encarga de irrigar la aurícula y el ventrículo izquierdos. Existe cierto solapamiento entre las regiones irrigadas por las arterias coronarias derecha e izquierda. En las personas predomina la arteria coronaria derecha (que irrigaría la mayor parte del miocardio) en el 50% de casos, la coronaria izquierda en el 20%, y ambas arterias aportan un flujo similar en el 30% de personas restantes. La distribución epicárdica de las arterias y venas coronarias se muestra en la figura 17-31.

La sangre arterial coronaria circula por los lechos capilares; la mayoría regresa a la aurícula derecha a través del seno coronario. Parte de la sangre venosa coronaria llega a la aurícula derecha a través de las venas coronarias anteriores. Además, existen comunicaciones vasculares que unen de forma directa los vasos miocárdicos con las cámaras cardíacas, y estas comunicaciones se corresponden con los vasos **arteriosinusoidal**, **arterioluminal** y de **Tebesio**. Los vasos arteriosinusoidales son pequeñas arterias o arteriolas que pierden su estructura arterial conforme entran en las paredes de la cámara, en



● **Figura 17-31.** Secciones anterior y posterior del corazón, que muestran la localización y distribución de los principales vasos coronarios.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la que se dividen en senos irregulares revestidos por endotelio. Estos senos forman anastomosis con otros senos y con capilares, y se comunican con las cámaras cardíacas. Los vasos arterioluminales son arterias pequeñas o arteriolas que desembocan de forma directa en las aurículas y ventrículos. Los vasos de Tebesio son pequeñas venas que conectan los lechos capilares directamente con las cámaras cardíacas, y que también se comunican con las venas cardíacas. Todos los vasos diminutos del miocardio se comunican formando un extenso plexo de vasos subendocárdicos. Sin embargo, el miocardio no recibe un flujo nutricional importante directamente desde las cámaras cardíacas.

Factores que influyen en el flujo coronario

Factores físicos

El principal factor responsable de la perfusión del miocardio es la presión aórtica. Los cambios en la presión aórtica suelen inducir cambios en dirección paralela al flujo coronario. Esto se debe en parte a cambios en la presión de perfusión coronaria. Sin embargo, el principal factor regulador del flujo coronario es un cambio en la resistencia arteriolar generado por cambios en la actividad metabólica cardíaca. Cuando esta actividad metabólica del corazón aumenta, la resistencia coronaria disminuye, y al contrario (v. capítulo 18).

Si se perfunde una arteria coronaria canulada por sangre procedente de un reservorio con presión controlada, será posible modificar la presión de perfusión sin modificar la presión aórtica ni el trabajo cardíaco. La relación entre el flujo de sangre inicial y en estado estacionario se muestra en el experimento de la figura 17-32. Se trata de un ejemplo de autorregulación del flujo, según se comenta en el capítulo 18. La presión de la sangre se mantiene dentro de unos límites estrechos por los mecanismos reflejos barorreceptores. Por tanto, los cambios del flujo coronario se deben principalmente a cambios en el diámetro de los vasos de resistencia coronarios como respuesta a las exigencias metabólicas del corazón.

Además de aportar la presión para desplazar la sangre por los vasos coronarios, el corazón también modifica su irrigación por un efecto de estrujamiento (compresión extravascular) que el miocardio en contracción ejerce sobre sus propios vasos. La figura 17-33 muestra los patrones de flujo coronario en las arterias coronarias derecha e izquierda.

La presión en el miocardio ventricular izquierdo (la presión dentro de la pared del ventrículo izquierdo) es máxima cerca del endocardio y mínima cerca del epicardio. Este gradiente de presión no suele alterar el flujo de sangre endocárdico en condiciones normales, porque el mayor flujo hacia el endocardio durante la diástole compensa el mayor flujo epicárdico en la sístole. Las medidas del flujo coronario indican que el flujo hacia la mitad epicárdica y endocárdica del ventrículo izquierdo es, aproximadamente, el mismo en condiciones normales. Dado que la compresión extravascular es máxima en la superficie endocárdica del ventrículo, esta igualdad de los dos flujos indica que el tono de los vasos de resistencia endocárdicos es menor que en los vasos epicárdicos.

El patrón de flujo de la arteria coronaria derecha es parecido al que se observa en la coronaria izquierda (v. fig. 17-33). A diferencia de lo que sucede en el ventrículo izquierdo, no se produce una inversión del flujo de la sangre en el ventrículo derecho al principio de la sístole, porque el delgado ventrículo derecho desarrolla una presión más baja durante la sístole. Por tanto, el flujo de sangre sistólico representa una porción muy superior del flujo coronario total que en la coronaria izquierda.

El grado de limitación del flujo coronario por la compresión extravascular se puede apreciar con fa-

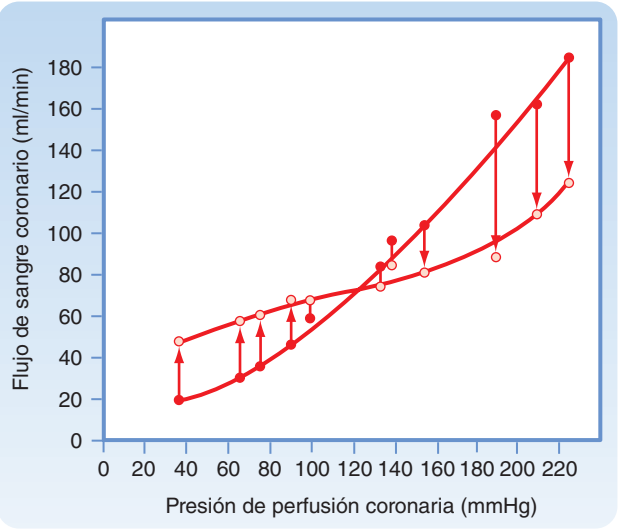
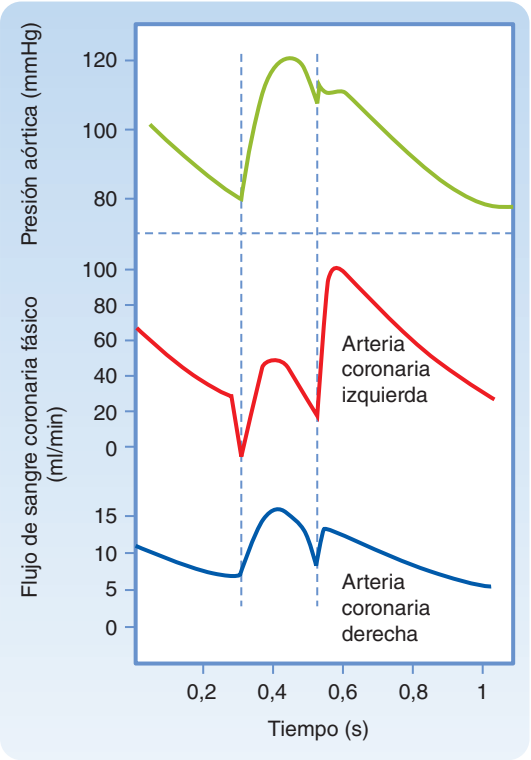


Figura 17-32. Relaciones presión-flujo en el lecho vascular coronario. Cuando la presión aórtica, el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca son constantes, la presión de perfusión de la arteria coronaria se aumentó o redujo de forma súbita respecto de los niveles control indicados en el punto en el que se cruzan las dos líneas. Los círculos rellenos indican los flujos observados nada más producirse el cambio en la presión de perfusión, mientras que los círculos vacíos indican los flujos en fase estacionaria con las nuevas presiones conseguidas. Se observa una tendencia del flujo a recuperar el nivel control (autorregulación del flujo), que es más evidente en los valores de presión intermedios (60-180 mmHg). (Tomado de Berne RN, Rubui R: Coronary circulation. En: Handbook of Physiology (sección 2). The Cardiovascular System: The Heart, vol. 1, Bethesda, MD, American Physiological Society, 1979.)

APLICACIÓN CLÍNICA

La resistencia extravascular mínima y la ausencia de trabajo ventricular izquierdo durante la diástole pueden utilizarse para mejorar la perfusión miocárdica en pacientes con lesiones del miocardio e hipotensión arterial. En un método llamado contrapulsación se introduce un globo inflable en la aorta torácica a través de la arteria femoral. Se infla el globo en cada diástole ventricular y se desinfla en cada sístole. Este procedimiento mejora el flujo sanguíneo coronario durante la diástole, al aumentar la presión diastólica en un momento en el que la resistencia extravascular coronaria es mínima. Además, reduce las necesidades cardíacas de energía al reducir la presión aórtica (poscarga) durante la eyección ventricular.

http://booksmedicos.org



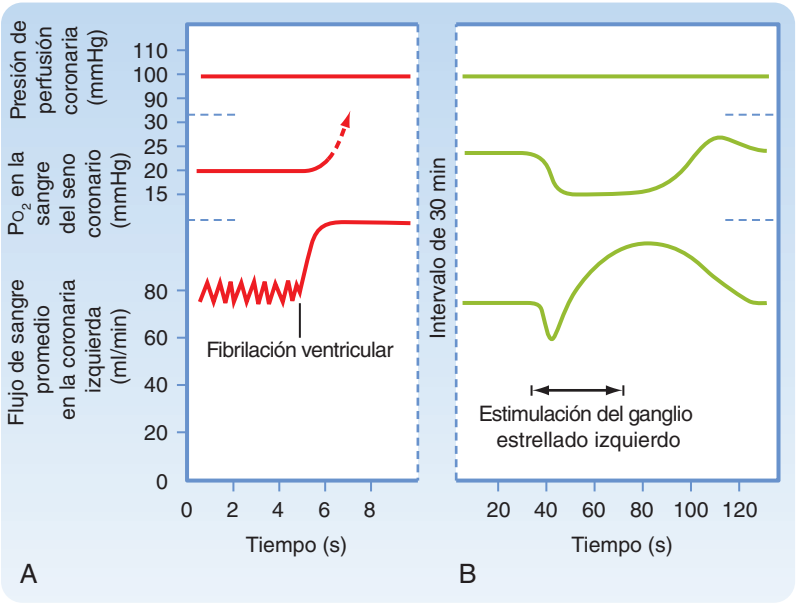
● **Figura 17-33.** Comparación entre el flujo de sangre coronaria fásico en las arterias coronarias derecha e izquierda. La compresión extravascular es tan intensa durante la sístole ventricular temprana, que se produce una breve inversión del flujo de sangre en las arterias coronarias de mayor calibre que irrigan el ventrículo izquierdo. El flujo máximo en la coronaria izquierda se produce al principio de la diástole, cuando los ventrículos están relajados y la compresión extravascular sobre los vasos coronarios prácticamente no existe. Tras una inversión inicial en la primera fase de la sístole, el flujo de la arteria coronaria izquierda sigue la presión aórtica hasta la fase precoz de la diástole, momento en el cual aumenta de forma brusca para, después, disminuir lentamente conforme se reduce la presión aórtica durante el resto de la diástole.

cilidad si se detiene el corazón de forma súbita en diástole o se induce una fibrilación ventricular. La figura 17-34, *A* muestra el flujo medio en la coronaria izquierda cuando se realiza la infusión dentro del vaso con sangre a presión constante procedente de un reservorio. Cuando se induce una fibrilación ventricular eléctricamente, se observa un aumento inmediato e importante del flujo. El consiguiente aumento de la resistencia coronaria en un período de muchos minutos reduce el flujo miocárdico por debajo del nivel previo a la inducción de la fibrilación ventricular (fig. 17-34, *B*, justo antes de la estimulación del ganglio estrellado).

Cuando la presión diastólica en las arterias coronarias es anormalmente baja (como sucede en la hipotensión grave, la oclusión parcial de la arteria coronaria o la estenosis aórtica grave), el cociente entre el flujo endocárdico y el epicárdico disminuye por debajo de 1. Este cociente indica que el flujo de sangre hacia las regiones endocárdicas se altera más que en las regiones epicárdicas ventriculares. También se observa un incremento del gradiente de concentración de ácido láctico y adenosina miocárdicos entre el epicardio y el endocardio. Por este motivo, las lesiones miocárdicas observadas en la cardiopatía aterosclerótica (es decir, tras una oclusión coronaria) son mayores en la pared interna del ventrículo izquierdo.

La taquicardia y la bradicardia tienen un efecto doble sobre el flujo de sangre coronaria. Un cambio en la frecuencia cardíaca modifica principalmente la diástole. En la taquicardia, el porcentaje de tiempo que el corazón permanece en sístole y, por tanto, el período de flujo limitado, aumenta. Sin embargo, este efecto mecánico es superado por la dilatación de los vasos de resistencia coronarios, asociada con el aumento de la actividad metabólica del corazón, que late más rápido. El efecto observado en la bradicardia es el contrario; el flujo coronario queda menos limitado (se pasa más tiempo en diástole), pero también son menores las demandas metabólicas (oxígeno) del miocardio.

● **Figura 17-34.** **A**. Desenmascaramiento del efecto restrictivo de la sístole ventricular sobre el flujo coronario medio mediante la inducción de fibrilación ventricular durante la perfusión de la arteria coronaria izquierda a una presión constante. Cuando comienza la fibrilación ventricular, se produce un súbito incremento del flujo coronario, porque se elimina la compresión extravascular. Posteriormente, el flujo recupera de forma lenta los niveles previos a la fibrilación o incluso queda por debajo de los mismos. Este aumento de la resistencia coronaria que se produce a pesar de haber eliminado la compresión extravascular demuestra que el corazón es capaz de ajustar su flujo para cubrir sus necesidades de energía. **B**, Efecto de la estimulación de los nervios simpáticos cardíacos sobre el flujo coronario y la tensión de oxígeno en la sangre del seno coronario en un corazón que fibrila durante la perfusión de la arteria coronaria izquierda a presión constante (Berne RM; observaciones no publicadas.)



© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Factores neurales y neurohumorales

La estimulación de los nervios simpáticos cardíacos aumenta de forma muy importante el flujo de sangre coronaria. Sin embargo, el aumento del flujo se asocia con un aumento de la frecuencia cardíaca y una sístole más potente. La contracción más potente y la taquicardia tienden a limitar el flujo coronario. Sin embargo, el aumento de la actividad metabólica del miocardio tiende a dilatar los vasos coronarios de resistencia. El aumento del flujo coronario inducido por la estimulación de los nervios simpáticos cardíacos refleja la suma de estos factores. En los corazones perfundidos en los que se elimina el efecto mecánico de la compresión extravascular mediante una parada cardíaca o fibrilación ventricular, suele observarse una vasoconstricción coronaria inicial. Tras esta vasoconstricción inicial, el efecto metabólico induce vasodilatación (v. fig. 17-34, *B*).

Además, cuando el bloqueo del receptor β-adrenérgico elimina los efectos cronotrópico e inotrópico positivos, la activación de los nervios simpáticos cardíacos aumenta la resistencia coronaria. Estas observaciones indican que la acción principal de las fibras nerviosas simpáticas sobre los vasos de resistencia coronarios es la vasoconstricción.

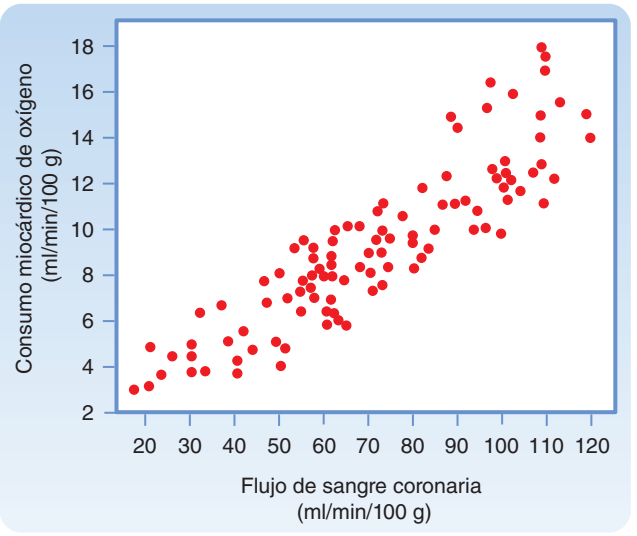
En los vasos coronarios existen receptores α-adrenérgicos (constrictores) y β-adrenérgicos (dilatadores). Los vasos de resistencia coronarios también participan en los reflejos barorreceptores y quimiorreceptores, y es posible modular el tono constrictor simpático de las arteriolas coronarias por estos reflejos. En cualquier caso, la resistencia coronaria está sometida principalmente al control local no neurológico.

La estimulación nerviosa vagal dilata ligeramente los vasos de resistencia coronarios, y la activación de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos puede reducir levemente la resistencia coronaria a través de los nervios vagos que llegan al corazón. La incapacidad de una estimulación vagal potente para aumentar el flujo coronario no se debe a la falta de receptores muscarínicos en los vasos de resistencia coronaria, porque la administración intracoronaria de acetilcolina induce una notable vasodilatación.

Factores metabólicos

Una característica sorprendente de la circulación coronaria es la estrecha relación que existe entre la actividad metabólica del miocardio y la magnitud del flujo coronario (fig. 17-35). Esta relación se encuentra también en los corazones denervados y en el corazón completamente aislado, tanto en situación de fibrilación como de latido normal. Los ventrículos en fibrilación pueden seguir en este estado durante muchas horas cuando las arterias coronarias se perfunden con sangre arterial de alguna fuente externa. Como ya se ha comentado, un corazón en fibrilación consume menos oxígeno que el corazón que bombea, y el flujo de sangre hacia el miocardio se reduce en concordancia.

Los mecanismos que vinculan el metabolismo cardíaco con el flujo coronario todavía no se han establecido. Al parecer, la reducción de la relación entre el aporte y la demanda de oxígeno libera sustancias vasodilatadoras en las células miocárdicas hacia el líquido intersticial, de forma que se relajan los vasos de resistencia coronarios. La disminución del contenido de oxígeno en la sangre arterial o en el flujo coronario y el aumento del metabolismo reducen el cociente entre el aporte y las necesidades de oxígeno (fig. 17-36). En consecuencia, se liberan sustancias vasodilatadoras. Estas sustancias dilatan las arteriolas y, de este modo, consiguen ajustar el aporte de oxígeno a la demanda. La reducción de la demanda de oxígeno disminuye la liberación de vasodilatadores y permite una mayor expresión del tono basal.

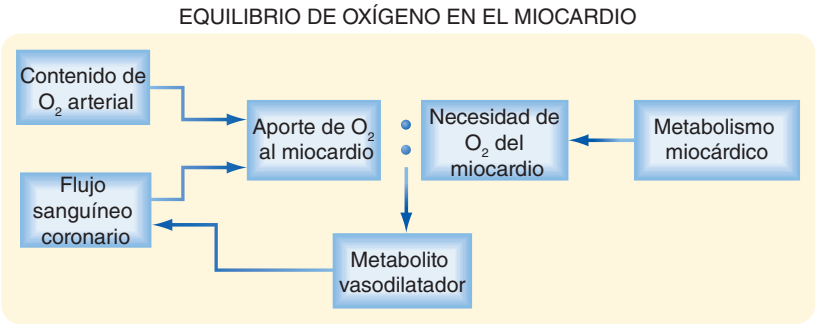


● **Figura 17-35.** Relación entre el consumo miocárdico de oxígeno y el flujo coronario en diversas intervenciones que aumentan o disminuyen el metabolismo del miocardio. (Tomado de Berne RN, Rubio R: Coronary circulation. En: Handbook of Physiology (sección 2). The Cardiovascular System: The Heart, vol. 1, Bethesda, MD, American Physiological Society, 1979.)

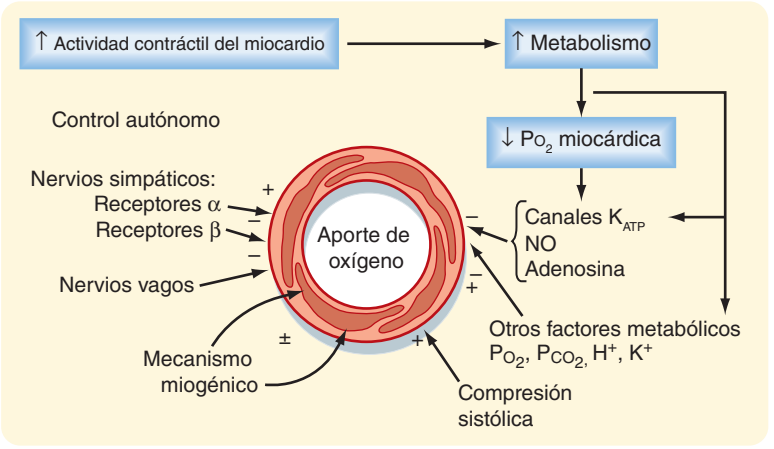
Numerosos metabolitos participan en la vasodilatación asociada con el aumento del trabajo cardíaco. La acumulación de metabolitos vasoactivos puede explicar también el aumento del flujo sanguíneo tras un breve período de isquemia (es decir, la **hiperemia reactiva**; v. capítulo 18). La duración de este mayor flujo coronario tras la liberación de un vaso ocluido durante un breve período de tiempo es, dentro de ciertos límites, proporcional a la duración del período de oclusión. Entre los factores implicados en la hiperemia reactiva se encuentran los canales del K^+ sensibles al ATP (K_{ATP}), NO, CO_2, H^+, K^+, hipoxia y adenosina.

De todos estos compuestos, parece que los factores más importantes son la adenosina, el NO y la apertura de los canales K_{ATP}. Las contribuciones de cada uno de estos compuestos y sus interacciones en condiciones basales y durante la actividad miocárdica reducida son complejas. Una reducción del metabolismo oxidativo en el músculo liso vascular reduce la síntesis de ATP, lo que a su vez abre los canales del K_{ATP} y provoca una hiperpolarización. Este cambio del potencial reduce la entrada de Ca^{++} y relaja el músculo liso vascular para aumentar el flujo. La reducción de ATP también abre los canales del K_{ATP} del músculo cardíaco y genera una corriente de salida que reduce la duración del potencial de acción y limita la entrada de Ca^{++} durante la fase 2 del potencial de acción. Esta acción puede tener un papel protector para los períodos de desequilibrio entre el aporte y la demanda de

http://booksmedicos.org



● **Figura 17-36.** El desequilibrio entre el aporte y la necesidad de oxígeno altera el flujo sanguíneo coronario por la velocidad de liberación de un metabolito vasodilatador en los miocardiocitos. Una reducción del cociente aporte-necesidad potencia la liberación del vasodilatador, mientras que un aumento de este cociente tiene el efecto opuesto.



● **Figura 17-37.** Representación esquemática de los factores que aumentan (+) o disminuyen (–) la resistencia vascular coronaria. La presión intravascular (presión arterial) distiende la pared vascular.

oxígeno. Además, la liberación de vasodilatadores, como la adenosina y el NO, dilata las arteriolas y ajusta el aporte de oxígeno a las demandas. Cuando las concentraciones de adenosina son bajas, esta sustancia parece activar los canales del K_{ATP} endoteliales, aumentando la liberación de NO. Por el contrario, cuando son altas, parece que la adenosina actúa de forma directa sobre el músculo liso vascular, activando los canales del K_{ATP}. Una reducción de las demandas de oxígeno mentiene el nivel de ATP y reduce la cantidad de sustancias vasodilatadoras liberadas, lo que permite una mayor expresión del tono basal. Si se inhibe la producción de estas tres sustancias, se reducirá el flujo coronario, tanto en reposo como durante el ejercicio. Además, se harán evidentes los signos de isquemia miocárdica y la disfunción contráctil.

Según la hipótesis de la adenosina, una reducción de la tensión miocárdica de oxígeno secundaria a un flujo coronario inadecuado, hipoxemia o un aumento de la actividad metabólica cardíaca, condiciona que se libere adenosina en el miocardio. La adenosina penetra en el líquido intersticial para llegar a los vasos de resistencia coronarios e induce la vasodilatación al activar los receptores de adenosina. Sin embargo, no puede ser responsable del incremento del flujo coronario observado durante los períodos prolongados de aumento del metabolismo cardíaco, porque esta liberación de adenosina es transitoria. Existen pocas pruebas de que CO_2, H^+ u O_2 desempeñen un papel directo importante en la regulación del flujo coronario. La figura 17-37 muestra algunos factores que modifican las resistencias vasculares coronarias.

Efectos de la reducción del flujo coronario

La mayor parte del O_2 en la sangre arterial coronaria se extrae durante el paso por los capilares miocárdicos. Por tanto, el aporte de O_2 a las células miocárdicas viene limitado por el flujo; cualquier reducción importante del flujo coronario alterará el aporte de O_2 al miocardio, porque la extracción del mismo es máxima, incluso cuando el flujo es normal.

Una reducción del flujo coronario que no resulte suficientemente prolongada ni grave como para causar necrosis del miocardio podría provocar una disfunción notable (aunque temporal) del corazón. Un período de isquemia grave relativamente breve y seguido de reperfusión puede ser causa de una pronunciada disfunción mecánica (aturdimiento del miocardio). Sin embargo, el corazón acaba por recuperarse por completo de la disfunción. Desde un punto de vista fisiopatológico, la base de este aturdimiento miocárdico es una sobrecarga de calcio intracelular, que comienza durante el período de isquemia y se combina con la producción de OH^- y radicales libres superóxido durante las primeras fases de la reperfusión. Estos cambios alteran la capacidad de respuesta de los miofilamentos al calcio.

Circulación colateral coronaria y vasodilatadores

En el corazón humano normal, no existen canales intercoronarios funcionantes. Una oclusión súbita de una arteria coronaria o de una de sus ramas provoca la necrosis isquémica y la fibrosis de las zonas del miocardio irrigadas por el vaso ocluido. Sin embargo, si una arteria coronaria se estenosa de forma lenta y progresiva en un período de días a semanas, se desarrollan vasos colaterales que pueden aportar suficiente sangre al miocardio isquémico como para prevenir o reducir la magnitud de la necrosis. Los vasos colaterales pueden desarrollarse entre las ramas de las arterias ocluidas y no ocluidas. Se

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

El aturdimiento miocárdico puede ser evidente en pacientes que han sufrido una oclusión aguda de la arteria coronaria. Si el paciente se trata de forma suficientemente precoz mediante cirugía de derivación coronaria o angioplastia con globo, o si se recupera el flujo de sangre adecuado hacia la región isquémica, las células miocárdicas de esta zona se podrán recuperar por completo. Sin embargo, la contractilidad del miocardio de la región afectada puede ser claramente inferior a la óptima durante muchos días e incluso semanas.

Las reducciones prolongadas del flujo de sangre coronario (isquemia miocárdica) pueden alterar de forma crítica y permanente el comportamiento mecánico y eléctrico del corazón. La reducción del flujo sanguíneo coronario como consecuencia de la coronariopatía (por lo general, de origen aterosclerótico) es una de las causas más frecuentes de cardiopatía grave. La isquemia puede ser global (que afecta a todo el ventrículo) o regional (que afecta sólo a una región del mismo). La alteración de la contracción mecánica del miocardio afectado se debe no sólo a la menor llegada de oxígeno y de sustratos metabólicos sino también a la acumulación de sustancias que pueden producir lesiones (p. ej., K^+, ácido láctico y H^+) en los tejidos cardíacos. Cuando la reducción del flujo coronario en cualquier región del corazón alcanza la gravedad y duración suficientes, se produce una necrosis del músculo cardíaco afectado.

El término **hibernación miocárdica** se aplica para describir el fenómeno mediante el cual el metabolismo celular experimenta una regulación a la baja en las células cuya función está alterada por un aporte inadecuado de oxígeno y nutrientes. La hibernación miocárdica se produce sobre todo en pacientes con arteriopatía coronaria, igual que el aturdimiento miocárdico. El flujo coronario cardíaco está reducido en estos pacientes de forma persistente e importante, y se altera la función mecánica del corazón. Si se recupera el flujo coronario normal mediante una cirugía de derivación o angioplastia, la función mecánica se recupera.

originan a partir de vasos pequeños preexistentes, que sufren cambios proliferativos en el endotelio y el músculo liso. Estos cambios pueden ser una respuesta a la tensión en la pared y a sustancias químicas, entre las que se incluye el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) liberado por el tejido isquémico.

CIRCULACIÓN CUTÁNEA

Las necesidades de O_2 y nutrientes de la piel son relativamente pequeñas. A diferencia de lo que sucede en otros tejidos corporales, el aporte de O_2 y nutrientes no es el factor fundamental que regula el flujo cutáneo de sangre. La principal función de la circulación cutánea es mantener una temperatura corporal constante. Por esto, la piel sufre amplias fluctuaciones de flujo, según que el organismo necesite conservar o perder calor. Los cambios de la temperatura ambiental e interna corporal activan mecanismos responsables de cambiar el flujo de sangre en la piel.

APLICACIÓN CLÍNICA

Se han realizado numerosos intentos quirúrgicos de mejorar el desarrollo de vasos coronarios colaterales. Sin embargo, las técnicas utilizadas no aumentan la circulación colateral por encima de la conseguida con la mera estenosis de las arterias coronarias. Cuando se producen oclusiones delimitadas o una estenosis importante de las arterias coronarias, como sucede en la aterosclerosis coronaria, las lesiones pueden sobrepasarse mediante un injerto arterial o venoso. Es frecuente poder dilatar el segmento de estenosis con un catéter con un globo en la punta, que se introduce hasta el vaso enfermo por una arteria periférica, y se infla cuando llega a la lesión. La distensión del vaso al inflar el globo (angioplastia) puede provocar una dilatación de larga duración en una arteria coronaria estrechada (fig. 17-38), sobre todo cuando se introduce una endoprótesis para la administración de fármacos (el fármaco ayuda a prevenir la reestenosis) durante la angioplastia.

Se dispone de muchos fármacos para el tratamiento de pacientes con arteriopatía coronaria, que buscan reducir la angina de pecho, el dolor torácico ocasionado por la isquemia del miocardio. Estos compuestos incluyen los nitratos y nitritos orgánicos, los antagonistas del calcio y los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos. Los nitratos y nitritos orgánicos se metabolizan a NO. El NO dilata las grandes venas para reducir el retorno venoso al corazón (precarga), lo que disminuye el esfuerzo sobre el corazón (v. capítulo 19) y las necesidades miocárdicas de oxígeno. Además, el NO dilata las arterias coronarias, con lo cual aumenta el flujo colateral. Es importante destacar que los nitritos y los nitratos orgánicos no interfieren con la autorregulación coronaria. Los antagonistas del calcio también producen vasodilatación, pero ninguno dilata de forma selectiva los vasos coronarios. Los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos reducen la frecuencia cardíaca, aumentan de forma indirecta el flujo coronario y contrarrestan la taquicardia refleja que se asocia con los nitritos y nitratos orgánicos.

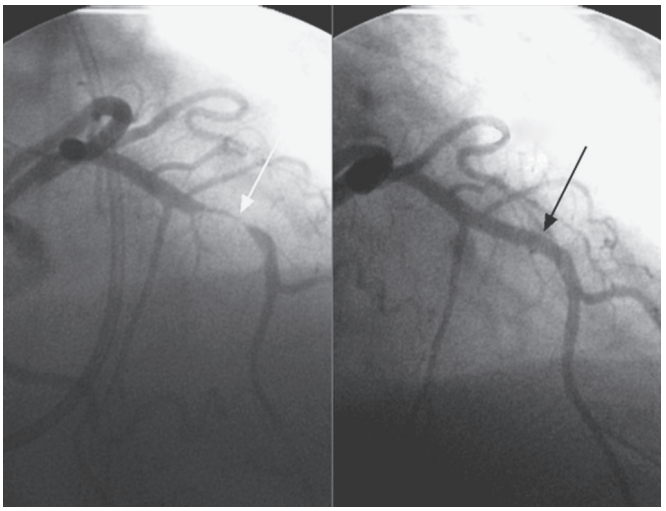
En los pacientes con una estenosis importante de una arteria coronaria, la administración de dipiridamol, un vasodilatador, puede dilatar por completo las ramas de vasos normales que son paralelas al segmento estenosado, de forma que se reduce la presión sobre el vaso que lo ocluye de forma parcial. Esta menor presión sobre el vaso estrechado afectará todavía más al flujo de sangre hacia el miocardio isquémico, y se denomina fenómeno del robo coronario. Se debe a que el dipiridamol actúa bloqueando la captación y el metabolismo celular de la adenosina endógena. Es importante destacar que el dipiridamol interfiere con la autorregulación coronaria.

REGULACIÓN DEL FLUJO DE SANGRE CUTÁNEO

Factores neurales

La piel contiene, básicamente, dos tipos de vasos de resistencia: las arteriolas y las **anastomosis arteriovenosas**. Las anastomosis AV derivan sangre de las arteriolas hacia las vénulas y plexos venosos, de forma que evitan el lecho capilar. Estas anastomosis se encuentran en las puntas de los dedos, las palmas de las manos, los dedos de los pies, las plantas, las orejas, la nariz y los labios.

http://booksmedicos.org



A B

Figura 17-38. **A**, Angiografía (contraste radioopaco intracoronario) de un paciente con una marcada estenosis de la rama descendente anterior izquierda (DAI) de la arteria coronaria izquierda (*flecha blanca*). **B**, El mismo segmento de la arteria coronaria tras una angioplastia con colocación de una endoprótesis suministradora de fármacos (Cortesía del Dr. Michael Azrin.)

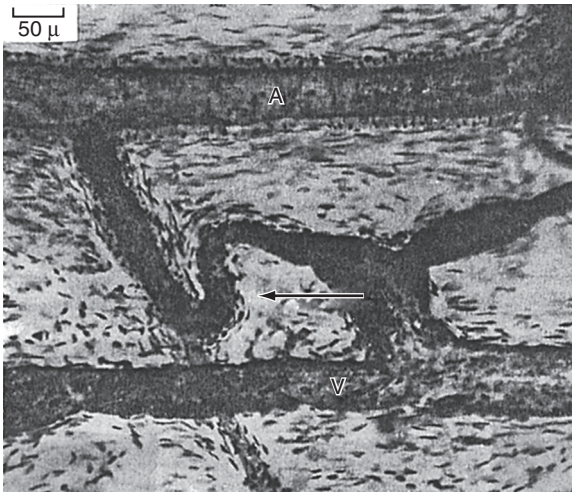


Figura 17-39. Anastomosis AV en el oído, inyectada con azul de Berlín. A: arteria; V: vena; la flecha marca la anastomosis AV. Las paredes de las anastomosis AV en las puntas de los dedos son más gruesas y más celulares. (Tomado de Pritchard MML, Daniel PM: J Anat 90:309, 1956.)

Las anastomosis AV se diferencian a nivel morfológico de las arteriolas; las anastomosis son vasos cortos, rectos, o largos y contorneados, de unos 20-40 µm de diámetro luminal y que tienen paredes musculares gruesas muy inervadas (fig. 17-39). Estos vasos se someten de forma casi exclusiva al control nervioso simpático, y se dilatan al máximo cuando se interrumpe la inervación. Por el contrario, la estimulación refleja de las fibras simpáticas de estos vasos determina su constricción y la obliteración de la luz vascular. Aunque las anastomosis AV no tienen tono basal, son muy sensibles a los compuestos vasoconstrictores, como la adrenalina o la noradrenalina.

APLICACIÓN CLÍNICA

Los dedos de manos y pies de algunos individuos resultan muy sensibles al frío. Cuando se produce exposición al mismo, las arteriolas de los dedos de manos y pies se contraen, y la isquemia que determinan provoca un blanqueamiento localizado de la piel, que se asocia con hormigueo, parestesias y dolor. Tras el blanqueamiento, se produce cianosis (un color azul oscuro de la piel) y, posteriormente, enrojecimiento cuando desaparece el espasmo arterial. La causa de este trastorno, que se denomina enfermedad de Raynaud, se ignora.

Además, las anastomosis AV no se encuentran sometidas a control metabólico ni presentan hiperemia reactiva ni autorregulación del flujo. Por tanto, la regulación del flujo a través de estos canales anastomóticos está controlada principalmente por el sistema nervioso como respuesta a la activación refleja por los receptores de temperatura o por centros más altos del SNC.

La mayoría de los vasos de resistencia cutáneos muestran cierto tono basal y están sometidos a un control doble por parte del sistema nervioso simpático y de los factores reguladores locales. Sin embargo, predomina el control neural. La estimulación de las fibras simpáticas induce vasoconstricción, mientras que la sección de los nervios simpáticos induce vasodilatación. Tras una denervación crónica de los vasos cutáneos, el grado de tono que existía antes de la denervación se va recuperando de forma gradual en un período de varias semanas. Esta recuperación del tono se consigue con un refuerzo del tono basal. La denervación de los vasos de la piel aumenta la sensibilidad a las catecolaminas circulantes (**hipersensibilidad por denervación**).

Las fibras nerviosas vasodilatadoras parasimpáticas no inervan los vasos cutáneos. Sin embargo, la estimulación de las glándulas sudoríparas, que se inervan por fibras colinérgicas simpáticas, dilata los vasos de resistencia de la piel. El sudor contiene una enzima que lisa una proteína (calidina) presente en el líquido tisular y produce bradicinina, un polipéptido con potente acción vasodilatadora. La bradicinina que se forma a nivel local dilata las arteriolas y aumenta el flujo de sangre en la piel.

Determinados vasos cutáneos, sobre todo los que se localizan en la cabeza, el cuello, los hombros y la parte superior del tórax, se regulan en los centros más altos del encéfalo. Ponerse colorado en relación con la vergüenza o rojo por la ira, o quedarse pálido ante el miedo o la ansiedad son ejemplos de la estimulación e inhibición cerebral de las fibras nerviosas simpáticas que inervan las regiones cutáneas afectadas, respectivamente.

A diferencia de las anastomosis AV de la piel, los vasos de resistencia muestran autorregulación del flujo e hiperemia reactiva. Si el flujo arterial de un miembro se interrumpe inflando un manguito de presión arterial durante un período de tiempo breve, la piel se pone roja brillante en la zona distal al punto de oclusión vascular cuando se desinfla el manguito. Este aumento del flujo vascular cutáneo (hiperemia reactiva) también se pone de manifiesto en una distensión de las venas superficiales de la extremidad afectada.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Papel de la temperatura en la regulación del flujo cutáneo

La principal función de la piel es mantener un entorno interno constante y proteger al cuerpo de los cambios adversos. La temperatura ambiental es una de las variables externas más importantes con las que debe competir el organismo. La exposición al frío suele inducir una vasoconstricción cutánea, que resulta especialmente intensa en manos y pies. Esta respuesta viene mediada principalmente por el sistema nervioso. La interrupción de la circulación en una mano con un manguito de presión, asociada con la inmersión de la misma en agua fría induce vasoconstricción en la piel de las otras extremidades que están a temperatura ambiente. Cuando no se ocluye la circulación de la zona enfriada, la vasoconstricción refleja generalizada se debe en parte a la sangre fría que regresa a la circulación general, ya que esta sangre estimula el centro regulador de la temperatura del hipotálamo anterior, que responde también a la aplicación directa del frío e induce una vasoconstricción cutánea.

Los vasos de la piel de la mano enfriada también responden de forma directa al frío. Un enfriamiento moderado o una exposición breve a un frío intenso (0-15 °C) determinan la constricción de los vasos de resistencia y capacitancia, incluidas las anastomosis AV. La exposición prolongada al frío induce una respuesta de vasodilatación secundaria. Se produce una vasoconstricción rápida con intenso dolor cuando se sumerge la mano en agua helada. Sin embargo, esta respuesta se sigue con rapidez de una dilatación de los vasos cutáneos, con enrojecimiento de la parte sumergida y alivio del dolor. Si persiste la inmersión de la mano de forma continuada, se producirán períodos alternantes de constricción y dilatación, pero la temperatura de la piel rara vez desciende tanto como lo hizo en respuesta a la vasoconstricción inicial. La exposición prolongada al frío lesiona, evidentemente, los tejidos. Las caras rosadas de las personas sometidas al frío ambiental son ejemplos de vasodilatación por frío. Sin embargo, es posible que el flujo de sangre hacia la piel de la cara esté muy reducido a pesar del aspecto enrojecido. El color rojo de la sangre que fluye lentamente se debe a una menor captación de O_2 por la piel fría y al desplazamiento hacia la izquierda inducido por el frío de la curva de disociación de la oxihemoglobina (v. capítulo 23).

La aplicación directa de calor sobre la piel no sólo dilata los vasos de resistencia y capacitancia locales y las anastomosis AV, sino que también dilata de forma refleja los vasos de otras regiones corporales. Este efecto local es independiente de la inervación vascular, mientras que la vasodilatación refleja es una respuesta combinada a la estimulación del hipotálamo anterior por la sangre caliente que regresa, y la estimulación de los receptores de calor cutáneos en las regiones de la piel calentadas.

La estrecha proximidad de las principales arterias y venas permite el intercambio de calor contracorriente entre ellas. La sangre fría que circula por las venas de una mano enfriada hacia el corazón capta calor de las arterias adyacentes, lo que calienta la sangre venosa y enfría la arterial. El intercambio de calor tiene un sentido contrario cuando se produce una exposición de la extremidad al calor. Por tanto, la conservación del calor se potencia durante la exposición de las extremidades a ambientes fríos, mientras que cuando se produce una exposición a ambientes cálidos, la conservación de calor se reduce al mínimo.

Color de la piel: relación con el volumen de sangre, la oxihemoglobina y el flujo de sangre en la piel

El color de la piel está determinado principalmente por el contenido en pigmentos. Sin embargo, el grado de enrojecimiento o palidez es una función fundamentalmente de la cantidad de sangre en la piel, salvo en las pieles muy oscuras. Cuando existe poca sangre en el plexo venoso, la piel aparece pálida, mientras que cuando la cantidad de sangre es moderada a abundante, la piel muestra color. Este color puede ser rojo, azul o cualquier tono intermedio, según el grado de oxigenación de la sangre. Una combinación de vasoconstricción y contenido de hemoglobina reducido puede justificar un aspecto grisáceo de la piel. La combinación de congestión venosa con menor contenido de hemoglobina causa un tono púrpura oscuro.

El color de la piel aporta poca información sobre la velocidad del flujo cutáneo. Un flujo rápido puede asociarse con una piel pálida cuando las anastomosis AV están abiertas, mientras que un flujo lento puede asociarse con una piel roja cuando se expone al frío.

CIRCULACIÓN DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

La velocidad de flujo de la sangre en el músculo esquelético varía de forma directa según la actividad contráctil del tejido y el tipo de músculo. El flujo de sangre y la densidad capilar en el músculo rojo (contracción lenta, alta capacidad oxidativa) son mayores que en el músculo blanco (contracción rápida, escasa capacidad oxidativa). En el músculo en reposo, las arteriolas precapilares se contraen y relajan de forma intermitente. Por tanto, en un momento determinado, la mayor parte del lecho capilar no estará perfundida, y el flujo total de sangre por el músculo quiescente es bajo (1,4-4,5 ml/min/100 g). Durante el ejercicio, los vasos de resistencia se relajan y el flujo de sangre muscular aumenta 15-20 veces por encima del nivel de reposo, según la intensidad del ejercicio.

Regulación del flujo de sangre en el músculo esquelético

Los factores neurales y locales regulan la circulación muscular. Los factores físicos, como la presión arterial, la presión tisular y la viscosidad de la sangre, condicionan el flujo muscular. Sin embargo, otro factor físico, el efecto de estrujamiento ejercido por el músculo esquelético activo, afecta al flujo de sangre en los vasos. Cuando se producen contracciones intermitentes, se limita el aflujo de sangre y, como se ha comentado anteriormente, aumenta el flujo de salida venoso. Las válvulas venosas impiden el reflujo de la sangre entre las contracciones, de forma que favorecen la propulsión anterógrada de la sangre. Cuando se producen contracciones potentes mantenidas, como por ejemplo al hacer ejercicio, el lecho vascular se puede comprimir hasta tal punto que se interrumpa por completo el flujo de manera temporal.

Factores neurales

Los vasos de resistencia del músculo tienen un cierto grado de tono basal, pero también muestran tono como respuesta a la actividad de baja frecuencia continua de las fibras simpáticas vasoconstrictoras. La frecuencia

http://booksmedicos.org

de disparo basal de las fibras vasoconstrictoras simpáticas es 1-2 por segundo, y la vasoconstricción máxima se observa con frecuencias aproximadas de 10 por segundo.

La vasoconstricción inducida por la actividad nerviosa simpática se debe a la liberación local de noradrenalina. La noradrenalina inyectada a nivel intraarterial induce exclusivamente vasoconstricción (receptores α-adrenérgicos). Por el contrario, dosis bajas de adrenalina producen vasodilatación (receptores β-adrenérgicos) y las dosis altas inducen vasoconstricción.

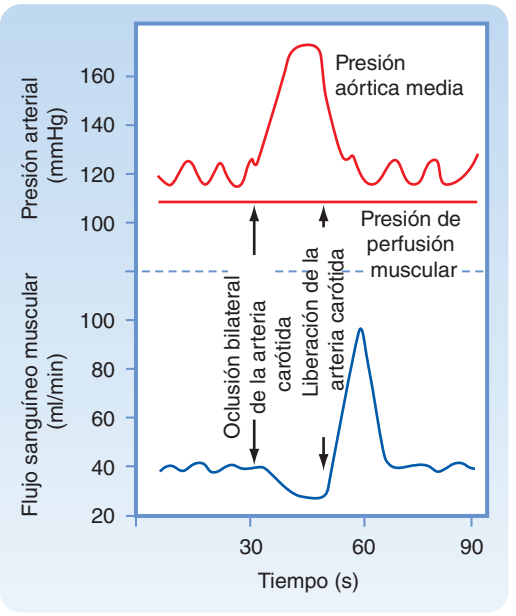
Los reflejos barorreceptores influyen de forma notable en la actividad tónica de los nervios simpáticos. Un aumento de la presión en el seno carotídeo dilata el lecho vascular muscular, mientras que una reducción en dicha presión induce vasoconstricción (fig. 17-40). Cuando el tono constrictor simpático es elevado, la reducción del flujo de sangre inducida por la oclusión de la arteria carótida común es pequeña, pero el aumento de flujo tras la liberación de la oclusión es importante. La vasodilatación asociada con la estimulación de los barorreceptores se debe a una inhibición de la actividad vasoconstrictora simpática.

Los vasos de resistencia en el músculo esquelético contribuyen de forma notable al mantenimiento de la presión arterial, porque el músculo esquelético representa un porcentaje notable de la masa corporal, y la vasculatura muscular es el lecho vascular más extenso. La participación de los vasos del músculo esquelético en los reflejos vasculares es importante para el mantenimiento de la presión arterial normal.

La figura 17-41 resume la comparación entre los efectos neurales simpáticos sobre los vasos sanguíneos de la piel y el músculo. Obsérvese que cuanto menor es el tono basal de los vasos cutáneos, mayor será su respuesta vasoconstrictora; también es llamativa la ausencia de vasodilatación activa cutánea.

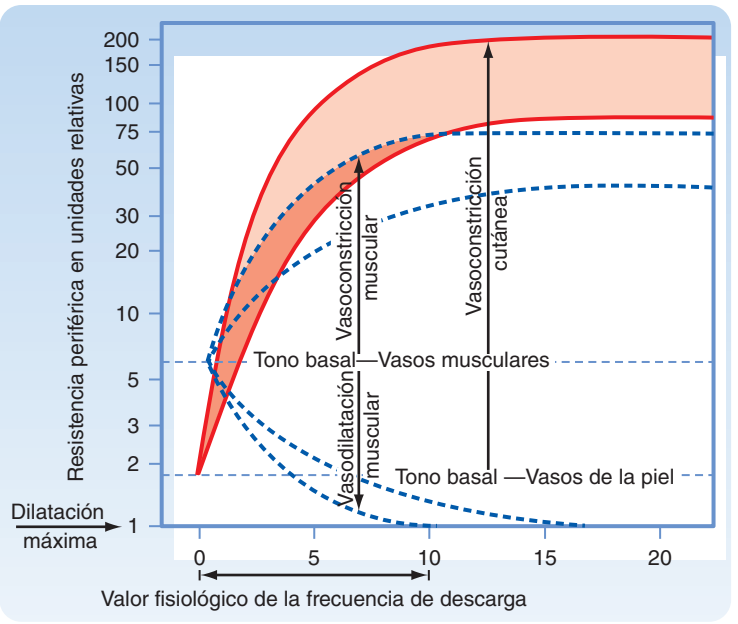
Factores locales

En el músculo esquelético activo, el flujo de sangre está regulado por factores metabólicos. En el músculo en reposo predominan los factores neurales, y superponen un tono neurógeno sobre el tono basal (fig. 17-41). Si se seccionan los nervios simpáticos que se dirigen a los músculos, desaparece el componente neural del tono vascular y se pone de manifiesto el tono basal intrínseco de los vasos. Los mecanismos neurales y locales de regulación del flujo se contraponen entre ellos, y durante la contracción muscular predomina el efecto vasodilatador local. Sin embargo, durante el ejercicio, la estimulación potente de los



● Figura 17-40. Evidencia de la implicación del lecho vascular muscular en la vasoconstricción y vasodilatación mediadas por los barorreceptores del seno carotídeo tras la oclusión y liberación de la arteria carótida común. En esta preparación, los nervios ciático y femoral fueron la única conexión directa entre la masa muscular de la parte posterior de la pierna y el resto del perro. El músculo se perfundió de sangre a una presión constante que era independiente por completo de la presión arterial del animal. (Reproducido de Jones RD, Berne RM: Am J Physiol 204:461, 1963.)

● Figura 17-41. Tono basal y valores de las respuestas de los vasos de resistencia en el músculo (*líneas discontinuas*) y la piel (*área sombreada*) tras la estimulación y el corte de los nervios simpáticos. La resistencia periférica está representada en una escala logarítmica. (Reproducido de Celander O, Folkow B: Acta Physiol Scand 29:241, 1953.)



© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nervios simpáticos atenúa ligeramente la vasodilatación inducida por metabolitos liberados de forma local.

CIRCULACIÓN CEREBRAL

La sangre llega al encéfalo a través de las arterias carótidas internas y vertebrales. Las arterias vertebrales se unen para formar la arteria basilar que, junto con ramas de las carótidas internas, forman el polígono de Willis.

Una característica única de la circulación cerebral es que se localiza dentro de una estructura rígida, el cráneo. Dado que el contenido intracraneal no se puede comprimir, cualquier aumento del flujo de entrada arterial debe asociarse con un aumento comparable en el flujo de salida venoso. El volumen de sangre y líquido extravascular puede cambiar de forma importante en la mayoría de los tejidos corporales, pero en el encéfalo deben mantenerse relativamente constantes, y un cambio en cualquiera de estos volúmenes se debe compensar con un cambio recíproco en el otro. A diferencia de lo que sucede en la mayoría de los órganos, la velocidad de flujo cerebral total se mantiene en valores estrechos, que en los seres humanos corresponden como media a 55 ml/min/100 g de encéfalo.

Regulación del flujo cerebral

Entre todos los tejidos corporales, el encéfalo es el que peor tolera la isquemia. La interrupción del flujo cerebral durante sólo 5 segundos condiciona la pérdida de conciencia, y la isquemia de pocos minutos de duración ocasiona lesiones tisulares irreversibles. Los mecanismos de regulación locales y los reflejos originados en el encéfalo mantienen la circulación cerebral en valores relativamente constantes.

Factores neurales

Los vasos cerebrales se inervan por fibras simpáticas cervicales que acompañan a las arterias carótidas internas y vertebrales dentro de la cavidad craneal. La importancia de la regulación neural de la circulación cerebral está controvertida. Al parecer, el control simpático de los vasos cerebrales es más débil que en otros lechos vasculares, y el estado contráctil del músculo liso cerebrovascular parece depender principalmente de factores metabólicos locales.

Factores locales

Por lo general, el flujo cerebral total de sangre se mantiene relativamente constante. Sin embargo, el flujo regional se asocia con la actividad neuronal regional. Por ejemplo, el movimiento de una mano incrementa el flujo regional de la zona correspondiente a esta mano de la corteza sensitivomotora y premotora contralaterales. Además, hablar, leer y otros estímulos hacia la corteza cerebral se asocian con un incremento del flujo en las regiones correspondientes de la corteza contralateral (fig. 17-42). La captación de glucosa también se corresponde con la actividad neuronal cortical regional. Por tanto, cuando la retina es estimulada por la luz, la captación de glucosa aumenta en la corteza visual.

Los vasos cerebrales son muy sensibles a la tensión de CO_2. El aumento de la tensión de CO_2 en la sangre arterial (P_{CO_2}) induce una notable vasodilatación cerebral. La inhalación de CO_2 al 7% aumenta al doble el

APLICACIÓN CLÍNICA

La hipertensión intracraneal, que se debe, por ejemplo, a un tumor cerebral, determina un incremento de la presión arterial sistémica. Esta respuesta, conocida como fenómeno de Cushing, parece producida por la estimulación isquémica de las regiones vasomotoras del bulbo raquídeo. El fenómeno de Cushing ayuda a mantener el flujo de sangre cerebral en algunas circunstancias, como cuando un tumor cerebral aumenta de tamaño.

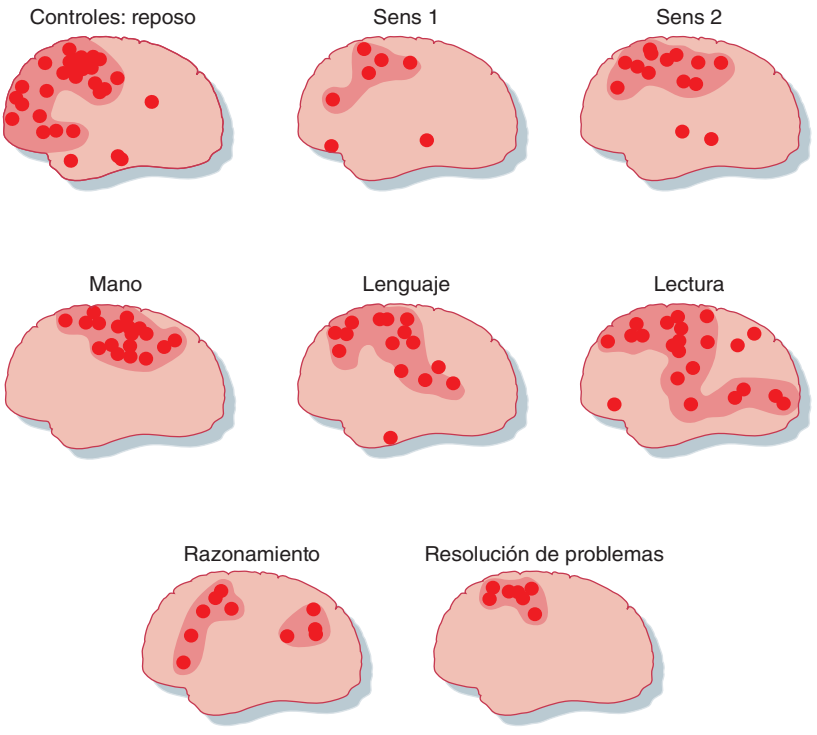


Figura 17-42. Efectos de los distintos estímulos sobre el flujo de sangre regional en la corteza contralateral del cerebro humano. Sens 1: estimulación eléctrica de baja intensidad de la mano; Sens 2: estimulación eléctrica de alta intensidad de la mano (dolor). (Reproducido de Ingvar DH: Brain Res 107:181, 1976.)

http://booksmedicos.org

flujo de sangre cerebral. Por el contrario, una reducción de la P_{CO_2}, como se induce por la hiperventilación, reduce el flujo sanguíneo cerebral. El CO_2 induce estos cambios mediante la alteración del pH perivascular (y, posiblemente, también del pH intracelular en el músculo liso vascular), lo que a su vez altera la resistencia arterial al flujo. Al modificar de forma independiente la P_{CO_2} y la concentración de bicarbonato, se demostró que el diámetro y el flujo de sangre en los vasos de la piamadre se correlacionaban de forma inversa con el pH, independientemente del nivel de P_{CO_2}.

El CO_2 puede difundir hacia el músculo liso vascular desde el tejido cerebral o desde las luces vasculares, mientras que los hidrogeniones $[H^+]$ de la sangre no pueden llegar al músculo liso arteriolar por la presencia de la barrera hematoencefálica. Por tanto, los vasos cerebrales se dilatarán cuando aumente la $[H^+]$ en el líquido cefalorraquídeo, pero estos vasos se dilatarán sólo de forma mínima como respuesta a un aumento de esta concentración de hidrogeniones en la sangre arterial.

La $[K^+]$ afecta también al flujo sanguíneo cerebral. La hipoxia, la estimulación eléctrica del encéfalo y las convulsiones inducen rápidos incrementos del flujo sanguíneo cerebral y de la $[K^+]$ perivascular. Estos incrementos de la $[K^+]$ muestran una magnitud similar a los que producen la dilatación de las arteriolas de la piamadre cuando se aplica K^+ tópico en estos vasos. Sin embargo, el aumento de la $[K^+]$ no se mantiene durante todo el período de estimulación cerebral. Por tanto, sólo el incremento inicial del flujo cerebral se puede explicar por la liberación de K^+.

La adenosina influye sobre el flujo de sangre cerebral. Las concentraciones de adenosina en el encéfalo aumentan como respuesta a la isquemia, la hipoxemia, la hipotensión, la hipocapnia, la estimulación eléctrica del cerebro y las convulsiones inducidas. La aplicación tópica de adenosina ejerce un potente efecto vasodilatador sobre las arteriolas de la piamadre. Cualquier intervención que reduzca el aporte cerebral de O_2 o aumente las demandas cerebrales de O_2 determinará la rápida formación de adenosina en el tejido cerebral (en 5 s). A diferencia de los cambios en el pH o el K^+, las concentraciones de adenosina a nivel del encéfalo aumentan en cuanto comienzan los cambios en el aporte de O_2 y se mantienen elevadas durante todo el período de desequilibrio del O_2. La adenosina liberada hacia el líquido cefalorraquídeo durante la isquemia cerebral se incorpora en nucleótidos de adenina dentro del tejido cerebral. Estos factores locales (pH, K^+ y adenosina) pueden actuar todos en conjunto para ajustar el flujo cerebral a la actividad metabólica del encéfalo.

La circulación cerebral muestra hiperemia reactiva y una autorregulación excelente cuando la presión arterial oscila entre 60 y 160 mmHg. Las presiones arteriales medias inferiores a 60 mmHg determinan una reducción del flujo cerebral y el consiguiente síncope, mientras que las presiones arteriales medias superiores a 160 mmHg aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y producen edema cerebral. La hipercapnia o cualquier otro efecto vasodilatador potente anulan la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. Ninguno de los candidatos para la regulación metabólica del flujo cerebral explica este fenómeno, de forma que posiblemente la autorregulación del flujo cerebral se deba a un mecanismo miógeno, pero todavía no se ha demostrado a nivel experimental.

CIRCULACIÓN INTESTINAL

Anatomía

El tubo digestivo se irriga por las arterias celíaca, mesentérica superior y mesentérica inferior. La arteria mesentérica superior transporta más del 10% del gasto cardíaco. Las arterias mesentéricas pequeñas forman una extensa red vascular en la submucosa del tubo digestivo (fig. 17-43). Las ramas arteriales atraviesan las capas musculares longitudinal y circular del tubo y originan arteriolas de tercer y cuarto orden. Algunas arteriolas de tercer orden de la submucosa irrigan las puntas de las vellosidades.

La dirección del flujo de sangre en los capilares y vénulas de las vellosidades es contraria a la de la arteriola principal (v. fig. 17-43). Esta disposición es un sistema de intercambio por contracorriente. El intercambio por contracorriente eficaz permite la difusión del O_2 desde las arteriolas a las vénulas. Cuando la velocidad de flujo es baja, una parte importante del O_2 puede derivarse desde las arteriolas a las vénulas cerca de la base de las vellosidades. Esto reduce el aporte de O_2 a las células mucosas en la punta de la vellosidad. Cuando el flujo intestinal es muy lento, la derivación de O_2 es tan importante que se produce una necrosis extensa de las vellosidades intestinales.

Regulación neural

El control neural de la circulación mesentérica es casi exclusivamente simpático. El aumento de la actividad simpática mediado por receptores α-adrenérgicos ocasiona la constricción de las arteriolas mesentéricas y los vasos de capacitancia. Estos receptores son predominantes en la circulación mesentérica. Sin embargo, también existen receptores β-adrenérgicos, de forma que el agonista isoproterenol induce vasodilatación.

Cuando existe una conducta agresiva o se estimula de forma artificial la zona de «defensa» del hipotálamo, se produce una vasoconstricción marcada del lecho vascular mesentérico. Esta vasoconstricción deriva sangre desde la circulación intestinal menos importante hacia las circulaciones cerebral, cardíaca y muscular esquelética, más importantes.

Autorregulación

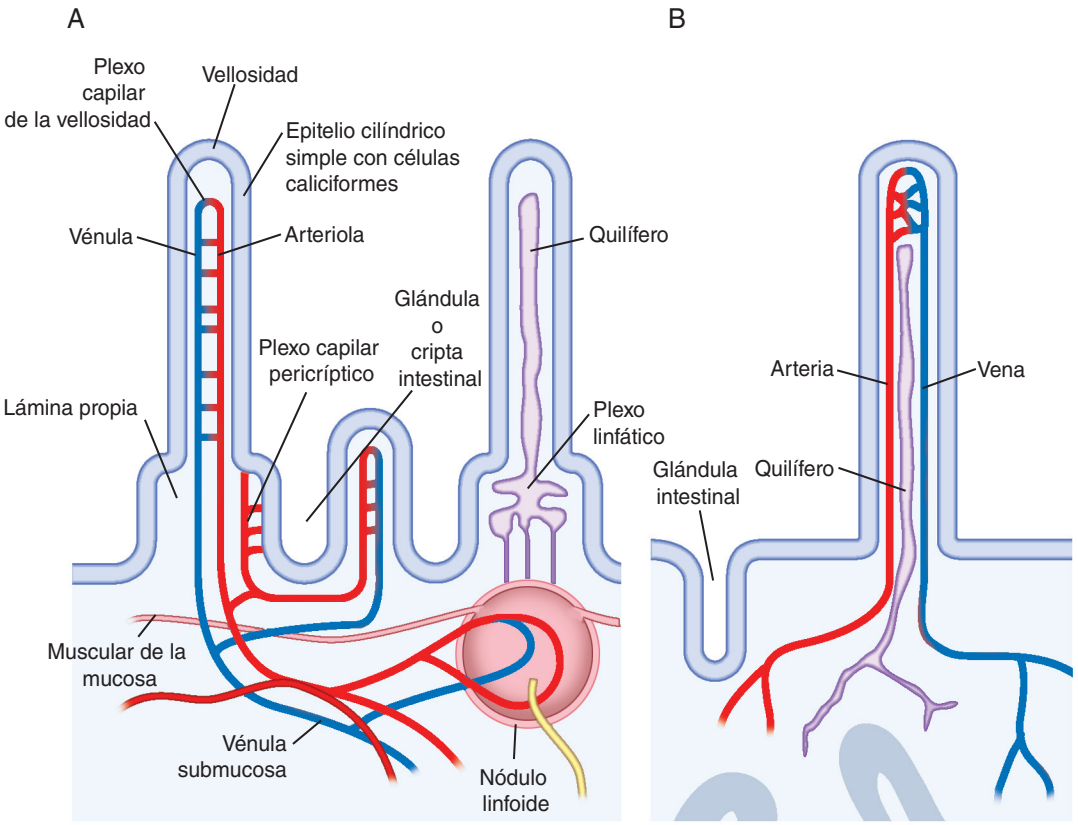
La autorregulación del flujo de sangre no está tan bien desarrollada en la circulación intestinal como en otros lechos vasculares. El principal mecanismo responsable de la autorregulación es metabólico, aunque posiblemente también participe un mecanismo miógeno (v. capítulo 18). La concentración de adenosina en la sangre venosa mesentérica aumenta hasta cuatro veces tras una oclusión arterial breve. También aumenta durante la actividad metabólica incrementada en la mucosa intestinal, por ejemplo cuando se produce la absorción de alimentos. La adenosina, un potente vasodilatador en el lecho vascular mesentérico, puede ser el principal mediador metabólico de la autorregulación. Sin embargo, también el K^+ y la alteración de la osmolalidad pueden contribuir a ella.

El consumo de O_2 en el intestino delgado está más controlado que el flujo. Los experimentos han demostrado que la captación de O_2 en el intestino delgado sigue constante cuando la presión de perfusión arterial oscila entre 30 y 125 mmHg.

Hiperemia funcional

La ingesta de alimentos aumenta el flujo de sangre intestinal. La secreción de determinadas hormonas diges-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 17-43.** Patrón de la microcirculación en el intestino delgado. **A**, Los plexos capilares se originan en las arteriolas de la vellosidad y también en la cripta. La sangre sale de la cripta a través de vénulas que penetran en la circulación portal. **B**, Vasos linfáticos (quilíferos) que se originan dentro de la vellosidad y, al final, forman un plexo en la base de la misma. (Reproducido de Kierszenbaum A: Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, Filadelfia, Mosby, 2002.)

tivas contribuye a esta hiperemia. La gastrina y la colecistocinina aumentan el flujo intestinal de sangre, y se secretan cuando se ingiere alimento. La absorción de alimentos también afecta al flujo intestinal de sangre. La comida no digerida no ejerce ningún efecto vasoactivo, mientras que varios productos de la digestión son potentes vasodilatadores. Dentro de los distintos elementos que constituyen el quimo, los principales mediadores de la hiperemia mesentérica son la glucosa y los ácidos grasos.

CIRCULACIÓN HEPÁTICA

Anatomía

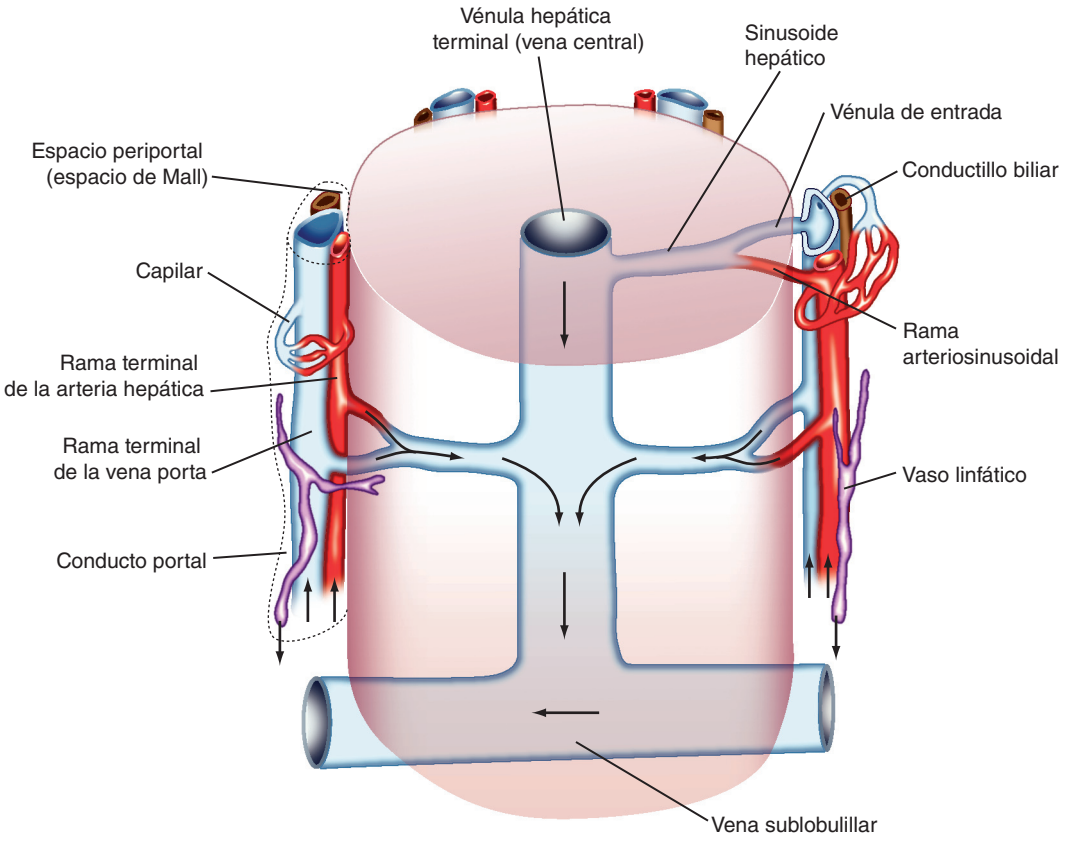
El flujo normal de sangre al hígado corresponde al 25% del gasto cardíaco. El flujo hepático tiene dos orígenes: la vena porta (75%) y la arteria hepática. Dado que el flujo de sangre venosa portal ha atravesado ya el lecho capilar digestivo, gran parte del O_2 de la sangre venosa portal ya se habrá extraído. La arteria hepática aporta el 25% de sangre restante, que tiene una saturación de O_2 completa. Por tanto, tres cuartas partes del O_2 que utiliza el hígado derivan de la sangre arterial hepática.

Las pequeñas ramas de la vena porta y la arteria hepática dan lugar a las vénulas portales terminales y a las arteriolas hepáticas (fig. 17-44). Estos vasos terminales entran en el ácino hepático (la unidad funcional del hígado) en su centro. La sangre fluye desde estos vasos terminales a los sinusoides, que forman la red capilar del hígado. Los sinusoides se irradian hacia la periferia del ácino, donde conectan con las vénulas hepáticas terminales. La sangre de estas vénulas terminales drena en ramas cada vez más gruesas de las venas hepáticas, que son tributarias de la vena cava inferior.

Hemodinámica

La presión media de la sangre en la vena porta es de unos 10 mmHg, y la presión media en la arteria hepática es de 90 mmHg. La resistencia de los vasos proximales a los sinusoides hepáticos es muy superior a la que se observa en los vasos distales. En consecuencia, la presión en los sinusoides sólo es 2-3 mmHg superior a la de las venas hepáticas o de la vena cava inferior. El cociente entre la resistencia presinusoidal y postsinusoidal en el hígado es muy superior al que se produce en casi cualquier otro lecho vascular. Por tanto, los fármacos y otras intervenciones orientadas a reducir la resistencia presinusoidal suelen afectar sólo ligeramente a la presión en los sinusoides y al intercambio de líquidos a través de la pared sinusoidal. Sin embargo, los cambios en la presión hepática y venosa central se transmiten casi de forma cuantitativa a los sinusoides hepáticos, y afectan de forma muy importante al intercambio de líquidos a través de los sinusoides.

http://booksmedicos.org



● **Figura 17-44.** Microcirculación en el ácino hepático. Las flechas marcan la dirección del flujo de sangre desde las porciones terminales de la arteria hepática y la vena porta hacia los sinusoides. La mezcla de sangre arterial y venosa fluye hacia la vena central y después pasa a la vena sublobulillar. (Reproducido de Ross MH y Pawling W: Histology: A text and atlas: with correlated cell and molecular biology. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.)

Regulación del flujo

El flujo de sangre en los sistemas venoso portal y arterial hepático varía de forma recíproca. Cuando el flujo de sangre se interrumpe en uno de estos sistemas, en el otro aumenta, aunque no compensa del todo el menor flujo del primero.

El sistema venoso portal no tiene autorregulación. Cuando aumentan la presión y el flujo venoso portal, la resistencia sigue constante o se reduce. El sistema arterial hepático sí dispone de autorregulación, y la adenosina puede estar implicada en este ajuste del flujo.

El hígado tiende a mantener constante el consumo de O_2 porque la extracción del mismo de la sangre hepática es muy eficiente. Conforme cambia la velocidad de aporte de O_2 al hígado, éste compensa modificando de forma adecuada el porcentaje de O_2 que extrae de la sangre. Esta extracción está facilitada por la distancia entre los vasos presinusoidales en el centro del ácino y los vasos postsinusoidales en la periferia del mismo (v. fig. 17-44). La distancia considerable entre estos tipos de vasos impide el intercambio por contracorriente de O_2, al contrario de lo que sucede en la vellosidad intestinal.

Los nervios simpáticos constriñen los vasos de resistencia presinusoidales en las circulaciones venosa portal y arterial hepática. Los efectos neurales sobre los vasos de capacitancia son más importantes. El hí-

APLICACIÓN CLÍNICA

Cuando se eleva la presión venosa central, como sucede en la insuficiencia cardíaca congestiva, grandes volúmenes de agua plasmática pasan del hígado a la cavidad abdominal mediante transudación; esta acumulación de líquido en el abdomen se denomina **ascitis**. La fibrosis extensa del hígado, como se produce en la cirrosis hepática, aumenta mucho la resistencia de los vasos hepáticos y esto aumenta notablemente la presión del sistema porta venoso. El consiguiente incremento de la presión hidrostática capilar a través de la circulación esplácnica también aumenta la transudación de líquido hacia la cavidad abdominal. Se produce un aumento similar de presión en otras venas que establecen anastomosis con la porta. Por ejemplo, las venas esofágicas pueden aumentar de tamaño de forma notable y dar origen a varices esofágicas. Estas varices pueden romperse y ocasionar una hemorragia interna grave, con frecuencia mortal. Para prevenir estos graves problemas asociados con el incremento de la presión venosa portal en la cirrosis hepática, se realiza, a menudo, una anastomosis quirúrgica (derivación portocava) entre la vena porta y la vena cava inferior, para reducir la presión venosa portal.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gado contiene aproximadamente el 15% del volumen total de sangre del organismo. En condiciones apropiadas, como por ejemplo en respuesta a una hemorragia, la mitad del volumen hepático de sangre puede ser expulsado con rapidez mediante la constricción de los vasos de capacitancia (v. también el capítulo 19). Por tanto, el hígado es un importante reservorio de sangre en los seres humanos.

CIRCULACIÓN FETAL

Intrauterina

La circulación fetal se diferencia de la posnatal. El aspecto más importante es que los pulmones fetales no tienen actividad funcional, y el feto depende totalmente de la placenta para el aporte de O_2 y nutrientes. La sangre fetal oxigenada de la placenta atraviesa la vena umbilical hacia el hígado. Aproximadamente la mitad del flujo de la placenta atraviesa el hígado, y el resto lo evita y llega de forma directa a la vena cava inferior a través del **conducto venoso** (fig. 17-45). En la vena cava inferior, la sangre del conducto venoso se une con la sangre que regresa de la parte inferior del tronco y las extremidades, y esta corriente combinada se mezcla con la sangre procedente del hígado a través de las venas hepáticas.

Las corrientes de sangre suelen mantener su identidad dentro de la vena cava inferior, y se dividen en dos corrientes de tamaño diferente por el reborde del tabique interauricular (crista dividens). La corriente más grande, que contiene sangre sobre todo de la vena unbilical, deriva desde la vena cava inferior a la aurícula izquierda a través del **agujero oval** (v. fig. 17-45). La otra llega a la aurícula derecha, donde se mezcla con la sangre que regresa de las partes superiores del cuerpo a través de la vena cava superior y con la sangre del miocardio.

A diferencia de lo que sucede en los adultos, los ventrículos del feto funcionan prácticamente en paralelo. Sólo una décima parte del gasto ventricular derecho llega a los pulmones, porque las resistencias vasculares pulmonares son elevadas en el feto. El resto pasa de la arteria pulmonar, a través del **conducto arterioso**, a la aorta en un punto distal a los orígenes de las arterias que van hacia la cabeza y las extremidades superiores. La sangre fluye desde la arteria pulmonar a la aorta, porque la resistencia vascular pulmonar es alta y el diámetro del conducto arterioso es igual que el de la aorta descendente.

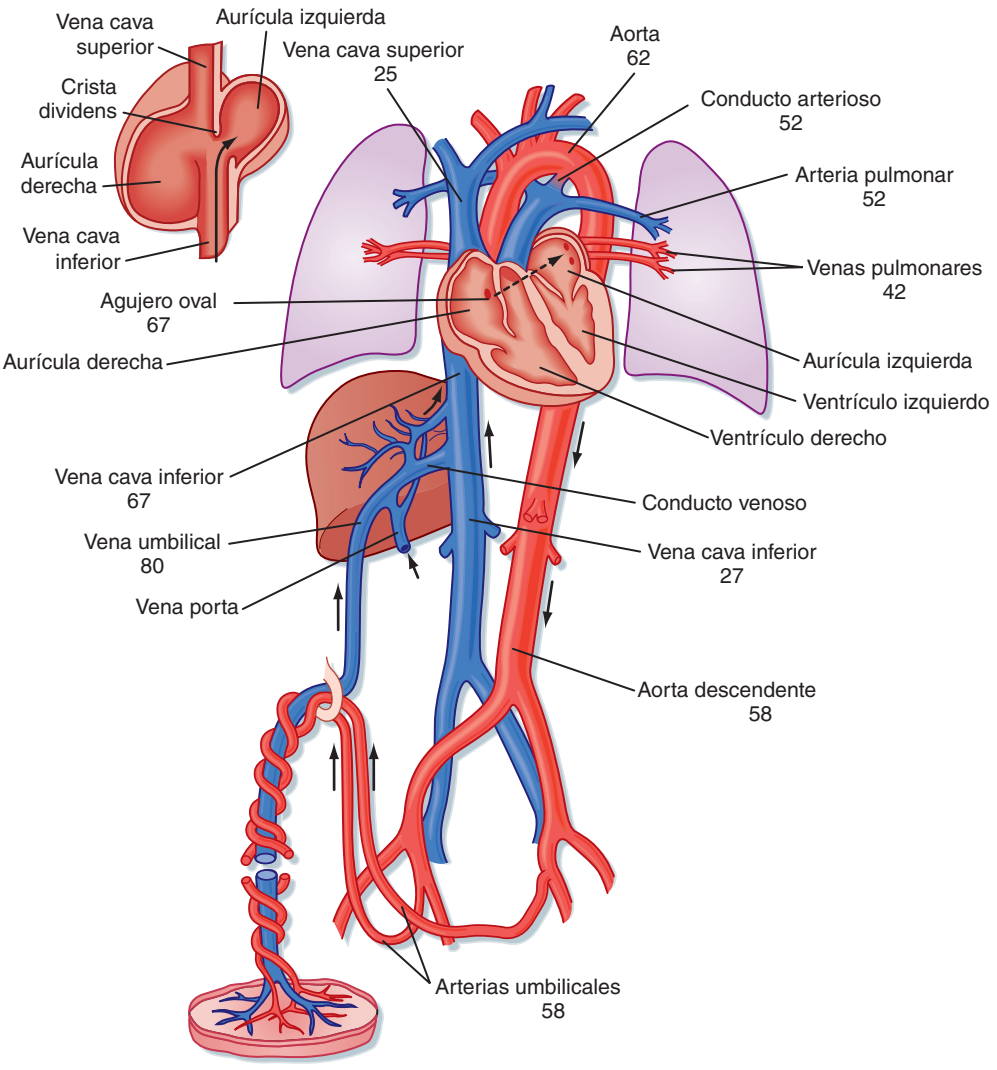


Figura 17-45. Representación esquemática de la circulación fetal. Los números representan el porcentaje de saturación de oxígeno en la sangre que fluye por el vaso marcado. La sangre fetal que sale de la placenta tiene una saturación del 80%, pero la saturación de la sangre que atraviesa el agujero oval se reduce al 67%. Esta reducción de la saturación de oxígeno se debe a la mezcla con sangre desaturada que regresa desde la parte inferior del cuerpo y el hígado. La incorporación de la sangre desaturada de los pulmones reduce la saturación de oxígeno de la sangre del ventrículo izquierdo al 62%, que se corresponde con el nivel de saturación de la sangre que llega a la cabeza y a las extremidades superiores. La sangre del ventrículo derecho, que es una mezcla de sangre desaturada de la vena cava superior y de la vena cava inferior, sólo tiene una saturación del 52%. Cuando la parte fundamental de esta sangre atraviesa el conducto arterioso y se une a la que bombea el ventrículo izquierdo, la saturación de oxígeno resultante en la sangre que llega a la parte inferior del cuerpo y regresa hacia la placenta es del 58%. El recuadro de la parte superior izquierda ilustra la dirección del flujo de la mayor parte de la sangre de la vena cava inferior a través del agujero oval hacia la aurícula izquierda. (Tomado de Dawes GS et al: J Physiol 126:563, 1954.)

http://booksmedicos.org

El gran volumen de sangre que pasa por el agujero oval hacia la aurícula izquierda se une con la sangre que regresa de los pulmones y es bombeado por el ventrículo hacia la aorta. Gran parte de la sangre de la aorta ascendente se dirige hacia la cabeza, parte superior del tórax y brazos, mientras que el resto se une a la sangre del conducto arterioso para irrigar el resto del cuerpo. La cantidad de sangre que bombea el ventrículo izquierdo es aproximadamente la mitad de la que bombea el ventrículo derecho. La principal fracción de la sangre que pasa por la aorta descendente procede del conducto arterioso y del ventrículo derecho, y se dirige hacia la placenta a través de las dos arterias umbilicales.

La saturación de O_2 se produce en varios lugares (v. fig. 17-45). Por tanto, los tejidos que reciben la sangre más saturada son el hígado, el corazón y las partes superiores del cuerpo, incluida la cabeza.

En la placenta, las vellosidades coriales se introducen en los senos maternos e intercambian el O_2, el CO_2, los nutrientes y los productos de desecho metabólicos a través de las membranas. La barrera al intercambio impide que el O_2 se equilibre entre las dos circulaciones cuando la velocidad de flujo de la sangre es normal. Por esto, la P_{O_2} de la sangre fetal que sale de la placenta es muy baja. Si no fuera porque la hemoglobina fetal muestra una afinidad mayor por el O_2 que la hemoglobina adulta, el feto no recibiría un aporte de O_2 adecuado. La curva de disociación de la oxihemoglobina se desplaza hacia la izquierda. Por tanto, para las mismas presiones de oxígeno, la sangre fetal transporta una cantidad de O_2 significativamente mayor que la materna.

En las primeras fases de la vida fetal, las elevadas concentraciones de glucógeno en los miocitos cardíacos pueden proteger al corazón frente a los episodios de hipoxia aguda. Las concentraciones de glucógeno se reducen en fases posteriores y, a término, se corresponden con las adultas.

Cambios circulatorios tras el parto

Los vasos umbilicales tienen gruesas paredes musculares que reaccionan frente a los traumatismos, la tensión, las aminas simpaticomiméticas, la bradicinina, la angiotensina y los cambios de la P_{O_2}. En los animales en los que el cordón umbilical no se liga, la hemorragia del recién nacido se puede reducir gracias a la constricción de estos grandes vasos umbilicales como respuesta a los estímulos antes mencionados.

El cierre de los vasos umbilicales aumenta la RPT y la presión sanguínea arterial en el lactante. Cuando se interrumpe el flujo por la vena umbilical, el conducto venoso, un vaso de pared gruesa con un esfínter muscular, se cierra. Se ignora qué factor inicia el cierre del conducto venoso.

Nada más nacer, la asfixia provocada por la constricción o el pinzamiento de los vasos umbilicales, junto con el enfriamiento del cuerpo, activan el centro respiratorio del recién nacido. Cuando los pulmones se llenan de aire, la resistencia vascular pulmonar se reduce hasta el 10% del valor que tenía antes de la expansión pulmonar. Este cambio en la resistencia vascular no se debe a la presencia de O_2 en los pulmones, porque la magnitud del cambio es tan importante como si los pulmones estuvieran llenos de N_2. Sin embargo, cuando los pulmones se llenan de líquido, la resistencia vascular pulmonar no se reduce.

Tras el nacimiento, la presión auricular izquierda aumenta por encima de la existente en la vena cava inferior y la aurícula derecha: *a*) por la reducción de la resistencia pulmonar, de forma que fluye más volumen de sangre a través de los pulmones hacia la aurícula izquierda; *b*) por la reducción del flujo a la aurícula derecha causada por la oclusión de la vena umbilical, y *c*) por el aumento de la resistencia frente al gasto ventricular izquierdo secundario a la oclusión de las arterias umbilicales. La inversión del gradiente de presión en las aurículas cierra de forma brusca la válvula que cubre el agujero oval, y la valva del tabique se fusiona en un período de varios días.

La reducción de la resistencia vascular pulmonar determina que la presión en la arteria pulmonar disminuya hasta la mitad de su valor previo (unos 35 mmHg). Este cambio de presión, asociado con un ligero aumento de la presión aórtica, invierte el flujo de sangre a través del conducto arterioso. Sin embargo, en varios minutos, el conducto arterioso se empieza a constreñir, lo que genera un flujo turbulento, que ocasiona un soplo en los recién nacidos. La constricción del conducto arterioso es progresiva y, por lo general, se completa a los 1-2 días del parto. Al parecer, el cierre del conducto arterioso comienza por la elevada P_{O_2} de la sangre arterial que lo atraviesa; la ventilación pulmonar con O_2 cierra el conducto, mientras que la ventilación con aire pobre en O_2 abre este vaso de comunicación. No se sabe si la acción del O_2 sobre el conducto es directa o mediante la liberación de una sustancia vasoconstrictora.

En el momento del parto, las paredes de ambos ventrículos muestran aproximadamente el mismo grosor. Además, la capa muscular de las arteriolas pulmonares es gruesa, y este grosor es responsable en parte de la elevada resistencia vascular pulmonar en el feto. Tras el nacimiento, el espesor de la pared ventricular derecha disminuye, y también lo hace la capa muscular de las arteriolas pulmonares. Por el contrario, la pared ventricular izquierda se hace más gruesa. Estos cambios pro-

APLICACIÓN CLÍNICA

Si una gestante sufre una hipoxia, la reducción de P_{O_2} en la sangre fetal producirá una taquicardia con aumento del flujo de sangre a través de los vasos umbilicales. Si la hipoxia persiste o si el flujo a través de los vasos umbilicales se altera, se produce sufrimiento fetal, y se manifiesta inicialmente como una bradicardia.

APLICACIÓN CLÍNICA

El conducto arterioso no se cierra en algunos casos tras el nacimiento. Esta malformación congénita cardiovascular, llamada **conducto arterioso persistente**, se puede corregir en algunos neonatos mediante la administración de antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno. Si esta medida no consigue cerrar el conducto o si el niño es mayor, se deberá realizar un cierre quirúrgico.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gresan en un período de varias semanas tras el nacimiento.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. El sistema vascular está constituido por dos grandes subdivisiones: la circulación sistémica y la circulación pulmonar. Estas dos subdivisiones se disponen en serie una respecto de la otra, y están constituidas por una serie de tipos de vasos (p. ej., arterias, arteriolas, capilares) dispuestos en serie unos respecto de otros. En general, los vasos de un tipo determinado se disponen en paralelo entre sí.
2. La velocidad media del flujo de la sangre (v) en un determinado tipo de vaso es directamente proporcional al flujo total de sangre bombeado por el corazón, y es inversamente proporcional a la sección transversal de todos los vasos de ese tipo dispuestos en paralelo.
3. La ley de Poiseuille describe el flujo de sangre estacionario y laminar en los vasos de mayor calibre que las arteriolas. Sin embargo, el flujo es no newtoniano en los vasos muy pequeños (es decir, no se puede aplicar la ley de Poiseuille).
4. El flujo suele hacerse turbulento cuando: *a*) la velocidad de flujo es alta; *b*) la viscosidad del líquido es baja; *c*) la densidad del líquido es elevada; *d*) el diámetro del tubo es grande, o *e*) la pared del vaso es irregular.
5. Las arterias no sólo conducen sangre desde el corazón a los capilares sino que también almacenan parte de la sangre propulsada en cada sístole cardíaca. Por ello, el flujo se produce de forma continua por los capilares durante la diástole. Las venas devuelven la sangre al corazón desde los capilares, y muestran una resistencia relativamente baja y una elevada capacitancia, que permite servir como reservorio de sangre.
6. El envejecimiento reduce la distensibilidad de las arterias y también de las venas. Cuanto menos distensibles sean las arterias, mayor será el trabajo que tendrá que hacer el corazón para poder bombear un determinado gasto cardíaco. Cuanto menos distensibles sean las venas, menos capaces serán de almacenar sangre.
7. La presión arterial media varía directamente según el gasto cardíaco y la resistencia periférica total. La presión diferencial arterial varía de forma directa según el volumen sistólico, y de forma inversa según la distensibilidad arterial.
8. El flujo de sangre por los capilares está regulado principalmente por la contracción de las arteriolas (vasos de resistencia). El endotelio capilar es una fuente de NO y PGI_2, que relajan el músculo liso vascular.
9. El agua y los solutos de pequeño tamaño se desplazan entre los compartimentos del líquido intersticial y vascular a través de los poros capilares, principalmente por difusión, aunque también por filtración y absorción. Las moléculas mayores de 60 kDa se limitan básicamente al espacio vascular. Las sustancias liposolubles, como el CO_2 y el O_2, pasan directamente a través de las membranas lipídicas de los capilares; la velocidad de transferencia es directamente proporcional a la liposolubilidad. Las moléculas grandes pueden atravesar la pared capilar en las vesículas mediante pinocitosis. Las vesículas se forman a partir de la membrana lipídica de los capilares.
10. La filtración y la absorción en los capilares están descritas en la ecuación de Starling:

    $$\text{Movimiento de líquido} = k[(P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_p)]$$

    Se produce filtración cuando la suma algebraica de estos términos tiene un valor positivo, y absorción cuando es negativo.
11. Los líquidos y las proteínas que escapan de los capilares sanguíneos entran en los capilares linfáticos y regresan por el sistema linfático al compartimento vascular.
12. Los factores físicos que condicionan el flujo coronario son la viscosidad de la sangre, la resistencia por fricción de la pared vascular, la presión aórtica y la compresión extravascular de los vasos dentro de las paredes del ventrículo izquierdo. El flujo de sangre en la coronaria izquierda se limita durante la sístole ventricular por la compresión extravascular, mientras que el flujo es mayor durante la diástole, porque los vasos intramiocárdicos no están comprimidos. La regulación neural del flujo coronario es mucho menos importante que la metabólica. La activación de los nervios simpáticos cardíacos determina la constricción de los vasos de resistencia coronarios. Sin embargo, el aumento del metabolismo miocárdico causado por el aumento asociado de la frecuencia cardíaca y la fuerza contráctil determina una vasodilatación que supera el efecto constrictor directo de la estimulación nerviosa simpática. La estimulación de las ramas cardíacas de los nervios vagos dilata ligeramente las arteriolas coronarias. Existe un paralelismo sorprendente entre la actividad metabólica del corazón y el flujo coronario. La reducción del aporte de oxígeno o el aumento de la demanda del mismo parecen liberar vasodilatadores, que reducen la resistencia coronaria. Entre los factores conocidos (CO_2, O_2, H^+, K^+, adenosina) que pueden participar en esta respuesta, parece que los canales del K_{ATP}, el NO y la adenosina son los candidatos más probables, aunque no es posible descartar el CO_2, el O_2 y los H^+.
13. La mayor parte de los vasos de resistencia de la piel están sometidos a control doble por parte del sistema nervioso simpático y de metabolitos vasodilatadores locales. Las anastomosis AV que existen en las manos, pies y cara, sin embargo, están sometidas exclusivamente a control neural. La función principal de los vasos cutáneos es ayudar a la regulación de la tempertura corporal mediante la constricción, cuando se trata de conservar el calor, y la dilatación, cuando se trata de perderlo. Los vasos de la piel se dilatan de forma directa y refleja como respuesta al calor, y se constriñen de forma directa y refleja como respuesta al frío.

http://booksmedicos.org

14. El flujo en el músculo esquelético se regula a nivel central mediante fibras simpáticas, y de forma local por la liberación de metabolitos vasodilatadores. En los sujetos en reposo, la regulación neural del flujo es esencial, pero se somete a la regulación metabólica durante las contracciones musculares (p. ej., durante el ejercicio).
15. El flujo cerebral se regula principalmente por factores metabólicos, sobre todo CO_2, K^+ y adenosina. El aumento de la actividad cerebral regional asociado con estímulos como el tacto, el dolor, el movimiento de las manos, el habla, la lectura, el razonamiento y la resolución de problemas se acompaña de un aumento del flujo de sangre en la zona activada de la corteza cerebral contralateral.
16. La microcirculación de las vellosidades intestinales es un sistema de intercambio mediante contracorriente para el O_2. La presencia de este sistema de intercambio contracorriente hace que las vellosidades sufran riesgos en estado de bajo flujo. Los vasos de resistencia y capacitancia esplácnicos muestran una gran capacidad de respuesta ante los cambios de la actividad nerviosa simpática.
17. El hígado recibe aproximadamente el 25% del gasto cardíaco y tres cuartas partes de lo que recibe proceden de la vena porta, y la cuarta parte restante, de la arteria hepática. Cuando se reduce el flujo en el sistema porta o hepático, el flujo del otro sistema suele aumentar, pero no de forma proporcional. El hígado suele mantener un consumo de oxígeno constante, en parte porque el mecanismo de extracción del mismo de la sangre es muy eficiente. El hígado contiene habitualmente el 15% del volumen total de sangre, y sirve como importante reservorio para el organismo.
18. En el feto, un gran porcentaje de la sangre auricular derecha atraviesa el agujero oval hacia la aurícula izquierda, mientras que un porcentaje importante de la sangre arterial pulmonar atraviesa el conducto arterioso hacia la aorta. En el momento del parto, los vasos umbilicales, el conducto venoso y el conducto arterioso se cierran por contracción de sus capas musculares. La reducción de la resistencia vascular pulmonar asociada con la insuflación pulmonar es el principal factor que invierte el gradiente de presión entre las aurículas, cerrando de este modo el agujero oval.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Regulación del corazón y la vasculatura

REGULACIÓN DE LA FRECUENCIA Y CONTRACTILIDAD CARDÍACAS

Se define el **gasto cardíaco** como la cantidad de sangre que bombea el corazón cada minuto. El gasto cardíaco puede modificarse cambiando la **frecuencia cardíaca** o el volumen de sangre que cada ventrículo propulsa en cada latido, denominado **volumen sistólico**. Es posible expresar matemáticamente el gasto cardíaco (GC) como el producto de la frecuencia cardíaca (FC) por el volumen sistólico (VS):

● **Ecuación 18-1**

$$GC = FC \times VS$$

Así, es posible comprender cómo se controla la actividad cardíaca considerando la regulación de la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico. La frecuencia cardíaca depende de la actividad del marcapasos cardíaco, y el volumen sistólico guarda una relación directa con el rendimiento del miocardio. Estos dos factores determinantes son interdependientes, en el sentido de que un cambio en uno de ellos modifica de forma casi invariable el otro.

CONTROL NERVIOSO DE LA FRECUENCIA CARDÍACA

Aunque determinados factores locales, como los cambios de temperatura o el estiramiento del tejido, pueden afectar a la frecuencia cardíaca, el sistema nervioso autónomo es el principal método de control de la misma.

La frecuencia cardíaca media en reposo es de 70 latidos/minuto (lpm) en los adultos sanos, y es notablemente más alta en los niños. Durante el sueño, la frecuencia cardíaca se desacelera unos 10-20 lpm, y durante la excitación emocional o la actividad muscular puede acelerarse hasta superar con mucho los 100 lpm. En los deportistas bien entrenados, la frecuencia de reposo habitual es de unos 50 lpm.

Ambas divisiones del sistema nervioso autónomo influyen de forma tónica sobre el marcapasos cardíaco, que habitualmente corresponde al nódulo sinoauricular (SA). El sistema nervioso simpático aumenta el automatismo, mientras que el parasimpático lo inhibe. Los cambios de la frecuencia cardíaca suelen deberse a una acción recíproca de estas dos divisiones del sistema nervioso autónomo. Por tanto, la frecuencia cardíaca suele aumentar por una reducción combinada de la actividad parasimpática con aumento de la actividad simpática, y disminuye por los cambios contrarios en la actividad nerviosa autónoma.

El tono parasimpático suele predominar en los adultos sanos en reposo. Cuando se administra atropina a una persona en reposo, este antagonista del receptor muscarínico que bloquea los efectos parasimpáticos suele aumentar la frecuencia cardíaca de forma importante. Si se administra propranolol a una persona en reposo, este antagonista del receptor betaadrenérgico, que bloquea los efectos simpáticos, suele reducir la frecuencia cardíaca, pero de forma ligera (fig. 18-1). Cuando se bloquean las dos divisiones del sistema nervioso autónomo, la frecuencia cardíaca de un adulto joven es, como media, de 100 lpm. La frecuencia que prevalece después de un bloqueo completo del sistema autónomo se denomina **frecuencia cardíaca intrínseca**.

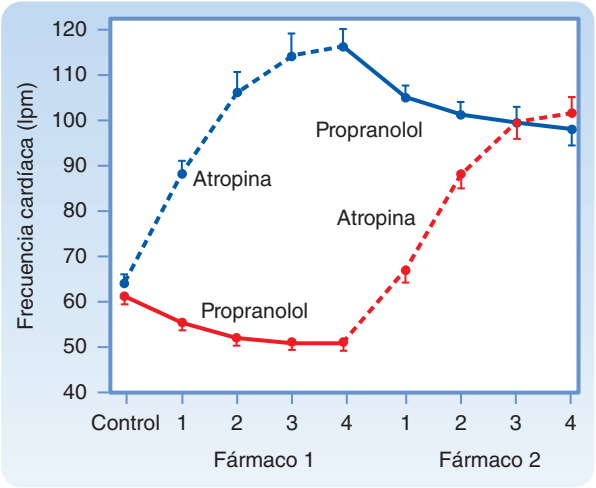
Vías parasimpáticas

Las fibras cardíacas parasimpáticas se originan en el bulbo raquídeo, en células localizadas en el núcleo motor dorsal del vago o en el núcleo ambiguo (v. capítulo 11). La localización exacta de las fibras parasimpáticas es distinta según la especie. En las personas, las fibras nerviosas vagales centrífugas se dirigen en dirección inferior atravesando el cuello cerca de las arterias carótidas comunes, y luego atraviesan el mediastino para establecer sinapsis con las células vagales posganglionares. Estas células se localizan en la superficie epicárdica o dentro de las paredes del corazón. La mayor parte de las células ganglionares vagales se localizan en almohadillas de grasa epicárdica cercanas a los nódulos SA y auriculoventricular (AV).

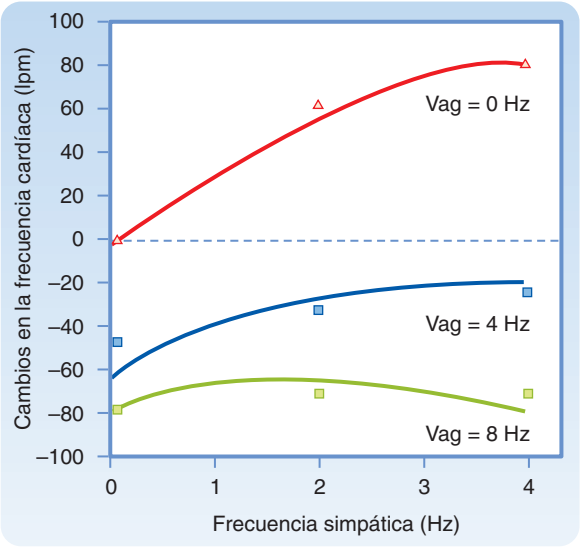
Los vagos derecho e izquierdo se distribuyen a distintas estructuras cardíacas. El nervio vago derecho afecta principalmente al nódulo SA; la estimulación de este nervio retrasa la velocidad de disparo del nódulo SA y puede, incluso, llegar a detenerlo durante varios segundos. El vago izquierdo bloquea principalmente el tejido de conducción AV, y determina diversos grados de bloqueo AV (v. capítulo 16). Sin embargo, la distribución de las fibras vagales eferentes se solapa, de forma que la estimulación vagal izquierda también deprime el nódulo SA y la derecha dificulta la conducción AV.

Los nódulos SA y AV son ricos en colinesterasa, una enzima que hidroliza con rapidez el neurotransmisor acetilcolina (ACh). Los efectos de una estimulación vagal determinada desaparecen con mucha rapidez (fig. 18-2, *A*) cuando ésta se interrumpe, porque la ACh se destruye con rapidez. Además, los efectos vagales sobre la función de los nódulos SA y AV tienen una latencia muy corta (50-100 ms), porque la ACh liberada activa con rapidez unos canales del K^+ especiales regulados por la ACh (K_{ACh}) en las células cardíacas. Estos canales se abren con rapidez porque el receptor muscarínico se acopla directamente con estos canales K_{ACh} a través de una proteína que se une al nucleótido guanina (Gi). Estas dos características del nervio vago (corta latencia y rápida

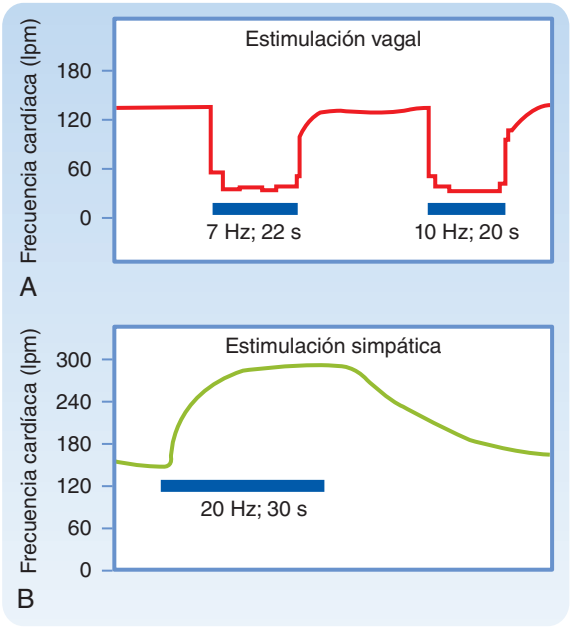
http://booksmedicos.org



● **Figura 18-1.** Efectos de cuatro dosis iguales de atropina (antagonista del receptor muscarínico que bloquea la actividad parasimpática) y propranolol (antagonista del receptor betaadrenérgico que bloquea los efectos simpáticos) sobre la frecuencia cardíaca en 10 varones sanos jóvenes. En la mitad de los ensayos, se administró primero la atropina (**curva superior**) y en la otra mitad se dio antes el propranolol (**curva inferior**). (Reproducido de Katona PG et al: J Appl Physiol 52:1652, 1982.)



● **Figura 18-3.** Cambios en la frecuencia cardíaca cuando se estimulan de forma simultánea los nervios vago y simpáticos cardíacos. Los nervios simpáticos se estimulan a 0,2 y 4 Hz, y el nervio vago, a 0,4 y 8 Hz. (Modificado de Levy MN, Zieske H: J Appl Physiol 27:465, 1969.)



● **Figura 18-2.** Cambios en la frecuencia cardíaca producidos por la estimulación (barras horizontales) de los nervios vago **(A)** y simpáticos **(B).** (Modificado de Warner HR, Cox A: J Appl Physiol 17:349, 1962.)

reducción de la respuesta) le permiten ejercer un control latido a latido de la función de los nódulos SA y AV.

Las influencias parasimpáticas suelen dominar sobre las simpáticas a nivel del nódulo SA, como se muestra en la figura 18-3. Cuando se aumenta la frecuencia de estimulación simpática de 0 a 4 Hz, la frecuencia cardíaca aumenta hasta unos 80 lpm en ausencia de estimulación vagal (Vag = 0 Hz). Sin embargo, cuando se estimula el nervio vago a 8 Hz, el aumento de la estimulación simpática de 0 a 4 Hz no tiene efecto apreciable sobre la frecuencia cardíaca.

Vías simpáticas

Las fibras simpáticas cardíacas se originan en las columnas intermediolaterales de los 5-6 segmentos torácicos superiores o los 1-2 segmentos cervicales inferiores de la médula espinal (v. capítulo 11). Estas fibras abandonan la columna vertebral a través de las ramas comunicantes blancas y entran en las cadenas paravertebrales de ganglios. Las neuronas preganglionares y posganglionares establecen sinapsis principalmente en los ganglios estrellado o cervical medio, según las especies. En el mediastino, las fibras simpáticas preganglionares y posganglionares se unen para crear un complicado plexo de nervios eferentes mixtos para el corazón.

Las fibras simpáticas cardíacas posganglionares de este plexo se aproximan hasta la base del corazón siguiendo la adventicia de los grandes vasos. Desde la base del corazón estas fibras se distribuyen hacia las distintas cámaras en forma de un extenso plexo epicárdico. Después, entran en el miocardio, por lo general acompañando a los vasos coronarios.

A diferencia de la terminación brusca de la respuesta tras la actividad vagal, los efectos de la estimulación simpática disminuyen de forma gradual cuando se detiene la estimulación (v. fig. 18-2, *B*). Las terminaciones nerviosas captan hasta el 70% de la noradrenalina liberada durante la estimulación simpática, y la mayor parte de la restante es eliminada por la corriente circulatoria. Estos procesos son lentos. Además, los efectos facilitadores de la estimulación simpática sobre el corazón alcanzan un estado estacionario mucho más lentamente que los efectos inhibidores de la estimulación vagal. La aparición de la respuesta cardíaca frente a la estimulación simpática se produce lentamente por dos motivos fundamentales. En primer lugar, parece que la noradrenalina se libera lenta-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mente de las terminaciones nerviosas simpáticas. En segundo lugar, los efectos cardíacos de la noradrenalina liberada en los nervios están mediados principalmente por sistemas de segundos mensajeros relativamente lentos, que implican al AMPc (v. capítulo 3). Por tanto, la actividad cardíaca altera la frecuencia cardíaca y la conducción AV mucho más lentamente que la actividad vagal. Aunque la actividad vagal puede controlar la actividad cardíaca latido a latido, la simpática no puede hacerlo.

Control en centros superiores

La estimulación de diversas regiones cerebrales puede tener efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca, el ritmo cardíaco y la contractilidad (v. capítulo 11). En la corteza cerebral los centros que regulan la función se localizan en la mitad anterior del encéfalo, sobre todo en el lóbulo frontal, la corteza orbitaria, la corteza motora y premotora, la región anterior del lóbulo temporal, la ínsula y la circunvolución del cíngulo. La estimulación de los núcleos de la línea media, ventrales y mediales del tálamo inducen taquicardia. La estimulación de las regiones posterior y posterolateral del hipotálamo también puede modificar la frecuencia cardíaca. Los estímulos aplicados a los campos H2 de Forel en el diencéfalo inducen respuestas cardiovasculares, incluida la taquicardia. Estos cambios se parecen a los que se observan durante el ejercicio muscular. Sin duda, los centros corticales y diencefálicos inician las reacciones cardíacas observadas durante la excitación, la ansiedad y otros estados emocionales. Los centros hipotalámicos también inician las respuestas cardíacas ante alteraciones de la temperatura ambiental. Los cambios de temperatura inducidos de forma experimental en la región hipotalámica anterior preóptica modifican la frecuencia cardíaca y las resistencias periféricas.

La estimulación de la región parahipogloso del bulbo raquídeo activa de forma recíproca las vías simpáticas cardíacas e inhibe las parasimpáticas. En determinadas regiones dorsales bulbares, se han detectado sitios definidos de aceleración cardíaca (aumento de la frecuencia cardíaca) y de potenciación de la actividad del corazón (aumento de la contractilidad) en animales con sección del vago. Las regiones aceleradoras son más frecuentes en el lado derecho, mientras que las potenciadoras lo son en el izquierdo. Existe una distribución similar en el hipotálamo. Por tanto, las fibras simpáticas descienden por el tronco del encéfalo de forma principalmente ipsolateral.

Reflejo barorreceptor

Los cambios súbitos en la presión arterial ponen en marcha un reflejo que induce un cambio inverso en la frecuencia cardíaca (fig. 18-4). Los barorreceptores localizados en el cayado aórtico y los senos carotídeos son responsables de este reflejo. La relación inversa que existe entre la frecuencia cardíaca y la presión arterial suele ser más marcada, en general, en los valores intermedios de la presión arterial. Por debajo de este conjunto de valores intermedios, la frecuencia cardíaca se mantiene en valores constantes altos, mientras que por encima de estos valores de las presiones, la frecuencia cardíaca se mantiene constante, pero baja.

Los efectos de estos cambios en la presión del seno carotídeo sobre la actividad de los nervios autónomos cardíacos se muestra en la figura 18-5, que representa que, para valorar intermedios de presión en el seno carotídeo (100 a

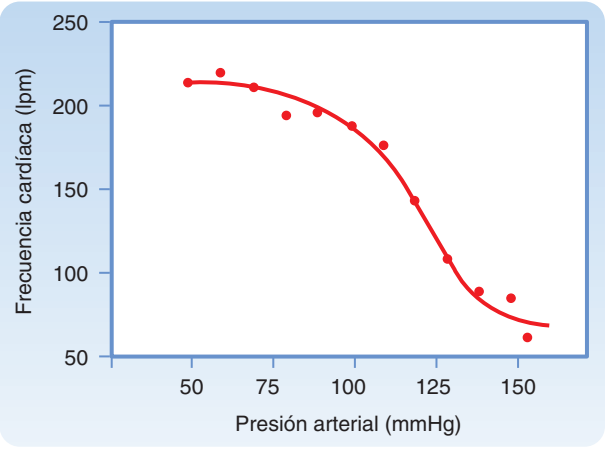


Figura 18-4. Frecuencia cardíaca en función de la presión arterial media.

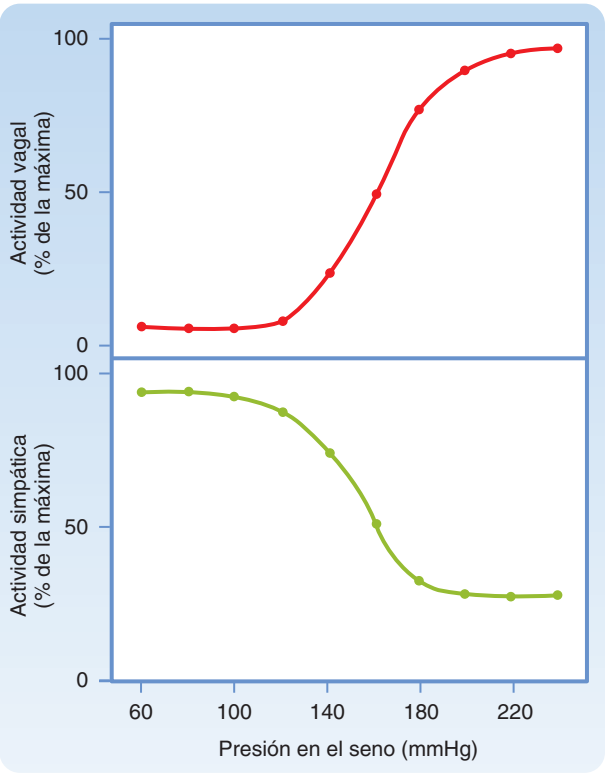


Figura 18-5. Efecto de los cambios en la presión en los senos carotídeos aislados sobre la actividad neural de las fibras eferentes simpáticas y vagales cardíacas. (Adaptado de Kollai M, Koizumi K: Pflügers Arch 413:365, 1989.)

180 mmHg), se inducen cambios recíprocos por la actividad vagal eferente y simpática. Por debajo de estos valores de presión en el seno carotídeo, la actividad simpática es intensa, y la actividad vagal, prácticamente inexistente. Por el contrario, por encima de estos valores de presión, la actividad vagal es intensa y la simpática, mínima.

Reflejo Bainbridge, receptores auriculares y péptido natriurético auricular

En 1915, Bainbridge publicó que la infusión de sangre o salino en perros aceleraba la frecuencia cardíaca. Este incre-

http://booksmedicos.org

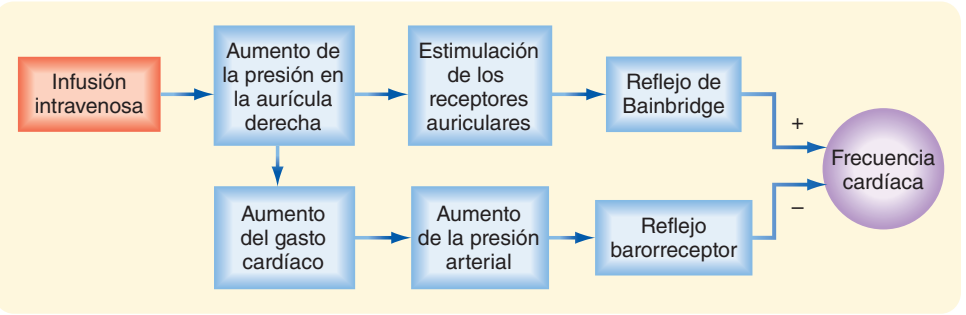


Figura 18-6. Las infusiones intravenosas de soluciones de sangre o de electrólitos tienden a aumentar la frecuencia cardíaca mediante el reflejo de Bainbridge y reducir la frecuencia cardíaca mediante el reflejo de los barorreceptores. El cambio real de la frecuencia cardíaca depende de la suma de estos dos efectos contrapuestos.

mento no parecía relacionarse con la presión arterial, porque la frecuencia cardíaca aumentaba independientemente de que la presión arterial sufriera o no cambios. Sin embargo, Bainbridge también observó que la frecuencia cardíaca aumentaba siempre que la presión venosa central aumentaba lo suficiente para distender el lado derecho del corazón. Esta respuesta se abolía seccionando los vagos de forma bilateral. Este efecto se conoce como **reflejo Bainbridge**.

Muchos investigadores han confirmado las observaciones de Bainbridge y han descrito la magnitud y la dirección de la respuesta, que dependen de la frecuencia cardíaca. Cuando la frecuencia cardíaca es lenta, las infusiones intravenosas suelen acelerar el corazón. Sin embargo, cuando la frecuencia cardíaca es más rápida, las infusiones suelen enlentecerlo. ¿Cómo se explican estas respuestas distintas? Los aumentos del volumen de sangre no sólo inducen el denominado reflejo Bainbridge, sino que también activan otros reflejos (especialmente, el reflejo barorreceptor), que tienden a provocar cambios opuestos en la frecuencia cardíaca. Por tanto, los cambios en la frecuencia cardíaca inducidos por la alteración del volumen de sangre son el resultado de los efectos de reflejos antagónicos (fig. 18-6). Es evidente que el reflejo Bainbridge predomina sobre el barorreceptor cuando aumenta el volumen de sangre, pero cuando disminuye, predomina el barorreceptor.

En ambas aurículas existen receptores que resultan afectados por los cambios de volumen de sangre y que influyen sobre la frecuencia cardíaca. Estos receptores se localizan principalmente en las uniones venoauriculares: en la aurícula derecha, en la entrada de las venas cavas, y en la izquierda, en la entrada de las venas pulmonares. La distensión de estos receptores auriculares emite impulsos aferentes hacia el tronco del encéfalo en los vagos. Los impulsos eferentes son transportados desde el tronco del encéfalo al nódulo SA a través de fibras de ambas divisiones autónomas.

La respuesta cardíaca ante estos cambios de la actividad neural autónoma es muy selectiva. Aunque el aumento reflejo de la frecuencia cardíaca es importante, los cambios de la contractilidad ventricular se consideran, en general, despreciables. Además, el aumento de origen neural en la frecuencia cardíaca no suele asociarse con un aumento de la actividad simpática en las arteriolas periféricas.

La estimulación de los receptores auriculares no sólo aumenta la frecuencia cardíaca sino también la diuresis. La menor actividad de las fibras simpáticas renales puede explicar en parte esta diuresis. Sin embargo, el mecanismo principal parece la reducción de la **vasopresina (hormona antidiurética)** mediada por un mecanismo neural en la neurohipófisis (v. capítulos 34 y 40). La distensión de las paredes auriculares libera también **péptido natriurético auricular (ANP)** de las aurículas*. El ANP, un péptido de 28 aminoácidos, ejerce potentes acciones diuréticas y natriuréticas sobre los riñones (v. también el capítulo 34) y efectos vasodilatadores sobre los vasos de resistencia y capacitancia. Por tanto, el ANP es un regulador importante del volumen de sangre y de la presión arterial.

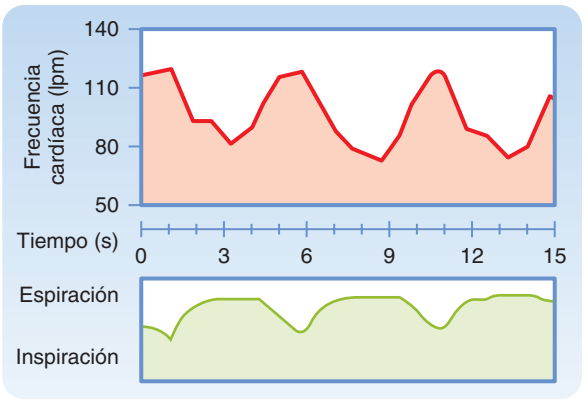


Figura 18-7. Arritmia sinusal respiratoria. Obsérvese que la duración del ciclo cardíaco aumenta durante la espiración y disminuye durante la inspiración. (Modificado de Warner MR et al: Am J Physiol 251:H1134, 1986.)

APLICACIÓN CLÍNICA

En la insuficiencia cardíaca congestiva se retiene agua y NaCl, principalmente por la estimulación del sistema renina-angiotensina que aumenta la liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal. La concentración plasmática de ANP también aumenta en la insuficiencia cardíaca congestiva. Al estimular la excreción renal de agua y NaCl, este péptido reduce de forma gradual la retención de agua y la consiguiente elevación de la presión venosa central y la precarga cardíaca.

Arritmia sinusal respiratoria

Las variaciones rítmicas de la frecuencia cardíaca que se producen a la misma frecuencia de la respiración se observan en la mayoría de los individuos, aunque son más evidentes en los niños. La frecuencia cardíaca se acelera clásicamente durante la inspiración, y se reduce en la espiración (fig. 18-7).

*Los miocitos de los ventrículos liberan un péptido como respuesta a la distensión. Este péptido se denomina **péptido natriurético cerebral (BNP)** porque se descubrió inicialmente en el SNC, y sus acciones se parecen a las del ANP (v. capítulo 34).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los registros de los nervios autónomos cardíacos indican que la actividad neural aumenta en las fibras simpáticas durante la inspiración y aumenta en las fibras vagales durante la espiración. La respuesta de la frecuencia cardíaca ante el cese de la estimulación vagal es muy rápida porque, como ya se ha comentado, la ACh liberada de los nervios vagos se hidroliza con rapidez por la colinesterasa. Esta latencia corta permite que la frecuencia cardíaca experimente cambios rítmicos con la frecuencia respiratoria. Por el contrario, la noradrenalina que se libera de forma periódica en las terminaciones simpáticas se elimina muy lentamente. Por tanto, las variaciones rítmicas de la actividad simpática asociadas a la inspiración no inducen cambios oscilatorios apreciables en la frecuencia cardíaca. La arritmia sinusal respiratoria se debe, en consecuencia, de forma casi exclusiva a cambios en la actividad vagal. De hecho, la arritmia sinusal respiratoria se exagera al aumentar el tono vagal.

Factores centrales y reflejos ayudan a iniciar la arritmia sinusal respiratoria (fig. 18-8). Los receptores de distensión pulmonares se estimulan durante la inspiración, y esta acción determina un incremento reflejo de la frecuencia cardíaca. Las ramas aferentes y eferentes de este reflejo se localizan en los nervios vagos. La presión intratorácica disminuye también durante la inspiración, de forma que aumenta el retorno venoso hacia el lado derecho del corazón (v. capítulo 19). La consiguiente distensión de la aurícula derecha induce el reflejo de Bainbridge. Pasado el tiempo de demora necesario para que el aumento del retorno venoso llegue al lado izquierdo del corazón, se produce un aumento del gasto cardíaco y la elevación de la presión arterial. A su vez, este incremento de la presión arterial reduce la frecuencia cardíaca por el reflejo barorreceptor.

Los factores centrales también son responsables de las arritmias cardíacas respiratorias. El centro respiratorio bulbar influye de forma directa sobre los centros autónomos cardíacos (v. fig. 18-8). En los experimentos de circulación extracorpórea se abre el tórax, se colapsan los pulmones, el retorno venoso se deriva hacia una bomba oxigenadora y la presión arterial se mantiene constante. En estos experimentos, el movimiento rítmico de la caja torácica refleja la actividad de los centros respiratorios bulbares. Este movimiento de la caja torácica se asocia a menudo con cambios rítmicos de la frecuencia cardíaca con la frecuencia respiratoria. Estas arritmias cardíacas respiratorias se inducen casi con seguridad mediante la interacción directa entre los centros respiratorio y cardíaco bulbares.

Reflejo quimiorreceptor

La respuesta cardíaca ante la estimulación de los quimiorreceptores periféricos ilustra las complejas interacciones que pueden producirse cuando un estímulo excita de forma simultánea dos sistemas orgánicos. En los animales intactos, la estimulación de los quimiorreceptores carotídeos aumenta de forma constante la frecuencia y profundidad de las respiraciones (v. capítulo 24), pero, en general, modifica poco la frecuencia cardíaca. La magnitud de la respuesta ventilatoria determina si la frecuencia cardíaca aumenta o disminuye como consecuencia de la estimulación de los quimiorreceptores carotídeos. Una estimulación leve de la respiración inducida por los quimiorreceptores reduce de forma moderada la frecuencia cardíaca, mientras que una estimulación más intensa sólo aumenta la frecuencia cardíaca de forma ligera. Si se bloquea la respuesta pulmonar frente a la estimulación de los quimiorreceptores, la respuesta de la frecuencia cardíaca estará muy exagerada, como se comentará más adelante.

La respuesta cardíaca frente a la estimulación de los quimiorreceptores periféricos es consecuencia de mecanismos reflejos primarios y secundarios (fig. 18-9). El efecto principal de la estimulación refleja primaria es excitar el centro vagal bulbar y reducir de este modo la frecuencia cardíaca. El sistema respiratorio media en los efectos reflejos secundarios. La estimulación respiratoria por los quimiorreceptores arteriales suele inhibir el centro vagal bulbar. Esta inhibición varía según el grado de estimulación concomitante de la respiración, de forma que aumentos pequeños de la respiración inhiben levemente el centro vagal, mientras que aumentos más importantes de la ventilación pueden inhibir el centro vagal de forma más profunda.

La figura 18-10 muestra un ejemplo de la influencia inhibidora primaria. En este ejemplo, los pulmones se co-

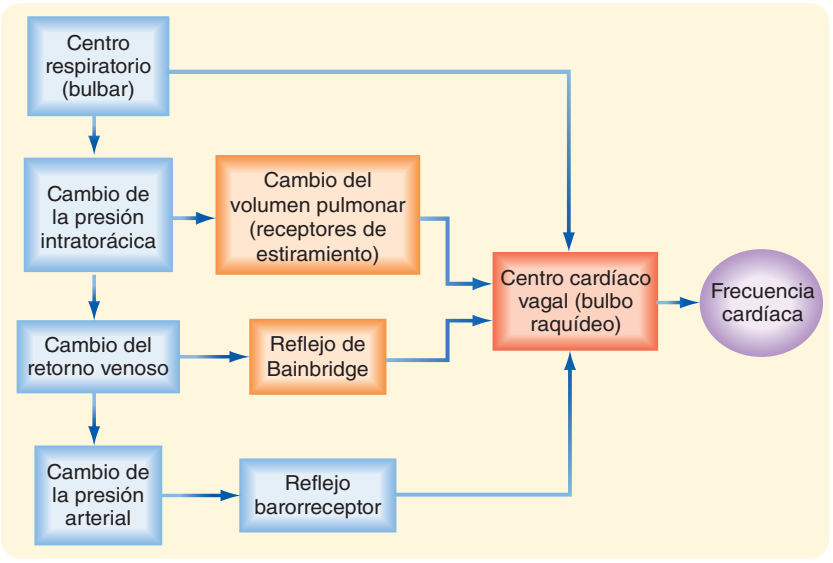
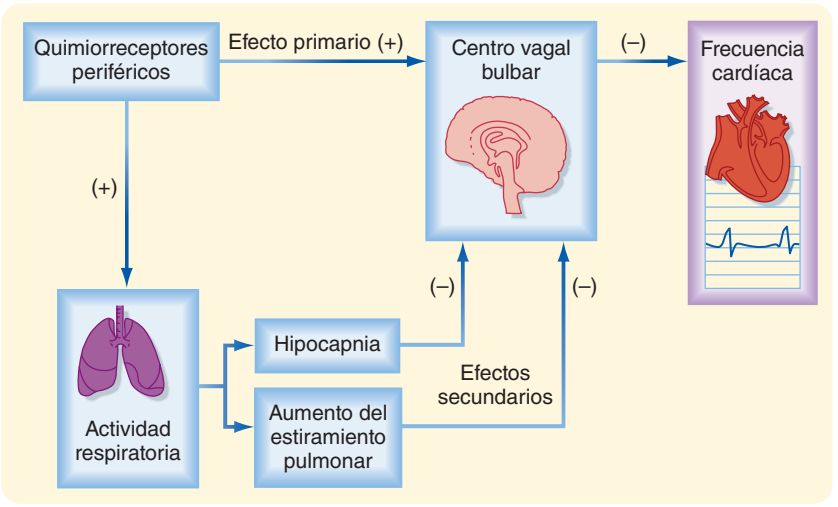
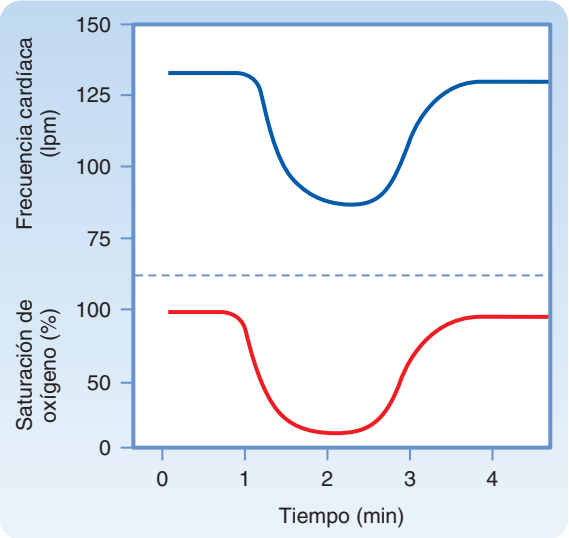


Figura 18-8. Arritmia sinusal respiratoria generada por la interacción directa entre los centros respiratorio y cardíaco bulbares, y también por los reflejos que se originan en los receptores de estiramiento pulmonares y de la aurícula derecha (reflejo de Bainbridge) y en los barorreceptores del seno carotídeo y del cayado aórtico.

http://booksmedicos.org



● **Figura 18-9.** El efecto principal de la estimulación de los quimiorreceptores periféricos sobre la frecuencia cardíaca es excitar el centro cardíaco vagal del bulbo raquídeo y reducir, de este modo, la frecuencia cardíaca. La estimulación de los quimiorreceptores periféricos estimula también el centro respiratorio bulbar. Este efecto produce hipocapnia y aumenta la insuflación pulmonar, efectos ambos que inhiben de forma secundaria el centro vagal bulbar. Por tanto, estos factores secundarios atenúan el efecto del reflejo primario de la estimulación de los quimiorreceptores periféricos sobre la frecuencia cardíaca.



● **Figura 18-10.** Cambios de la frecuencia cardíaca con la estimulación de los quimiorreceptores carotídeos durante la circulación extracorpórea. Los pulmones siguen desinflados, y el intercambio de gases respiratorios se realiza con un oxigenador artificial. El trazado inferior representa la saturación de oxígeno de la sangre que perfunde los quimiorreceptores carotídeos. La sangre que irriga el resto del cuerpo, incluido el miocardio, está totalmente saturada de oxígeno. (Modificado de Levy MN et al: Circ Res 18:67, 1966.)

APLICACIÓN CLÍNICA

El electrocardiograma de la figura 18-11 corresponde a un enfermo cuadripléjico que no podía respirar de forma espontánea y necesitó una intubación traqueal con respiración artificial. Cuando se retiró de forma breve la sonda traqueal (cerca del principio de la tira superior de la figura) para permitir la asistencia de enfermería, se produjo con rapidez una profunda bradicardia. La frecuencia cardíaca del paciente era 65 lpm antes de la desconexión de la sonda traqueal. Menos de 10 segundos después de la desconexión de la respiración artificial la frecuencia cardíaca se redujo hasta 20 lpm. Esta bradicardia se podría haber prevenido bloqueando los efectos de la actividad vagal eferente con atropina, y su aparición se podría haber retrasado de forma notable hiperventilando al paciente antes de desconectar la sonda traqueal.

lapsaron por completo y la oxigenación de la sangre se consiguió mediante un oxigenador artificial. Cuando se estimularon los quimiorreceptores carotídeos, se produjo una intensa bradicardia y cierto grado de bloqueo AV. Estos efectos están mediados principalmente por las fibras eferentes vagales.

La hiperventilación pulmonar que suele inducirse mediante la estimulación de los quimiorreceptores carotídeos influye sobre la frecuencia cardíaca de forma secundaria, tanto por iniciar los reflejos de insuflación pulmonar más intensos como por la aparición de hipocapnia (v. fig. 18-9). Estos dos factores suelen deprimir la respuesta cardíaca primaria frente a la estimulación de los quimiorreceptores y aceleran el corazón. Por tanto, cuando no se impide la hiperventilación pulmonar, los efectos primarios y secundarios se neutralizan entre ellos, y la estimulación de los quimiorreceptores carotídeos afecta de forma sólo moderada a la frecuencia cardíaca.

Reflejos de los receptores ventriculares

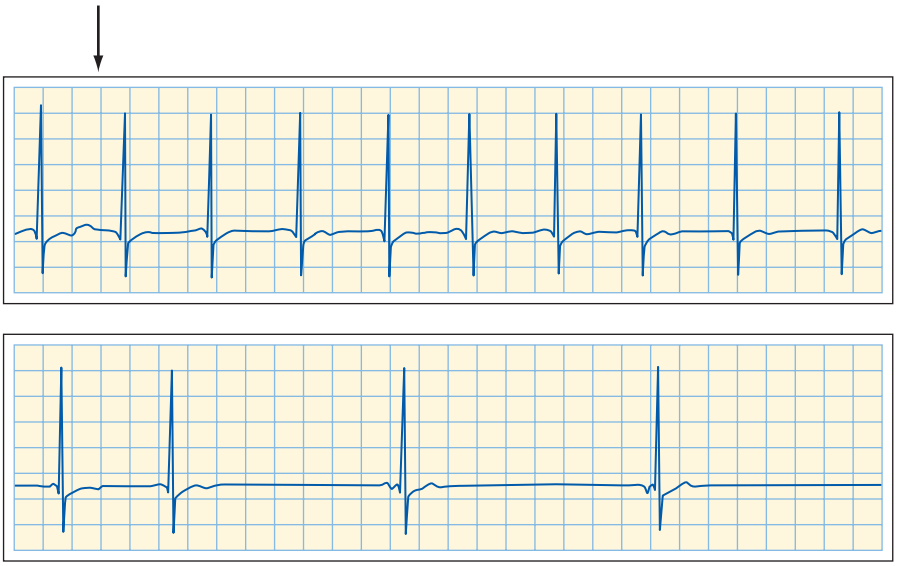
Los receptores sensitivos localizados cerca de las superficies endocárdicas ventriculares inician unos efectos reflejos parecidos a los inducidos por los barorreceptores arteriales. La excitación de estos receptores endocárdicos reduce la frecuencia cardíaca y las resistencias periféricas. Se han identificado otros receptores sensitivos en las regiones epicárdicas ventriculares. Aunque todos estos receptores ventriculares se excitan por diversos estímulos mecánicos y químicos, todavía no están claras sus funciones fisiológicas exactas.

REGULACIÓN DEL RENDIMIENTO MIOCÁRDICO

Regulación intrínseca del rendimiento miocárdico

Como se comentó anteriormente, el corazón es capaz de iniciar su propio latido en ausencia de control nervioso u hormonal. El miocardio también puede adaptarse a los cambios en las condiciones hemodinámicas mediante una

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 18-11.** Electrocardiograma de un varón de 30 años cuadripléjico que no podía respirar de forma espontánea y necesitaba una intubación traqueal y respiración artificial. Las dos tiras son continuas. (Modificado de Beck JL, Levy MN: Eur Surg Res 9:75, 1977.)

APLICACIÓN CLÍNICA

Los receptores ventriculares se han relacionado con la aparición del **síncope vasovagal**, una sensación de mareo o breve pérdida de la conciencia que puede desencadenarse por un estrés psicológico u ortostático. Se cree que los receptores ventriculares se estimulan por el menor volumen de llenado ventricular combinado con unas enérgicas contracciones ventriculares. En la persona que permanece en bipedestación quieta, se reduce el llenado ventricular, porque la sangre tiende a acumularse en las venas del abdomen y las piernas, como se explica en el capítulo 17. En consecuencia, la reducción del gasto cardíaco y la presión arterial determinan un aumento generalizado de la actividad neurológica simpática por el reflejo barorreceptor (v. fig. 18-5). Este aumento de la actividad simpática cardíaca induce una contracción ventricular enérgica, lo que estimula los receptores ventriculares. Se cree que la excitación de estos receptores ventriculares inicia los cambios neurales autónomos que provocan el síncope vasovagal, que es una combinación de una profunda bradicardia de mecanismo vagal y una vasodilatación generalizada de las arteriolas mediada por una reducción de la actividad simpática.

APLICACIÓN CLÍNICA

El corazón se desnerva de forma parcial o completa en varias situaciones clínicas: *a*) el corazón trasplantado quirúrgicamente está desnervado del todo, aunque persisten las fibras parasimpáticas posganglionares intrínsecas; *b*) la atropina bloquea los efectos vagales sobre el corazón y el propranolol bloquea los efectos simpáticos de tipo β-adrenérgico; *c*) algunos fármacos, como la reserpina, agotan los depósitos de noradrenalina cardíaca y, de este modo, limitan o abolen por completo el control simpático, y *d*) en la insuficiencia cardíaca congestiva crónica los depósitos de noradrenalina cardíaca suelen reducirse de forma importante y se atenúan todas las posibles influencias simpáticas.

serie de mecanismos intrínsecos al propio músculo cardíaco. Por ejemplo, los galgos corredores que tienen el corazón desnervado muestran un rendimiento similar a los que conservan la inervación intacta. Su velocidad de carrera máxima se reduce sólo en un 5% tras la desnervación cardíaca completa. En estos perros, el aumento en 3-4 veces del gasto cardíaco durante una carrera se consigue principalmente aumentando el volumen sistólico. En condiciones normales, el aumento del gasto cardíaco con el ejercicio se asocia con un aumento proporcionado de la frecuencia cardíaca, y el volumen sistólico no cambia mucho (v. capítulo 19). Esta adaptación del corazón desnervado no se consigue de forma exclusiva por mecanismos intrínsecos, y existe una indudable participación de las catecolaminas circulantes. Por ejemplo, si se administran betabloqueadores a los galgos con corazones desnervados, el rendimiento en carrera se reduce de forma notable.

Dos mecanismos intrínsecos fundamentales, el **mecanismo de Frank-Starling** y la **regulación inducida por la frecuencia**, permiten al miocardio adaptarse a los cambios de las condiciones hemodinámicas. El mecanismo de Frank-Starling (**ley de Starling del corazón**) se induce como respuesta a cambios en la longitud de reposo de las fibras miocárdicas, mientras que la regulación inducida por la frecuencia se produce por cambios en la frecuencia del latido cardíaco.

Mecanismo de Frank-Starling

Hace aproximadamente un siglo, el fisiólogo alemán Otto Frank y el fisiólogo inglés Ernest Starling estudiaron de forma independiente la respuesta de los corazones aislados ante cambios en la precarga y la poscarga (v. capítulo 16). Cuando se aumenta la presión de llenado ventricular (precarga), el volumen ventricular aumenta de forma progresiva y llega a ser constante pasados unos pocos latidos. Cuando se alcanza el equilibrio, el volumen de sangre que cada ventrículo propulsa (volumen sistólico) en cada latido aumenta para compensar la mayor cantidad de retorno venoso a la aurícula derecha.

http://booksmedicos.org

Este aumento del volumen ventricular facilita la contracción ventricular y permite a los ventrículos bombear un mayor volumen sistólico. Este aumento del volumen ventricular se asocia con un aumento de la longitud de las fibras cardíacas individuales. Este aumento de la longitud de las fibras modifica el rendimiento cardíaco principalmente porque cambia el número de enlaces cruzados de los miofilamentos que interaccionan (v. capítulo 16). Pruebas más recientes indican que el mecanismo principal es un cambio inducido por el estiramiento en la sensibilidad de los miofilamentos cardíacos frente al calcio (v. capítulo 16). Sin embargo, existe una longitud óptima de las fibras. Las presiones de llenado demasiado elevadas que sobredistienden las fibras miocárdicas pueden reducir la capacidad de bombeo de los ventrículos, en lugar de aumentarla.

Starling demostró también que los preparados de corazón aislado podían adaptarse a cambios en las fuerzas que se contraponen a la eyección de la sangre durante la sístole (es decir, en la poscarga). Cuando se contrae el ventrículo izquierdo, no propulsa sangre hacia la aorta hasta que el ventrículo ha desarrollado una presión que supera la presión aórtica predominante (v. capítulo 16). La presión aórtica durante la eyección ventricular representa la poscarga del ventrículo izquierdo. En los experimentos de Starling, la presión arterial se controlaba con un dispositivo hidráulico en el sistema de tubos que iban desde la aorta ascendente hasta el reservorio de sangre auricular derecho. El retorno venoso a la aurícula derecha se mantenía constante manteniendo un nivel hidrostático en el reservorio de sangre. Conforme Starling aumentaba la presión arterial hasta un nuevo valor constante, el ventrículo izquierdo respondía inicialmente a este aumento de la poscarga bombeando menos volumen sistólico. Como el retorno venoso se mantenía constante, la reducción del volumen sistólico se asociaba con un aumento del volumen telediastólico ventricular y de la longitud de las fibras miocárdicas. Este cambio de la longitud de las fibras al final de la diástole permitía al ventrículo bombear, al final, un volumen sistólico normal frente a unas resistencias periféricas aumentadas. También en este caso el cambio de número de enlaces cruzados entre los filamentos finos y gruesos puede ser un factor importante en esta adaptación, aunque parece ser que el factor esencial son los cambios inducidos por la distensión de la sensibilidad de las proteínas contráctiles frente al calcio.

La adaptación cardíaca ante los cambios de la frecuencia cardíaca también implica cambios en el volumen ventricular. Por ejemplo, durante la bradicardia, la mayor duración de la diástole permite un mayor llenado ventricular. El consiguiente aumento de la longitud de las fibras miocárdicas aumenta el volumen sistólico. Por tanto, la reducción de la frecuencia cardíaca puede compensarse por completo aumentando el volumen sistólico, y esto permite mantener constante el gasto cardíaco.

Cuando la compensación cardíaca implica la dilatación ventricular, se debe tener en cuenta en qué sentido el aumento de tamaño del ventrículo afecta a la generación de presión intraventricular. Según la relación de Laplace (v. capítulo 17), cuando el ventrículo aumenta de tamaño, la fuerza requerida en cada fibra miocárdica para generar una presión intraventricular sistólica determinada debe ser notablemente mayor que la desarrollada por las fibras de un ventrículo de tamaño normal. Por tanto, se necesita más energía para que un corazón dilatado realice un determinado nivel de trabajo externo que en un corazón normal. Por esto, cuando se calcula la poscarga de las fibras miocárdicas que se contraen en las paredes de los ventrículos se deben tener en consideración las dimensiones ventriculares, además de la presión intraventricular (y aórtica).

El pericardio relativamente rígido que rodea al corazón determina la relación presión-volumen para altos niveles de volumen y presión. El pericardio limita el volumen cardíaco incluso en condiciones normales, cuando un individuo está en reposo y la frecuencia cardíaca es lenta. En los pacientes con **insuficiencia cardíaca congestiva crónica**, la dilatación mantenida del corazón y la hipertrofia pueden distender de forma notable el pericardio. En estos pacientes, la limitación pericárdica del llenado cardíaco se realiza a presiones y volúmenes totalmente distintos de los de las personas sanas.

Para valorar los cambios en el rendimiento ventricular, el mecanismo de Frank-Starling suele representarse con una familia de **curvas de función ventricular**. Para realizar una curva control de la función ventricular, por ejemplo, se modifica el volumen de sangre en una serie de valores determinados y se miden en cada momento la presión ventricular telediastólica y el trabajo sistólico (es decir, el producto entre el volumen sistólico y la presión arterial media). Después, se realizan medidas similares durante la observación experimental deseada. Por ejemplo, la curva de función ventricular obtenida durante la infusión de noradrenalina se sitúa por encima y a la izquierda de la curva de la función ventricular control (fig. 18-12). Es evidente que, para un nivel determinado de presión telediastólica ventricular izquierda (índice de la precarga), el

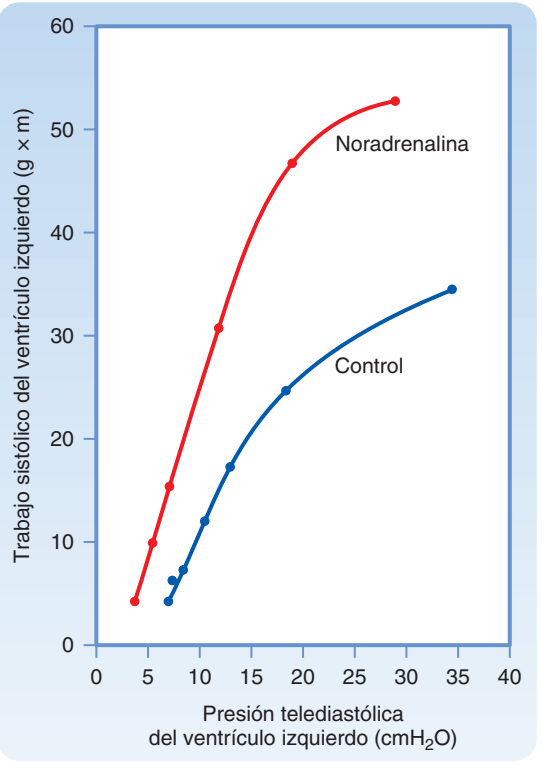
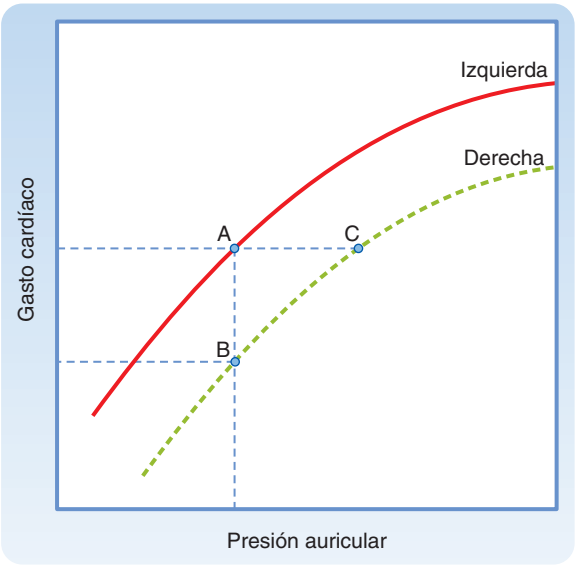


Figura 18-12. La infusión constante de noradrenalina desplaza hacia la izquierda la curva de función ventricular. Este desplazamiento indica una potenciación de la contractilidad ventricular. (Reproducido de Sarnoff SJ et al: Circ Res 8:1108, 1960.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



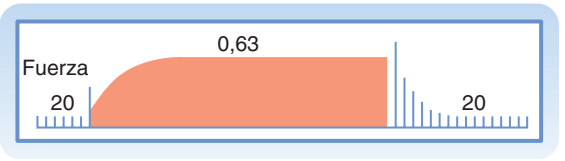
● **Figura 18-13.** Relaciones entre el gasto cardíaco de los ventrículos derecho e izquierdo y la presión media en las aurículas derecha e izquierda, respectivamente. Para cualquier nivel determinado de gasto cardíaco, la presión auricular izquierda media (p. ej., punto C) supera la presión media en la aurícula derecha (punto A).

ventrículo izquierdo realiza más trabajo durante la infusión de noradrenalina que en condiciones control. Por tanto, el desplazamiento hacia arriba y a la izquierda de la curva de función ventricular implica una mejor contractilidad ventricular. Por el contrario, el desplazamiento hacia abajo y a la derecha implica una alteración de la contractilidad y tendencia a la **insuficiencia cardíaca**.

Equilibrio entre el gasto cardíaco derecho y el izquierdo

El mecanismo de Frank-Starling está bien adaptado para ajustar el gasto cardíaco al retorno venoso. Cualquier aumento súbito del gasto cardíaco en un ventrículo determina con rapidez un aumento del retorno venoso al otro ventrículo. El consiguiente incremento de la longitud diastólica de las fibras del segundo ventrículo incrementa el gasto de este ventrículo para ajustarlo al que desarrolla el otro. De este modo, el mecanismo de Frank-Starling mantiene un equilibrio preciso entre el gasto de los ventrículos derecho e izquierdo. Dado que los dos ventrículos se disponen en serie en un circuito cerrado, cualquier desequilibrio pequeño, pero mantenido, del gasto en los dos ventrículos resultaría catastrófico.

Las curvas que relacionan el gasto cardíaco con la presión auricular media de los dos ventrículos no coinciden; la curva del ventrículo izquierdo suele estar situada por debajo de la del derecho (fig. 18-13). Cuando las presiones auriculares derecha e izquierda son iguales (puntos A y B), el gasto ventricular derecho supera al izquierdo. Por tanto, el retorno venoso al ventrículo izquierdo (que es una función del gasto del ventrículo derecho) supera el gasto ventricular izquierdo, y el volumen diastólico y la presión del ventrículo izquierdo aumentan. Según el mecanismo de Frank-Starling, se producirá un aumento del gasto ventricular izquierdo (de B a C). Sólo se alcanza al equilibrio cuando el gasto de ambos ventrículos es idéntico (puntos A y C). En estas condiciones, sin embargo, la presión auricular izquierda (C) supera a la derecha (A), y ésta es justamente la relación que suele predominar habitualmente.



● **Figura 18-14.** Cambios en el desarrollo de fuerza en un músculo papilar aislado de un gato cuando el intervalo entre las contracciones varía desde 20 hasta 0,63 segundos, y después de nuevo a 20 segundos. (Reproducido de Koch-Weser J, Blinks JR: Pharmacol Rev 15:601, 1963.)

APLICACIÓN CLÍNICA

La mayor presión en la aurícula izquierda que en la derecha explica que la dirección del flujo de la comunicación en los pacientes con una comunicación interauricular, malformación congénita en la cual las dos aurículas se comunican a través del agujero oval permeable, sea de izquierda a derecha.

Regulación inducida por la frecuencia

El rendimiento del miocardio también se regula mediante cambios en la frecuencia de contracción de las fibras miocárdicas. El efecto de los cambios en la frecuencia de contracción sobre la fuerza desarrollada por un músculo papilar que se contrae de forma isométrica se muestra en la figura 18-14. Inicialmente, se estimula la tira de músculo cardíaco para que se contraiga una vez cada 20 segundos. Cuando el músculo se empieza a contraer de forma súbita una vez cada 0,63 segundos, la fuerza desarrollada aumenta de forma progresiva durante los siguientes latidos. Cuando se alcanza un nuevo estado estacionario, la fuerza desarrollada es más de cinco veces superior de lo que era con el intervalo de contracción más prolongado. Cuando se recupera un intervalo más largo (20 segundos), el efecto sobre el desarrollo de la fuerza será el contrario.

El incremento de la fuerza generada cuando el intervalo de contracción disminuye se debe a un aumento gradual de la $[Ca^{++}]_i$. Dos mecanismos contribuyen a este aumento de la $[Ca^{++}]_i$: el aumento del número de despolarizaciones por minuto y el aumento de la corriente de entrada de calcio por despolarización.

En el primer mecanismo se produce la entrada de calcio a la célula miocárdica durante la meseta de cada potencial de acción (v. capítulo 16). Cuando disminuye el intervalo entre los latidos, se produce el aumento del número de mesetas por minuto. Aunque la duración de cada potencial de acción (y de cada meseta) disminuye al reducirse el intervalo entre los latidos, el efecto dominante del mayor número de mesetas por minuto prevalece sobre la entrada de calcio, y esto incrementa la $[Ca^{++}]_i$.

En el segundo mecanismo, cuando se reduce de forma súbita el intervalo entre los latidos, la corriente de entrada de calcio (I_{Ca}) aumenta de forma progresiva en cada latido sucesivo, hasta que se vuelve a conseguir un estado estacionario con la nueva duración básica del ciclo. En un miocito ventricular aislado, la entrada de calcio al miocito

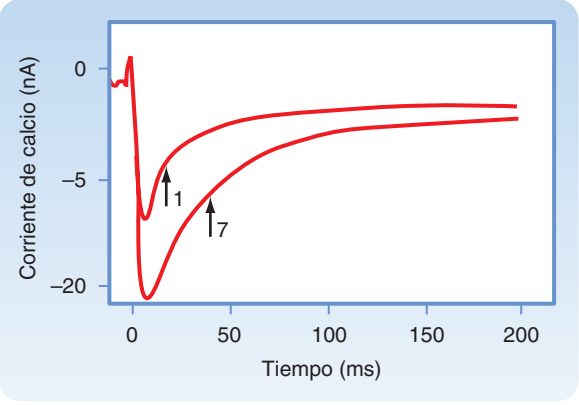
http://booksmedicos.org

aumenta en las despolarizaciones sucesivas (fig. 18-15). El aumento de la magnitud y la inactivación enlentecida de I_{Ca} determinan una mayor entrada de calcio hacia el miocito durante las despolarizaciones posteriores que en la primera. Esta mayor entrada de calcio refuerza la contracción.

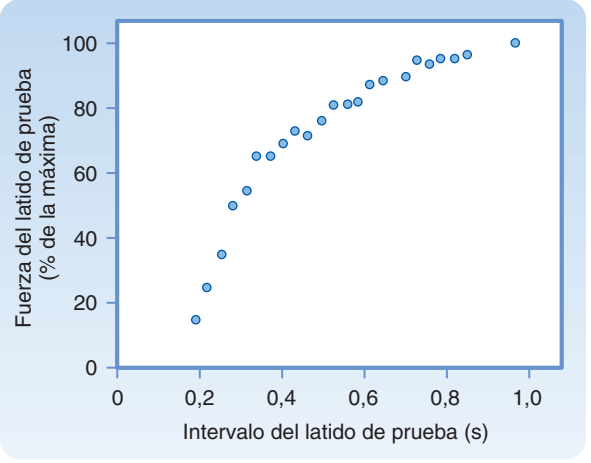
Los cambios transitorios en los intervalos entre los latidos también afectan de forma muy importante a la potencia de la contracción. Cuando el ventrículo izquierdo se contrae de forma prematura (fig. 18-16, latido A), la propia contracción prematura (extrasístole) es débil, mientras que la contracción B (contracción postextrasistólica) tras la pausa compensadora es muy potente. En el sistema circulatorio intacto, esta respuesta depende en parte del mecanismo de Frank-Starling. Un tiempo inadecuado para el llenado ventricular justo antes del latido prematuro determina que la contracción prematura sea débil. Posteriormente, el grado exagerado de llenado en relación con la prolongada pausa compensadora (fig. 18-16, latido B) contribuye a la enérgica contracción tras la extrasístole.

La debilidad del latido prematuro se relaciona de forma directa con el grado de prematuridad. Por tanto, cuanto más precoz es el latido prematuro, más débil será la fuerza de la contracción. La curva que relaciona la potencia de la contracción del latido prematuro con el intervalo de acoplamiento se denomina **curva de restitución mecánica**. La figura 18-17 muestra la curva de restitución obtenida modificando los intervalos de los latidos de prueba en una preparación de músculo ventricular aislado.

La restitución de la fuerza de contracción depende de la evolución temporal de la circulación intracelular del calcio en los miocitos cardíacos durante la contracción y la relajación. Durante la relajación, el calcio que se disocia de las proteínas contráctiles es captado por el retículo sarcoplásmico para su posterior liberación. Sin embargo, se produce un retraso de unos 500-800 ms antes de que el calcio esté disponible para la liberación del retículo sarcoplásmico como respuesta a la siguiente despolarización. Por tanto, se reduce la fuerza del latido prematuro, porque el tiempo durante la relajación precedente resulta insuficiente para permitir que gran parte del calcio captado por el retículo sarcoplásmico esté disponible para su liberación durante el latido prematuro. Por el contrario, el latido tras la extrasístole es bastante más fuerte de lo normal, porque se libera más calcio del

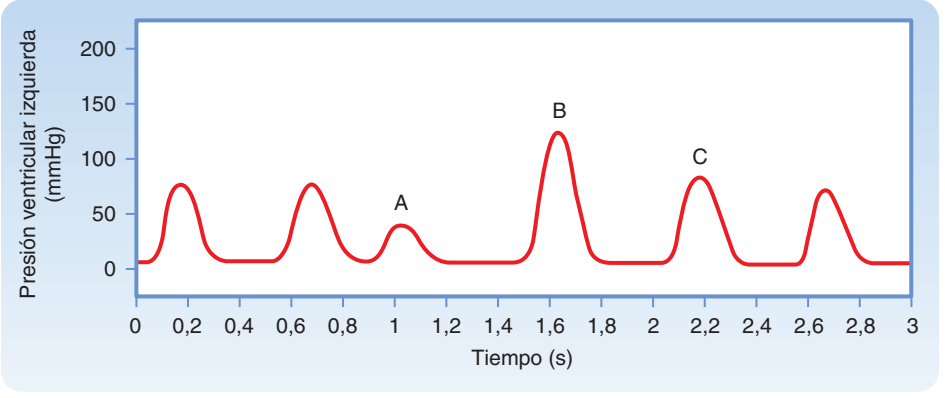


● Figura 18-15. Corrientes de calcio inducidas en un miocito durante la primera y séptima despolarizaciones en una secuencia de despolarizaciones consecutivas. Las flechas indican las semividas de inactivación. Obsérvese que, durante la séptima despolarización, la corriente máxima de entrada de calcio y la semivida de inactivación fueron superiores a los valores correspondientes en la primera despolarización. (Modificado de Lee KS: Proc Natl Acad Sci USA 84:3491, 1987.)



● Figura 18-17. Fuerza generada durante las contracciones prematuras en un preparado de músculo ventricular aislado. Se estimuló el músculo para que se contrajera una vez por segundo. De forma periódica, se sometió el músculo a una estimulación prematura. La escala del eje X indica el tiempo entre los latidos conducidos y el prematuro. El eje Y refleja el cociente entre la fuerza de contracción del latido prematuro y la del latido conducido. (Modificado de Seed WA, Walter JM: Cardiovasc Res 22:303, 1988.)

● Figura 18-16. En una preparación isovolumétrica de ventrículo izquierdo, una sístole ventricular prematura (latido A) es clásicamente débil, mientras que la contracción tras la extrasístole (latido B) es clásicamente fuerte, y esta mayor contractilidad puede disminuir en unos pocos latidos (p. ej., contracción C). (Reproducido de Levy MN: registro no publicado.)



© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

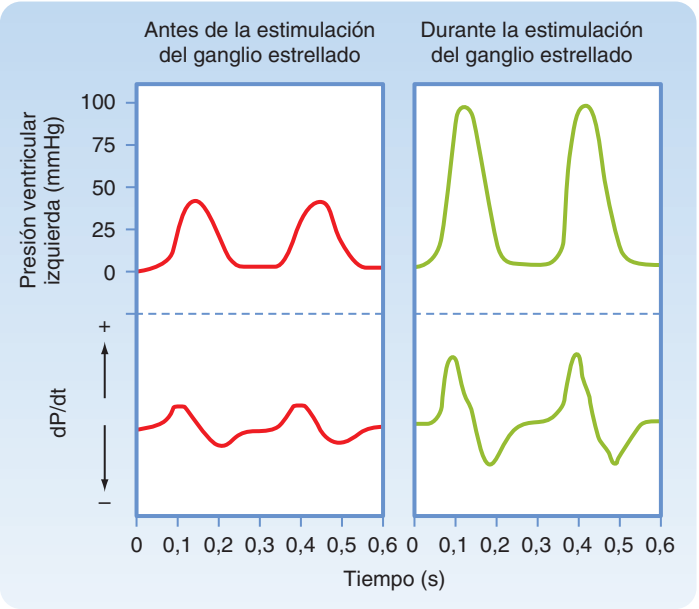


Figura 18-18. En un preparado de ventrículo izquierdo isovolumétrico, la estimulación de los nervios simpáticos cardíacos induce un incremento notable de la presión máxima en el ventrículo izquierdo y en la velocidad máxima de incremento, y disminución de la presión intraventricular (dP/dt). (Tomado de Levy MN: registro no publicado.)

retículo sarcoplásmico como consecuencia de la cantidad relativamente elevada de calcio que se capta durante el tiempo transcurrido desde el final del último latido regular al principio del que sigue a la extrasístole.

Regulación extrínseca del rendimiento miocárdico

Aunque un corazón totalmente aislado se puede adaptar bien a los cambios en la precarga y la poscarga, diversos factores extrínsecos afectan al corazón en un individuo. Con frecuencia, estos factores de regulación extrínsecos están superados por los mecanismos intrínsecos. Los factores de regulación extrínsecos se pueden clasificar en nerviosos y químicos.

Control nervioso

Influencias simpáticas. La actividad nerviosa simpática estimula la contractilidad auricular y ventricular. Las alteraciones de la contracción ventricular inducidas mediante la estimulación eléctrica del ganglio estrellado izquierdo en una preparación de ventrículo izquierdo isovolumétrica se muestran en la figura 18-18. Obsérvese que la duración de la sístole se reduce y la velocidad de relajación ventricular aumenta durante las primeras fases de la diástole, y estos dos efectos ayudan al llenado ventricular. Para cualquier duración del ciclo cardíaco determinada, la sístole abreviada permite disponer de más tiempo para la diástole y para el llenado ventricular.

La actividad nerviosa simpática también mejora el rendimiento del miocardio al alterar la dinámica intracelular del Ca^{++} (v. capítulo 16). La noradrenalina liberada en los nervios o las catecolaminas circulantes interaccionan con los receptores β-adrenérgicos de las membranas de las células cardíacas (fig. 18-19). Esta interacción activa la adenilato ciclasa, lo que aumenta las concentraciones intracelulares de AMPc (v. capítulo 3). En consecuencia, se produce la activación dentro de las células miocárdicas de las proteincinasas que fomentan la fosforilación de diversas proteínas. La fosforilación del fosfolambano facilita la recaptación de Ca^{++} por el retículo sarcoplásmico, y la fosforilación de la troponina I reduce la sensibilidad de las

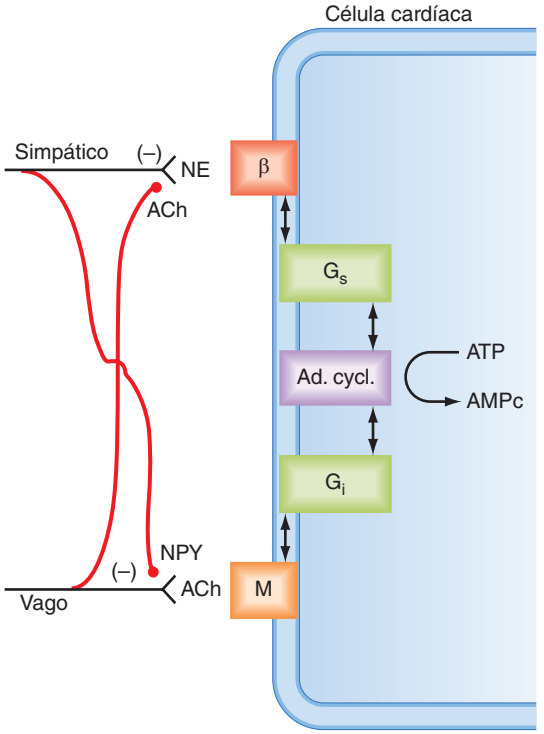
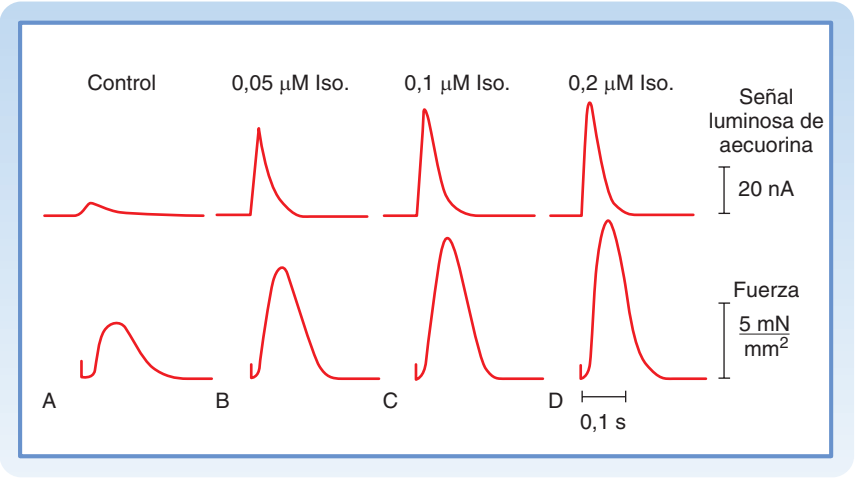


Figura 18-19. Mecanismos interneuronales e intracelulares responsables de las interacciones entre los sistemas simpático y parasimpático en el control neural de la función cardíaca. ACh: acetilcolina; Ad cycl: adenilato ciclasa; β: receptor β-adrenérgico; G_s y G_i: proteínas G estimuladoras e inhibidoras; M: receptor muscarínico; NE: noradrenalina; NPY: neuropéptido Y. (Tomado de Levy MN. En Kulbertus HE, Franck G [dirs.]: Neurocardiology. Mt. Kisco, NY, Futura, 1988.)

proteínas contráctiles frente al Ca^{++}. Estos efectos facilitan la relajación y reducen la presión telediastólica (v. capítulo 19). La fosforilación de unas proteínas específicas del sarcolema también activa unos canales del Ca^{++} en las membranas de las células miocárdicas.

http://booksmedicos.org



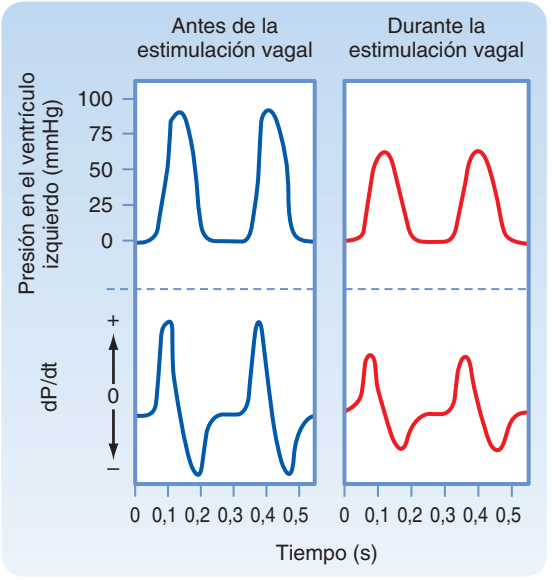
● Figura 18-20. Efectos de diversas concentraciones de isoproterenol (Iso) sobre la señal luminosa aecuorina (en nA) y la fuerza contráctil (en mN/mm²) en un músculo ventricular de rata inyectado con aecuorina. La señal luminosa de aecuorina refleja los cambios instantáneos de la [Ca⁺⁺] extracelular. (Modificado de Kurihara S, Konishi M: Pflügers Arch 409:427, 1987.)

La activación de estos canales del Ca^{++} específicos aumenta la entrada de calcio durante la meseta del potencial de acción y se libera más Ca^{++} en el retículo sarcoplásmico como respuesta a cada excitación cardíaca. De este modo, aumenta la potencia contráctil del corazón. La figura 18-20 muestra la correlación entre la fuerza contráctil en una tira delgada de músculo ventricular y la $[Ca^{++}]$ libre (indicada con una señal de luz aecuorina) en el mioplasma conforme aumenta la concentración de isoproterenol (un agonista β-adrenérgico).

El efecto global del aumento de la actividad simpática aumentada en los animales intactos puede apreciarse mejor en las familias de curvas de la función ventricular. Cuando aumenta la frecuencia de la estimulación eléctrica aplicada al ganglio estrellado izquierdo, las curvas de función ventricular se desplazan de forma progresiva hacia la izquierda. Estos cambios son paralelos a los producidos por la infusión de noradrenalina (v. fig. 18-12). Por tanto, para cualquier presión telediastólica en el ventrículo izquierdo, el ventrículo puede tener un mayor rendimiento cuando aumenta la actividad nerviosa simpática.

Influencias parasimpáticas. Los nervios vagos inhiben el marcapasos cardíaco, el miocardio auricular y el tejido de conducción AV. Los nervios vagos también deprimen el miocardio ventricular, pero los efectos son menos intensos que en las aurículas. En los preparados de ventrículo izquierdo isovolumétricos, la estimulación vagal reduce la presión ventricular izquierda máxima, la velocidad máxima de desarrollo de presión (dP/dt) y la velocidad máxima de descenso de la presión durante la diástole (fig. 18-21). En las preparaciones de corazón que bombea, la curva de función ventricular se desplaza hacia la derecha durante la estimulación vagal.

Por lo menos subyacen dos mecanismos en los efectos vagales sobre el miocardio ventricular. En primer lugar, la ACh liberada en las terminaciones del nervio vago puede interactuar con los receptores muscarínicos de la membrana de la célula cardíaca (v. fig. 18-19). Esta interacción inhibe la adenilato ciclasa, lo que reduce la $[AMPc]_i$ y, por consiguiente, el aumento inducido por AMPc de la contractilidad. En segundo lugar, la ACh liberada en las terminaciones vagales también puede inhibir la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas vecinas (v. fig. 18-19). Por tanto, la actividad vagal puede reducir la contractilidad ventricular en parte



● Figura 18-21. En una preparación de ventrículo izquierdo isovolumétrica, cuando se aplica una frecuencia de marcapasos constante al ventrículo, la estimulación vagal reduce la presión máxima en el ventrículo izquierdo y la velocidad máxima de aumento y disminución de la presión (dP/dt). (Tomado de Levy MN: registro no publicado.)

por antagonizar cualquier efecto estimulador que la actividad simpática concomitante pueda ejercer sobre la contractilidad ventricular. De un modo parecido, los nervios simpáticos liberan noradrenalina y determinados neuropéptidos, como el neuropéptido Y (NPY). Este NPY inhibe la liberación de ACh en las fibras vagales vecinas (v. fig. 18-19).

Control químico

Hormonas adrenomedulares. La médula suprarrenal es, básicamente, un componente del sistema nervioso autónomo (v. capítulos 11 y 42). La principal hormona secretada en la médula suprarrenal es la adrenalina, aunque también se libera algo de noradrenalina. La velocidad de secreción de estas catecolaminas por la médula suprarrenal está regulada por mecanismos que controlan la actividad del sistema nervioso simpático. Por tan-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

to, las concentraciones de catecolaminas en la sangre aumentan en las mismas condiciones que activan el sistema nervioso simpático. Sin embargo, los efectos cardiovasculares de las catecolaminas circulantes posiblemente sean mínimos en condiciones normales. Además, los notables cambios de la contractilidad miocárdica durante el ejercicio posiblemente estén mediados por la noradrenalina liberada en las fibras simpáticas cardíacas, más que por las catecolaminas originadas en la médula suprarrenal.

Hormonas adrenocorticales. Se discute cómo pueden influir los esteroides adrenocorticales sobre la contractilidad del miocardio. El músculo cardíaco obtenido de animales suprarrenalectomizados y colocado en un baño tisular se fatiga más como respuesta a la estimulación que el músculo cardíaco obtenido de animales sanos. Sin embargo, en algunas especies las hormonas adrenocorticales potencian la contractilidad. Además, el glucocorticoide hidrocortisona potencia los efectos cardiotónicos de las catecolaminas, y esta potenciación está mediada en parte por la capacidad de los esteroides adrenocorticales de inhibir los mecanismos de captación extraneuronal de catecolaminas.

Hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas aumentan la contractilidad del miocardio. La velocidad de hidrólisis del ATP y la captación de Ca^{++} por el retículo sarcoplásmico aumentan en el hipertiroidismo experimental, y son opuestos los efectos observados en el hipotiroidismo. Las hormonas tiroideas incrementan la síntesis de proteínas cardíacas, y esta respuesta ocasiona una hipertrofia del corazón. Estas hormonas afectan también a la composición de las isoenzimas de miosina en el músculo cardíaco. Al aumentar las isoenzimas con mayor actividad ATPasa, las hormonas tiroideas aumentan la contractilidad miocárdica.

Los cambios cardiovasculares en la disfunción tiroidea dependen también de mecanismos indirectos. La hiperactividad tiroidea aumenta el metabolismo del organismo, lo que determina una vasodilatación arteriolar. La consiguiente reducción de la resistencia periférica total aumenta el gasto cardíaco, según se explica en el capítulo 19.

Insulina. La insulina ejerce un efecto inotrópico positivo sobre el corazón. El efecto de la insulina resulta evidente incluso cuando se evita la hipoglucemia mediante infusiones de glucosa y cuando se bloquean los receptores β-adrenérgicos. De hecho, los efectos inotrópicos positivos de la insulina están potenciados por los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos. La mejora de la contractilidad no se puede explicar de forma satisfactoria por el incremento concomitante del transporte de glucosa al interior de las células miocárdicas.

Glucagón. El glucagón tiene un potente efecto inotrópico y cronotrópico positivo sobre el corazón. Esta hormona endógena posiblemente no es importante en la regulación normal del aparato cardiovascular, pero se ha empleado en clínica para mejorar el rendimiento cardíaco. Los efectos del glucagón sobre el corazón y determinados efectos metabólicos son similares a los de las catecolaminas. Tanto el glucagón como las catecolaminas activan la adenilato ciclasa para aumentar las concentraciones miocárdicas de AMPc. Las catecolaminas activan la adenilato ciclasa mediante la interacción con los receptores betaadrenérgicos, pero el glucagón activa esta enzima por un mecanismo distinto. A pesar de todo, el incremento de AMPc aumenta la entrada de Ca^{++} a través de los canales del Ca^{++} del sarcolema y facilita la liberación y receptación de Ca^{++} por el retículo sarcoplásmico, igual que hacen las catecolaminas.

Hormonas de la adenohipófisis. Los trastornos cardiovasculares asociados con el hipopituitarismo se relacionan principalmente con las deficiencias asociadas en la función tiroidea y adrenocortical. La hormona del crecimiento afecta al miocardio, por lo menos en combinación con la tiroxina. En los animales a los que se reseca la hipófisis, la hormona del crecimiento aislada influye poco so-

APLICACIÓN CLÍNICA

Los problemas cardiovasculares son frecuentes en la insuficiencia cortical suprarrenal (enfermedad de Addison). El volumen de sangre tiende a disminuir, lo que puede causar una hipotensión grave, con colapso cardiovascular, en la denominada crisis addisoniana (v. capítulo 42).

A NIVEL CELULAR

La hormona tiroidea ejerce sus acciones cardíacas por dos mecanismos: genómicos y no genómicos. El mecanismo genómico implica la interacción de la tiroxina (T_3) con los receptores nucleares que regulan la transcripción de los genes que responden a T_3. En el hipertiroidismo se encuentra un incremento del ARNm para las proteínas de los miocardiocitos implicadas en la regulación de la $[Ca^{++}]_i$ (SERCA, canal de rianodina) y las proteínas contráctiles (cadena pesada de miosina, actina, troponina I). En consecuencia, las velocidades de contracción y relajación aumentan al hacerlo la hidrólisis de ATP y el consumo de oxígeno. El uso de ATP se vuelve menos eficiente, y se produce una pérdida de calor fraccional mayor en estado de hipertiroidismo. Sin tratamiento, el hipertiroidismo grave puede ocasionar una insuficiencia cardíaca.

APLICACIÓN CLÍNICA

La actividad cardíaca está reducida en los pacientes con una función inadecuada del tiroides (hipotiroidismo). En los pacientes con un tiroides hiperactivo (hipertiroidismo) sucede lo contrario. Es característico que los pacientes hipertiroideos muestren taquicardia, aumento del gasto cardíaco y arritmias, como fibrilación auricular. En los sujetos hipertiroideos puede estar aumentada la actividad simpática o bien la sensibilidad cardíaca a la actividad simpática. Los estudios han demostrado que la hormona tiroidea aumenta la densidad de receptores β-adrenérgicos en el tejido cardíaco (v. también el capítulo 41). En los animales de experimentación, las manifestaciones del hipertiroidismo pueden simularse mediante la administración de un exceso de tiroxina.

http://booksmedicos.org

bre el corazón deprimido, mientras que la tiroxina por ella misma consigue recuperar un rendimiento cardíaco adecuado en condiciones basales. Sin embargo, cuando aumenta el volumen de sangre o las resistencias periféricas, la tiroxina sola no puede recuperar la función cardíaca adecuada, aunque sí lo hacen la combinación de tiroxina y hormona del crecimiento. En algunos modelos animales de insuficiencia cardíaca, la administración aislada de hormona del crecimiento aumenta también el gasto cardíaco y la contractilidad del miocardio.

Gases arteriales

Se han descrito cambios en el rendimiento cardíaco como consecuencia de la estimulación de los quimiorreceptores centrales y periféricos. Estos efectos suelen predominar, pero también existen efectos directos del oxígeno y del dióxido de carbono.

Oxígeno. La hipoxia tiene un efecto bifásico sobre el rendimiento miocárdico. Una hipoxia leve mejora el rendimiento, pero una más grave lo deprime, porque se limita el metabolismo oxidativo.

Dióxido de carbono y acidosis. El aumento de la PCO_2 (↓ pH) tiene un efecto depresor directo sobre el corazón, que viene mediado por cambios del pH intracelular.

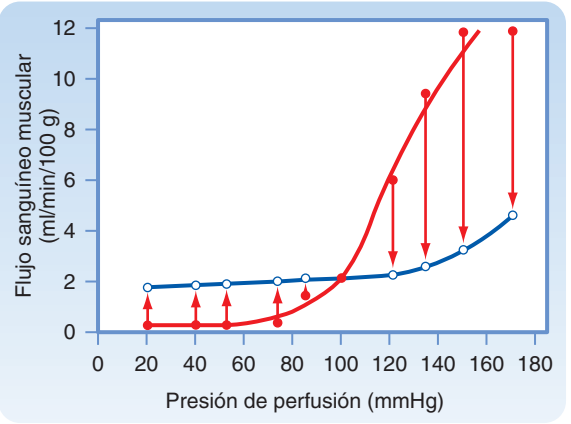
La reducción del pH intracelular inducida por un aumento de la PCO_2 reduce la cantidad de Ca^{++} que se libera del retículo sarcoplásmico como respuesta a la excitación. La reducción del pH también disminuye la sensibilidad de los miofilamentos al Ca^{++}. Los incrementos del pH intracelular tienen el efecto contrario, es decir, aumentan la sensibilidad al Ca^{++}.

REGULACIÓN DE LA CIRCULACIÓN PERIFÉRICA

La circulación periférica se somete a un control doble: central, mediante el sistema nervioso, y local, por las condiciones de los tejidos que rodean a los vasos. La importancia relativa de estos dos mecanismos de control varía según los tejidos (v. capítulo 17).

Las arteriolas participan en la regulación de la velocidad de flujo por el organismo. Estos vasos ofrecen la máxima resistencia al flujo de sangre bombeada hacia los tejidos por el corazón, de forma que tienen importancia para mantener la presión arterial. Las paredes de estos vasos de resistencia están constituidas principalmente por fibras musculares lisas, lo que permite modificar el diámetro de la luz vascular. Cuando el músculo liso se contrae con fuerza, el endotelio se pliega hacia dentro y oblitera por completo la luz del vaso. Cuando el músculo liso se relaja por completo, la luz estará dilatada al máximo. Algunos vasos de resistencia están cerrados en un momento determinado. Además, el músculo liso de estos vasos está parcialmente contraído (lo que explica el tono de los vasos). Si todos los vasos de resistencia del cuerpo se dilataran de forma simultánea, la presión arterial disminuiría de forma repentina.

El músculo liso vascular controla la resistencia periférica total, el tono arterial y venoso y la distribución de la sangre por todo el cuerpo. Las propiedades del músculo liso vascular se analizan en el capítulo 14. En las siguientes secciones se analizan el control intrínseco y extrínseco del tono del músculo liso vascular y la perfusión de los tejidos periféricos.



● **Figura 18-22.** Relación presión-flujo en el lecho vascular del músculo esquelético. Los círculos llenos representan los flujos obtenidos de forma inmediata tras cambios bruscos en la presión de perfusión con respecto a los niveles control (punto en el que se cruzan las líneas). Los círculos vacíos representan los flujos en estado estacionario obtenidos para la nueva presión de perfusión. (Reproducido de Jones RD, Berne RM: Circ Res 14:126, 1964.)

Control intrínseco o local del flujo de sangre periférica

Autorregulación o regulación miogénica

En determinados tejidos, el flujo de sangre se adapta a la actividad metabólica existente. Además, cuando el metabolismo tisular está estacionario, los cambios de la presión de perfusión (presión arterial) inducen cambios en las resistencias vasculares orientados a mantener constante el flujo. Este mecanismo, que se ilustra de forma gráfica en la figura 18-22, suele denominarse **autorregulación del flujo**. Cuando se produce un incremento o reducción súbitos de la presión control de 100 mmHg, el flujo de sangre aumenta o disminuye, respectivamente. Sin embargo, incluso cuando la presión se mantiene en el nuevo nivel, el flujo de sangre tiende a recuperar el nivel control en 30-60 segundos. Dentro de un intervalo de valores de presión de 20 a 120 mmHg, el flujo en estado estacionario se mantiene relativamente constante. El cálculo de la resistencia hidráulica (presión/flujo) en el lecho vascular en condiciones estacionarias muestra que los vasos de resistencia se contraen cuando aumenta la presión de perfusión, y se dilatan cuando se reduce. Esta respuesta a la presión de perfusión es independiente del endotelio, porque se produce igual en los vasos intactos o en los que se ha eliminado el endotelio. Según el mecanismo miogénico, el músculo liso vascular se contrae como respuesta a un incremento de la diferencia de presión a través de la pared del vaso (presión transmural) y se relaja como respuesta a una reducción de la misma. Se desconocen los mecanismos de señales que permiten que la distensión del vaso ocasione una contracción. Sin embargo, dado que la distensión del músculo liso vascular aumenta la $[Ca^{++}]_i$, se cree que el aumento de la presión transmural activa los canales del Ca^{++} de la membrana.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A NIVEL CELULAR

Los canales del potencial receptor transitorio (TRP) se han relacionado con el mecanismo miógeno. Estos canales son los homólogos en los mamíferos del gen de **Drosophila melanogaster**, cuya mutación permite sólo una respuesta transitoria frente a un estímulo luminoso mantenido. La respuesta de vasoconstricción inducida por la presión en una arteria (respuesta miógena) parece seguir la siguiente vía de acontecimientos: presión; aumento de la actividad de fosfolipasa C; síntesis de diacilglicerol; activación del canal TRP; despolarización del músculo liso y apertura de los canales del calcio de tipo L, que aumentan la concentración de calcio y el tono muscular. Es una forma de regular la resistencia vascular. Otros tipos de canales TRP parecen participar en la hipertensión pulmonar hipóxica crónica y en la vasoconstricción producida por el agonista α-adrenérgico noradrenalina.

En los sujetos sanos, la presión arterial se mantiene en niveles bastante constantes por el reflejo barorreceptor. Por tanto, el mecanismo miogénico interviene poco en la regulación del flujo tisular en condiciones normales. Sin embargo, cuando la persona cambia de la posición de decúbito a la de bipedestación, se produce un aumento de la presión transmural en las extremidades inferiores, y los vasos precapilares se contraen como respuesta a esta distensión impuesta.

Regulación mediada por el endotelio

Como se ha descrito en el capítulo 17, el endotelio que reviste los vasos produce una serie de sustancias que pueden relajar (p. ej., óxido nítrico) o contraer (p. ej., angiotensina-II y endotelina) el músculo liso vascular. Por tanto, el endotelio puede desempeñar un papel importante en la regulación del flujo en algunos lechos vasculares específicos.

Regulación metabólica

La actividad metabólica del tejido regula el flujo de sangre en el mismo. Cualquier intervención que determina un aporte inadecuado de oxígeno induce la formación de metabolitos vasodilatadores, que se liberan en el tejido y actúan de forma local para dilatar los vasos de resistencia. Cuando el metabolismo tisular aumenta, o cuando disminuye el aporte de oxígeno, se liberan más sustancias vasodilatadoras (v. capítulo 17).

Sustancias candidatas a vasodilatadores. Se han propuesto muchas sustancias como mediadores de la vasodilatación metabólica. Algunos de los primeros vasodilatadores propuestos fueron el ácido láctico, el CO_2 y los H^+. Sin embargo, la disminución de la resistencia vascular asociada con las concentraciones por encima de las normales de estos vasodilatadores es mucho menor que la observada cuando aumenta la actividad metabólica de forma fisiológica.

Las alteraciones de la PO_2 pueden modificar la situación contráctil del músculo liso vascular. El aumento de PO_2 induce la contracción, y la reducción potencia la relajación. Sin embargo, las medidas de la PO_2 en los vasos de resistencia indican que en un amplio intervalo de valores de PO_2 (de 11 a 343 mmHg) no existe una buena correlación entre la PO_2 y el diámetro arteriolar. Por tanto, los cambios observados en el diámetro arteriolar son más compatibles con la liberación de un metabolito vasodilatador en el tejido que con una acción directa de la PO_2 sobre el músculo liso vascular.

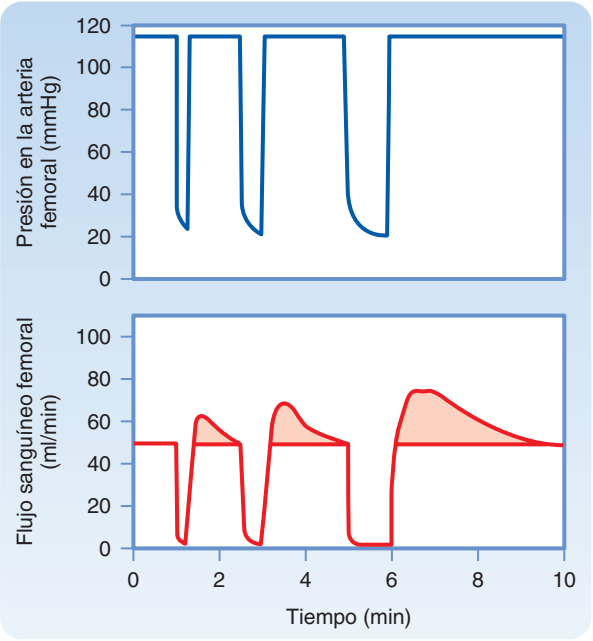
Los iones potasio, los iones fosfato inorgánico y la osmolaridad del líquido intersticial también pueden inducir vasodilatación. Se produce liberación tanto de fosfato como de potasio, y la osmolaridad aumenta durante la contracción del músculo esquelético. Por tanto, estos factores pueden contribuir a la hiperemia activa (aumento del flujo de sangre en relación con la mayor actividad tisular). Sin embargo, no siempre se observan aumentos significativos de la concentración de fosfato y la osmolaridad durante la contracción muscular, y pueden incrementar el flujo de sangre de forma sólo transitoria. Por tanto, posiblemente no sean los mediadores de la vasodilatación observada durante la actividad muscular. El potasio se libera cuando empieza la contracción del músculo esquelético o cuando aumenta la actividad muscular cardíaca. Por tanto, la liberación de potasio podría ser responsable de la reducción inicial de la resistencia vascular observada como respuesta al ejercicio físico o al aumento del trabajo cardíaco. Sin embargo, esta liberación de potasio no se mantiene, y la dilatación arteriolar sí persiste durante todo el período de aumento de la actividad muscular. Además, la sangre venosa reoxigenada obtenida en los músculos cardíaco y esquelético activos no induce vasodilatación cuando se infunde en un lecho vascular de prueba. Es poco probable que la oxigenación de la sangre venosa modifique el contenido de potasio o fosfato o la osmolaridad, y que neutralice así su efecto vasodilatador, por lo que debe existir otro compuesto distinto del potasio que medie la vasodilatación asociada con la actividad metabólica tisular.

La adenosina, que contribuye a la regulación del flujo de sangre coronaria, también puede participar en el control de los vasos de resistencia en el músculo esquelético. Además, algunas prostaglandinas pueden ser importantes vasodilatadores en algunos lechos vasculares. En resumen, se han propuesto muchos candidatos como posibles mediadores de la vasodilatación metabólica, pero todavía se debe determinar la aportación relativa de cada uno de ellos.

Tono basal del vaso. El control metabólico de las resistencias vasculares mediante la liberación de una sustancia vasodilatadora requiere un tono basal en el vaso. La actividad tónica del músculo liso vascular se demuestra con facilidad, pero, a diferencia del tono del músculo esquelético, el tono del músculo liso vascular es independiente del sistema nervioso. Por tanto, deber existir algún factor metabólico responsable del mantenimiento de este tono. Pueden participar los siguientes factores: *a*) respuesta miogénica frente a la distensión inducida por la presión arterial; *b*) elevada PO_2 de la sangre arterial, y *c*) presencia de Ca^{++}.

Hiperemia reactiva. Si el aflujo arterial a un lecho vascular se interrumpiera de forma temporal, el flujo de sangre al liberar la oclusión superaría al flujo prevalente antes de la misma, y se recuperaría de forma gradual el nivel de flujo control. Este aumento del flujo de sangre se denomina hiperemia reactiva, y este tipo de experimento demuestra la existencia de un factor metabólico local que regula el flujo de sangre tisular.

http://booksmedicos.org



● **Figura 18-23.** Hiperemia reactiva en la parte posterior de la pierna tras una oclusión de 15, 30 y 60 segundos de la arteria femoral. (Tomado de Berne RM: observaciones no publicadas.)

En el experimento de la figura 18-23 se interrumpió el flujo de sangre en la pierna pinzando la arteria femoral durante 15, 30 y 60 segundos. La liberación de la oclusión una vez pasados 60 segundos determinó un flujo de sangre máximo que fue un 70% superior al control, y se recuperó el flujo control en 110 segundos.

Dentro de ciertos límites, el flujo máximo y la duración de la hiperemia reactiva son proporcionales a la duración de la oclusión (v. fig. 18-23). Si se realiza ejercicio con la extremidad durante la oclusión, aumentará la hiperemia reactiva. Estas observaciones y la estrecha relación existente entre la actividad metabólica y el flujo de sangre en un miembro no ocluido son compatibles con un mecanismo metabólico en la regulación local del flujo sanguíneo tisular.

Coordinación de la dilatación arterial y arteriolar. Cuando el músculo liso vascular de las arteriolas se relaja como respuesta a los metabolitos vasodilatadores que se liberan ante una disminución del cociente entre las necesidades tisulares de oxígeno y el aporte del mismo, la resistencia puede disminuir de forma simultánea en las pequeñas arterias proximales que dan origen a las arteriolas. La consecuencia es un flujo de sangre mayor que el que se conseguiría con la mera dilatación de la arteriola. Existen dos posibles mecanismos para justificar esta coordinación de la dilatación arterial y arteriolar. En primer lugar, la vasodilatación de los microvasos puede diseminarse, y cuando se inicia la dilatación en las arteriolas, se puede propagar por los vasos hasta llegar a las arterias pequeñas. En segundo lugar, la dilatación mediada por metabolitos de las arteriolas acelera el flujo de sangre en las arterias nutricias. Este aumento de la velocidad del flujo de la sangre aumenta el estrés de cizalladura sobre el endotelio arterial, lo que induce la vasodilatación por liberación de óxido nítrico.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las enfermedades de la pared arterial pueden producir la obstrucción de las arterias y ocasionar síntomas conocidos como claudicación intermitente cuando se afectan las arterias de las piernas. Los síntomas incluyen dolor en las piernas cuando el paciente camina o sube escaleras, y el dolor se alivia con el reposo. La enfermedad se denomina tromboangeítis obliterativa, y parece más frecuente en los hombres fumadores. Cuando se camina un poco, los vasos de resistencia se dilatan al máximo por la liberación local de metabolitos; cuando las exigencias de oxígeno aumentan al caminar más rápidamente, el flujo de sangre no puede aumentar lo bastante para satisfacer las exigencias musculares, y aparece dolor secundario a la isquemia muscular.

Control extrínseco del flujo de sangre periférico

Vasoconstricción nerviosa simpática

Varias regiones del bulbo raquídeo influyen sobre la actividad cardiovascular. La estimulación de la región dorsal lateral bulbar (región presora) induce vasoconstricción, aceleración cardíaca y aumento de la contractilidad del miocardio. La estimulación de los centros cerebrales caudal y ventromedial a la región presora reduce la presión arterial. Esta región depresora consigue su efecto mediante una inhibición directa de las regiones medulares y por inhibición de la región presora bulbar. Estas regiones no son verdaderos centros anatómicos en los que se pueda reconocer un grupo definido de células sino que se trata de centros «fisiológicos».

Las regiones vasoconstrictoras cerebromedulares muestran una actividad tónica. Los reflejos o estímulos humorales que fomentan esta actividad aumentan la frecuencia de los impulsos que alcanzan las ramas nerviosas terminales que llegan a los vasos. Una sustancia constrictora (la noradrenalina) se libera en estas terminaciones para inducir un efecto alfaadrenérgico vasoconstrictor sobre los vasos de resistencia. La inhibición de las regiones vasoconstrictoras reduce la frecuencia de impulsos en las fibras nerviosas eferentes, con la consiguiente vasodilatación. Por tanto, la regulación neural de la circulación periférica se consigue principalmente modificando la frecuencia de los impulsos en las fibras nerviosas simpáticas que van a los vasos. La sección quirúrgica de los nervios simpáticos que llegan a la extremidad produce la abolición del tono vascular simpático y aumenta así el flujo de sangre hacia esta extremidad. Con el tiempo, el tono vascular se recupera mediante un incremento del tono basal (intrínseco).

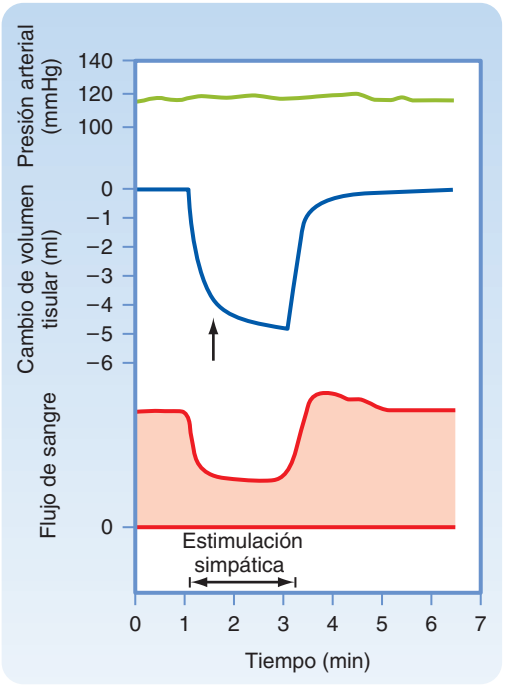
Las regiones presora y depresora pueden experimentar cambios rítmicos en su actividad tónica que se manifiestan como oscilaciones de la presión arterial. Algunos cambios rítmicos (**ondas de Traube-Hering**) se producen a la frecuencia de la respiración, y se deben a fluctuaciones cíclicas de los impulsos simpáticos hacia los vasos de resistencia. Otras fluctuaciones de la actividad simpática (**ondas de Mayer**) se producen a una frecuencia inferior a la respiratoria.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Influencias constrictoras simpáticas sobre los vasos de resistencia y capacitancia

Las fibras vasoconstrictoras del sistema nervioso simpático inervan las arterias, arteriolas y venas; la influencia neural sobre los vasos de mayor calibre es mucho menor que la que se observa en las arteriolas y en las arterias pequeñas. Los vasos de capacitancia (venas) responden más a la estimulación nerviosa simpática que los vasos de resistencia; los vasos de capacitancia se contraen al máximo con una frecuencia de estimulación menor que los vasos de resistencia. Sin embargo, los vasos de capacitancia no tienen receptores β-adrenérgicos y responden menos a los metabolitos vasodilatadores. La noradrenalina es el neurotransmisor que se libera en las terminaciones nerviosas simpáticas de los vasos. Los factores como hormonas circulantes y sobre todo algunas sustancias liberadas de forma local intervienen en la liberación de la noradrenalina en las terminaciones nerviosas.

La respuesta de los vasos de resistencia y capacitancia ante la estimulación de las fibras simpáticas se muestra en la figura 18-24. Cuando se mantiene constante la presión arterial, la estimulación de las fibras simpáticas reduce el flujo de sangre (constricción de los vasos de resistencia) y reduce el volumen de sangre en los tejidos (constricción de los vasos de capacitancia). La constricción de los vasos de resistencia genera un nuevo equilibrio de las fuerzas responsables de la filtración y absorción a través de la pared capilar (v. capítulo 17).



● **Figura 18-24.** Efecto de la estimulación del nervio simpático (2 Hz) sobre el flujo de sangre y el volumen del tejido en el miembro inferior. La flecha indica un cambio en la pendiente de la curva de volumen tisular en el punto en el que la reducción del volumen causada por el vaciamiento de los vasos de capacitancia se detiene y se hace evidente la pérdida de volumen extravascular. La brusca disminución del volumen tisular se debe a la salida de la sangre de los vasos de capacitancia y fuera del miembro inferior. El descenso lento y progresivo más tardío del volumen (a la derecha de la *flecha*) se debió a que el líquido extravascular entró en los capilares y abandonó los tejidos. La pérdida de líquido tisular se debe a una reducción de la presión capilar hidrostática secundaria a la constricción de los vasos de capacitancia. (Tomado de Mellander S: Acta Physiol Scand Suppl 50 [176]:1, 1960.)

Además de cambios activos (contracción y relajación del músculo liso vascular) en el calibre de los vasos, también se producen cambios pasivos por alteraciones en la presión intraluminal. Un aumento de la presión intraluminal distiende los vasos, y una reducción, reduce su calibre como consecuencia de la retracción elástica de las paredes vasculares.

Cuando existe un tono vascular basal, aproximadamente un tercio del volumen de sangre de un tejido puede movilizarse cuando se estimulan los nervios simpáticos a frecuencias fisiológicas. El tono basal es muy bajo en los vasos de capacitancia; si se realiza una desnervación experimental de estos vasos, el aumento de volumen inducido con dosis máximas de ACh será pequeño. Por tanto, cuando el tono vascular es basal, el volumen de sangre se parece al volumen de sangre máximo en el tejido. Se puede movilizar más sangre de los vasos de capacitancia de la piel que en los vasos musculares. Esta diferencia depende, en parte, de la mayor sensibilidad de los vasos cutáneos a la estimulación simpática, pero también se debe a que el tono basal es más bajo en los vasos cutáneos que en los musculares. Por tanto, cuando no existen influencias neurales, los vasos de capacitancia cutáneos contienen más sangre que los musculares.

Los estímulos fisiológicos movilizan la sangre de los vasos de capacitancia. Por ejemplo, durante el ejercicio físico, la activación de las fibras nerviosas simpáticas contrae las venas periféricas y aumenta así la presión de llenado cardíaca. En la hipotensión arterial (como sucede en la hemorragia), los vasos de capacitancia se contraen, y corrigen de este modo la menor presión venosa central asociada con la pérdida de sangre.

Influencia nerviosa parasimpática

Las fibras eferentes de la división craneal del sistema nervioso parasimpático inervan los vasos de la cabeza y algunas vísceras, mientras que las fibras de la división sacra inervan los vasos genitales, vesicales y del intestino grueso. El músculo esquelético y la piel no tienen inervación parasimpática. Los efectos de las fibras colinérgicas sobre la resistencia vascular total son pequeños, porque sólo un pequeño porcentaje de los vasos de resistencia del cuerpo reciben fibras parasimpáticas.

La estimulación de las fibras parasimpáticas de las glándulas salivales induce una importante vasodilata-

APLICACIÓN CLÍNICA

En el shock hemorrágico, los vasos de resistencia se contraen y, de este modo, contribuyen a mantener la presión arterial normal. En la hipotensión arterial, la mayor contracción de las arteriolas también determina una pequeña movilización de la sangre de los tejidos por la retracción de los vasos postarteriolares cuando se reduce la presión intraluminal. Además, el líquido extravascular se moviliza por la mayor absorción de líquido hacia los capilares como respuesta a la menor presión hidrostática en los mismos (v. también el capítulo 19).

http://booksmedicos.org

ción. Un polipéptido vasodilatador, la bradicinina, que se forma a nivel local por acción de una enzima sobre una proteína plasmática sustrato en los linfáticos glandulares, es la responsable de esta vasodilatación. La bradicinina se forma en otras glándulas exocrinas, como las lagrimales y las sudoríparas. Su presencia en el sudor puede ser responsable, en parte, de la dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos.

Factores humorales

La adrenalina y la noradrenalina ejercen un potente efecto sobre los vasos sanguíneos periféricos. En el músculo esquelético, las concentraciones bajas de adrenalina dilatan los vasos de resistencia (efecto β-adrenérgico), pero las concentraciones elevadas inducen vasoconstricción (efecto α-adrenérgico). En todos los lechos vasculares, el principal efecto de la noradrenalina es la vasoconstricción. Cuando se estimula, la glándula suprarrenal, puede liberar adrenalina o noradrenalina hacia la circulación sistémica. Sin embargo, en condiciones fisiológicas el efecto de la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal es menos importante que la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas.

Reflejos vasculares

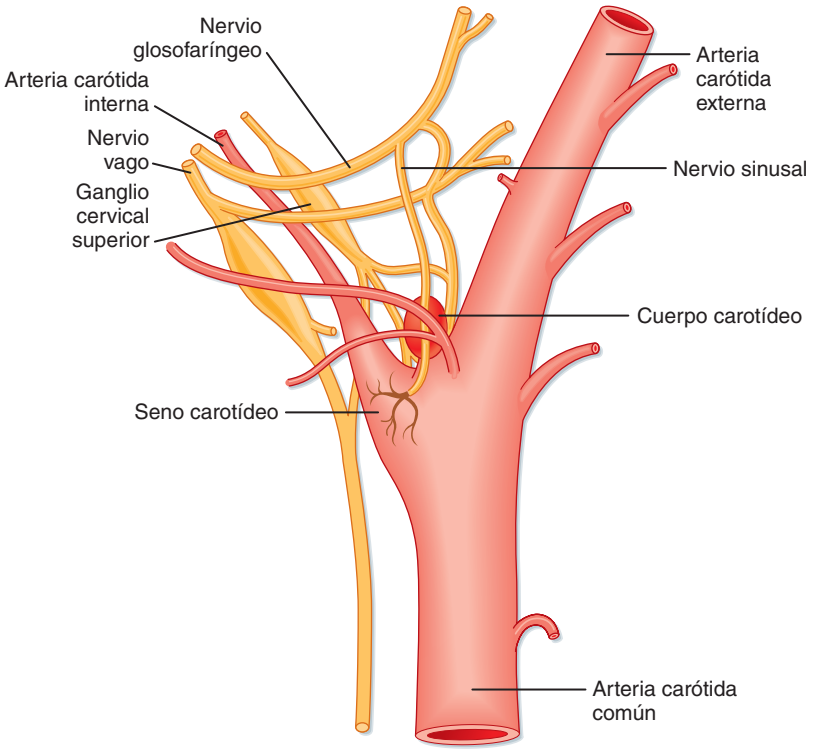
Algunas regiones del bulbo raquídeo que intervienen en los efectos simpáticos y vagales se encuentran sometidas a la influencia de impulsos neurales originados en barorreceptores, quimiorreceptores, hipotálamo, corteza cerebral y piel. Estas regiones bulbares también se afectan por cambios en las concentraciones de CO_2 y O_2 en la sangre.

Barorreceptores arteriales. Los barorreceptores (o presoceptores) son receptores de distensión localizados en los senos carotídeos y en el cayado aórtico (figs. 18-25 y 18-26). Los senos carotídeos son las regiones ligeramente ensanchadas situadas en el origen de las arterias carótidas internas. Los impulsos originados en el seno carotídeo circulan por el nervio del seno carotídeo (nervio de Hering) hacia el nervio glosofaríngeo (par craneal IX) y, a través de este último, al núcleo del tracto solitario (NTS) del bulbo. El NTS es el sitio de proyección central de los quimiorreceptores y los barorreceptores. La estimulación del NTS inhibe el flujo de salida nervioso simpático hacia los vasos periféricos (efecto depresor), mientras que las lesiones del NTS inducen vasoconstricción (efecto presor). Los impulsos originados en los barorreceptores del cayado aórtico llegan al NTS a través de las fibras aferentes de los nervios vagos.

Las terminaciones nerviosas barorreceptoras de las paredes del seno carotídeo y del cayado aórtico responden a la distensión vascular y a la deformación inducida por cambios en la presión arterial. La frecuencia de disparo de estos nervios aumenta cuando lo hace la presión arterial, y disminuye cuando la presión arterial se reduce. Un aumento de la frecuencia de los impulsos, como sucede cuando aumenta la presión arterial, inhibe las regiones vasoconstrictoras cerebrales y determina la vasodilatación periférica con reducción de la presión arterial. La bradicardia inducida mediante la activación de las ramas cardíacas de los nervios vagos contribuye a esta reducción de la presión arterial.

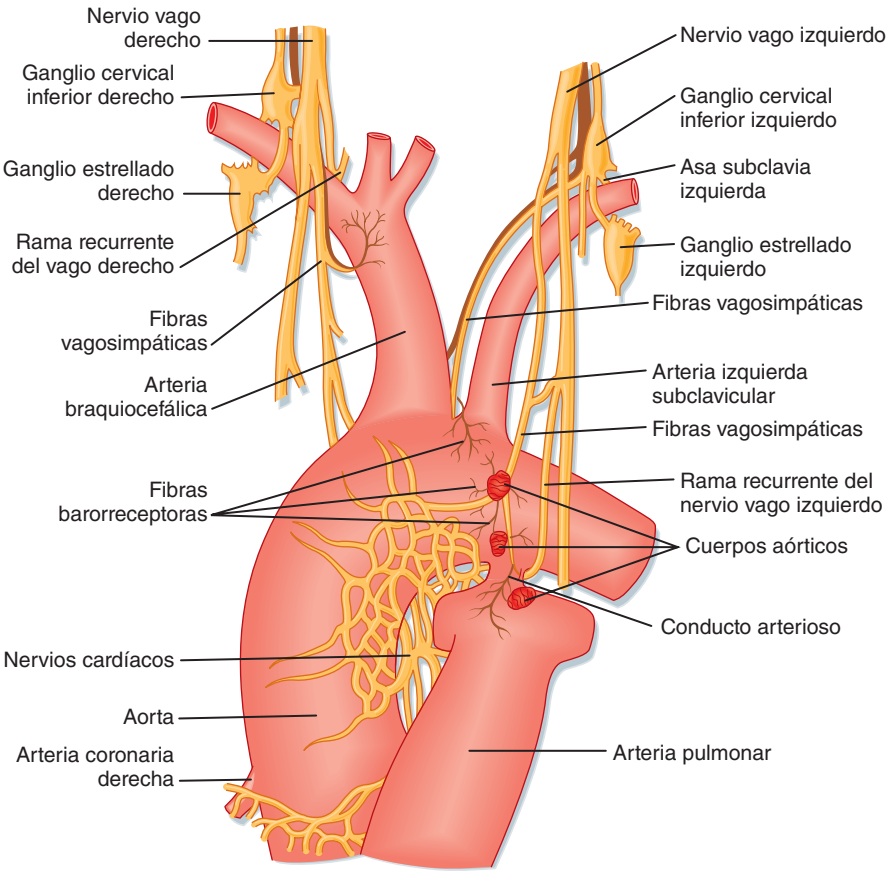
Los barorreceptores del seno carotídeo son más sensibles que los del cayado aórtico. Los cambios en la presión del seno carotídeo inducen cambios más importantes en la presión arterial sistémica y las resistencias periféricas que cambios equivalentes en la presión del cayado aórtico.

Los receptores de las paredes del seno carotídeo responden más a la presión pulsátil que a la constante. Esto se ilustra en la figura 18-27, que muestra que para valo-



● **Figura 18-25.** Representación esquemática del seno carotídeo y del cuerpo carotídeo, y su correspondiente inervación. (Reproducido de Adams WE: The Comparative Morphology of the Carotid Body and Carotid Sinus, Springfield, IL, Charles C Thomas, 1958.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

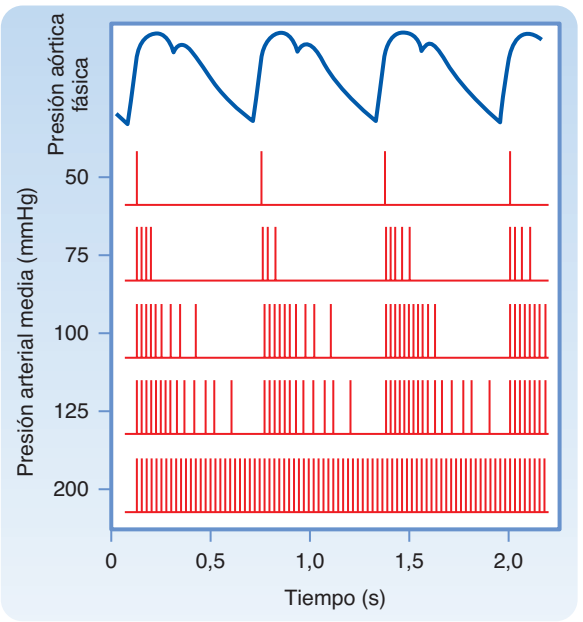


● **Figura 18-26.** Imagen anterior del cayado aórtico que muestra la inervación de los cuerpos aórticos y los barorreceptores. (Modificado de Nonidez JF: Anat Rec 69:299, 1937.)

res normales de la presión arterial media (100 mmHg), se inicia una oleada de impulsos en una sola fibra del nervio sinusal a principios de la sístole, por el aumento de la presión; sólo aparecen unos pocos picos a finales de la sístole o principios de la diástole. Cuando la presión arterial es baja, estos cambios fásicos resultan más evidentes incluso, pero se reduce la frecuencia global de descarga. El umbral de presión arterial para inducir impulsos en los nervios sinusales es de 50 mmHg, y la máxima frecuencia de disparo mantenida se alcanza con unos 200 mmHg. Como los barorreceptores se adaptan, la respuesta ante cualquier presión arterial media es mayor ante una presión diferencial elevada que ante una pequeña.

Los incrementos de la resistencia que se producen como respuesta a la presión reducida en el seno carotídeo varían de un lecho vascular periférico a otro. Estas variaciones permiten la redistribución del flujo. Los cambios de resistencia inducidos mediante la modificación de la presión en el seno carotídeo son máximos en los vasos femorales, menos en los vasos renales y mínimos en los vasos mesentéricos y celíacos.

Además, la sensibilidad del reflejo del seno carotídeo se puede modificar. La aplicación local de noradrenalina o la estimulación de las fibras nerviosas simpáticas que llegan a los senos carotídeos aumenta la sensibilidad de estos receptores de forma que un aumento determinado de la presión dentro del seno produce una respuesta depresora más intensa. La sensibilidad de los barorreceptores se reduce en la hipertensión, porque los senos carotídeos se vuelven más rígidos como respuesta a la presión intraarterial más elevada. En consecuencia, un aumento determinado de la presión en el seno carotídeo



● **Figura 18-27.** Relación de la presión de la sangre fásica en la aorta y el disparo de una sola fibra nerviosa aferente del seno carotídeo para distintos niveles de presión arterial media.

induce una reducción menos importante de la presión arterial sistémica que la observada con valores normales de presión arterial. Por tanto, el punto de ajuste de los barorreceptores se eleva en la hipertensión, de forma que aumenta el umbral y los receptores de presión son

http://booksmedicos.org

menos sensibles a los cambios en la presión transmural. Como cabría esperar, la desnervación del seno carotídeo puede producir una hipertensión temporal y, en ocasiones, prolongada.

Los barorreceptores arteriales desempeñan un papel fundamental en los ajustes a corto plazo de la presión arterial como respuesta a un cambio relativamente brusco del volumen de sangre, del gasto cardíaco o de la resistencia periférica (como sucede durante el ejercicio). Sin embargo, el control a largo plazo de la presión arterial (en días o semanas) se consigue por el equilibrio de líquidos en el individuo, es decir, por el equilibrio entre la entrada y la salida de líquidos. Con gran diferencia, el órgano más importante para el control del volumen de líquido corporal, y, por tanto, de la presión arterial, es el riñón (v. también el capítulo 34).

Barorreceptores cardiopulmonares. Los receptores cardiopulmonares se encuentran localizados en las aurículas, los ventrículos y los vasos pulmonares. Estos barorreceptores se inervan por nervios aferentes simpáticos y vagales. Los reflejos cardiopulmonares muestran actividad tónica, y pueden modificar la resistencia periférica como respuesta a cambios en las presiones intracardíacas, venosas o vasculares pulmonares.

En las aurículas, existen dos tipos de barorreceptores cardiopulmonares: los que se activan por la tensión generada durante la sístole auricular (receptores A) y los que se activan por la distensión auricular durante la diástole auricular (receptores B). La estimulación de estos receptores auriculares envía impulsos a través de las fibras vagales hacia el centro bulbar del vago. En consecuencia, la actividad simpática se reduce en el riñón y aumenta en el nódulo sinusal. Estos cambios en la actividad simpática aumentan el flujo sanguíneo renal, la diuresis y la frecuencia cardíaca.

La activación de los receptores cardiopulmonares también puede iniciar un reflejo que reduce la presión arterial mediante la inhibición del centro vasoconstrictor en el bulbo raquídeo cerebral. La estimulación de los receptores cardiopulmonares inhibe la liberación de angiotensina, aldosterona y vasopresina (hormona antidiurética). La interrupción de la vía refleja ejerce los efectos contrarios.

El papel que desempeña la activación de los barorreceptores sobre la regulación del volumen de sangre se pone de manifiesto en las respuestas del cuerpo ante una hemorragia. La reducción del volumen de sangre (hipovolemia) estimula la vasoconstricción simpática en el riñón y aumenta la secreción de renina, angiotensina, aldosterona y hormona antidiurética (v. también el capítulo 19). La vasoconstricción renal (sobre todo la de las arteriolas aferentes) reduce el filtrado glomerular y aumenta la liberación de renina en el riñón. La renina actúa sobre un sustrato plasmático para producir angiotensina-II, que libera aldosterona de la corteza suprarrenal. Este aumento de la liberación de hormona antidiurética reduce la excreción renal de agua, y la liberación de aldosterona reduce la excreción renal de cloruro sódico. Los riñones retienen sal y agua, y esto aumenta el volumen de sangre. La angiotensina-II (formada a partir de la angiotensina-I mediante la enzima convertidora de angiotensina) también incrementa el tono arteriolar sistémico.

Quimiorreceptores periféricos. Estos quimiorreceptores están constituidos por pequeños cuerpos ricamente vascularizados en la región del cayado aórtico (cuerpos aórticos, v. fig. 18-26) y mediales a los senos carotídeos (cuerpos carotídeos, v. fig. 18-25). Estos cuerpos vasculares son sensibles a los cambios de la P_{O_2}, P_{CO_2} y el pH de la sangre. Aunque regulan principalmente la respiración, también influyen sobre las regiones vasomotoras. Una reducción del P_{O_2} de la sangre arterial estimula los quimiorreceptores. La mayor actividad en las fibras nerviosas aferentes de los cuerpos carotídeos y aórticos estimula las regiones vasoconstrictoras y aumenta el tono de los vasos de resistencia y capacitancia.

Los quimiorreceptores se estimulan también por aumentos del P_{CO_2} de la sangre arterial y por la reducción del pH. Sin embargo, el efecto reflejo es pequeño en comparación con los efectos directos de la hipercapnia (aumento del P_{CO_2}) y la acidosis sobre las regiones vasomotoras bulbares. Cuando se produce una hipoxia y una hipercapnia de forma simultánea, los efectos sobre los quimiorreceptores son mayores que la suma de sus efectos cuando se producen por separado.

También existen quimiorreceptores en el corazón. Estos quimiorreceptores cardíacos se activan por la isquemia del músculo cardíaco, y transmiten el dolor precordial (angina de pecho) asociado con una irrigación miocárdica inadecuada.

Hipotálamo. La función óptima de los reflejos cardiovasculares requiere unas estructuras pontinas e hipotalámicas íntegras. Además, estas estructuras son responsables del control conductual y emocional del aparato cardiovascular (v. también el capítulo 11). La estimulación del hipotálamo anterior determina una reducción de la presión arterial con bradicardia, mientras que la estimulación de la región posterolateral del hipotálamo aumenta la presión arterial y la frecuencia cardíaca. En el hipotálamo también existe un centro regulador de la temperatura que afecta a los vasos sanguíneos de la piel. La estimulación mediante la aplicación de frío a la piel o el enfriamiento de la sangre que perfunde el hipotálamo determina la constricción de los vasos cutáneos y la conservación del calor, mientras que los estímulos calientes sobre la piel determinan vasodilatación y aumento de la pérdida de calor.

Cerebro. La corteza cerebral también afecta a la distribución del flujo de sangre por el organismo. La estimulación de las áreas premotoras y motoras también afecta a la presión arterial; en general, se produce una respuesta presora. Sin embargo, la vasodilatación y la respuesta presora pueden inducirse como respuesta a un estímulo

APLICACIÓN CLÍNICA

En algunos individuos, el seno carotídeo resulta anormalmente sensible a la presión externa. Por esto, unos collares demasiado apretados u otras formas de presión externa en la región del seno carotídeo pueden provocar una hipotensión importante con vahídos. Esta hipersensibilidad se conoce como síndrome del seno carotídeo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

emocional, como sucede cuando se produce un enrojecimiento o un desmayo.

Piel y vísceras. Los estímulos dolorosos pueden inducir respuestas presoras o depresoras, según la magnitud y la localización del estímulo. La distensión de las vísceras suelen inducir una respuesta depresora, mientras que los estímulos dolorosos sobre la superficie corporal suelen inducir una respuesta presora.

Reflejos pulmonares. La insuflación de los pulmones inicia un reflejo que induce vasodilatación sistémica y una reducción de la presión arterial. Por el contrario, el colapso pulmonar induce una vasoconstricción sistémica. Las fibras aferentes que median este reflejo se localizan en los nervios vagos y, posiblemente, también en los nervios simpáticos. La estimulación de estas fibras mediante la distensión de los pulmones inhibe las áreas vasomotoras. La magnitud de la respuesta depresora ante la insuflación pulmonar se relaciona de forma directa con el grado de insuflación y con el nivel existente de tono vasoconstrictor (v. también el capítulo 22).

Quimiorreceptores centrales. Los incrementos de la P_{CO_2} estimulan las regiones quimiosensibles del bulbo (los quimiorreceptores centrales) e inducen una vasoconstricción con aumento de las resistencias periféricas. Una reducción de la P_{CO_2} por debajo de los niveles normales (como respuesta a la hiperventilación) reduce la actividad tónica de estas regiones bulbares y, de este modo, disminuye las resistencias periféricas. Las regiones quimiosensibles también resultan afectadas por cambios en el pH. La reducción del pH de la sangre estimula estas áreas centrales, y el aumento del mismo las inhibe. Estos efectos de los cambios de la P_{CO_2} y el pH de la sangre pueden realizarse a través de cambios en el pH del líquido cefalorraquídeo, y también en el centro respiratorio.

La P_{O_2} tiene poco efecto directo sobre la región vasomotora bulbar. El efecto fundamental de la hipoxia está mediado por reflejos que se transmiten a través de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos. Una reducción moderada de la P_{O_2} estimula la región vasomotora, pero una reducción intensa deprime la actividad vasomotora, del mismo modo que otras áreas del encéfalo se deprimen por una tensión de O_2 muy baja.

Equilibrio entre los factores intrínsecos y extrínsecos en la regulación del flujo de sangre periférico

El control doble de los vasos periféricos mediante mecanismos intrínsecos y extrínsecos induce una serie de importantes ajustes vasculares. Estos mecanismos reguladores permiten que el organismo dirija el flujo de sangre hacia las regiones en las que se necesita más, y lo aleje de zonas con menos necesidades. En algunos tejidos, los efectos de los mecanismos intrínsecos y extrínsecos son fijos, mientras que en otros esta relación es modificable y depende del estado de actividad del tejido.

En el encéfalo y el corazón, que son estructuras vitales con una tolerancia limitada a la reducción de la irrigación, predominan los mecanismos de regulación del flujo intrínsecos. Por ejemplo, una descarga masiva de la región vasoconstrictora a través de los nervios simpáticos, como puede observarse en una hemorragia aguda grave, tiene efectos despreciables sobre los vasos de resistencia cardíacos y cerebrales, mientras que los vasos cutáneos, renales y esplácnicos sufren una constricción intensa (v. capítulo 19).

En la piel, predomina el control vascular extrínseco. Los vasos cutáneos no sólo participan de forma notable en la descarga vasoconstrictora general sino que también responden de forma selectiva a través de las vías hipotalámicas para compensar la pérdida de calor y para la función de conservación del calor necesaria para la regulación de la temperatura corporal. Sin embargo, el control intrínseco puede estimularse por cambios de la temperatura local que modifican o superan las influencias centrales sobre los vasos de resistencia y capacitancia (v. también el capítulo 17).

En el músculo esquelético, interactúan los mecanismos intrínsecos y extrínsecos. En el músculo esquelético en reposo predomina el control neural (tono constrictor), lo que puede demostrarse por el gran aumento del flujo de sangre que se produce de forma inmediata tras cortar los nervios simpáticos que van hacia el tejido. Cuando se empieza a realizar un ejercicio, el mecanismo intrínseco regulador del flujo asume el control, y la vasodilatación se produce en los músculos activos por el aumento de metabolitos a nivel local. La vasoconstricción se produce en los tejidos inactivos como consecuencia de la descarga simpática generalizada. Sin embargo, los impulsos constrictores que llegan a los vasos de resistencia de los músculos activos se ven superados por los efectos metabólicos locales. La operación de este mecanismo de control doble permite aumentar el flujo donde se necesita, y alejarlo de las zonas relativamente inactivas (v. también el capítulo 17). Se pueden conseguir efectos similares como respuesta a un aumento de la P_{CO_2}. En condiciones normales, la hiperventilación asociada con el ejercicio mantiene la P_{CO_2} en valores normales. Sin embargo, si se produce un incremento de la P_{CO_2}, se produciría una vasoconstricción generalizada, porque el CO_2 estimula la región vasoconstrictora bulbar. En los músculos activos, en los que la $[CO_2]$ sería máxima, el músculo liso de las arteriolas se relajaría como respuesta a la P_{CO_2} local. Los factores que afectan o se afectan por la región vasomotora se resumen en la figura 18-28.

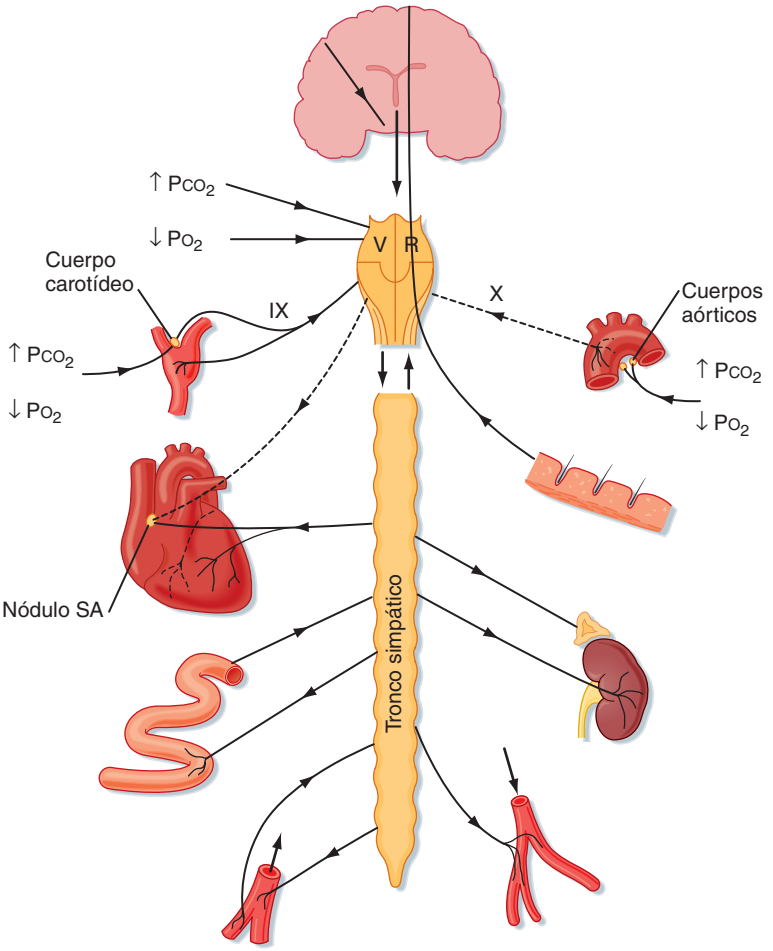
APLICACIÓN CLÍNICA

La isquemia cerebral, que puede producirse por el exceso de presión causado por un tumor intracraneal en expansión, determina un aumento notable de la vasoconstricción periférica. La estimulación posiblemente se debe a la acumulación local de CO_2 con reducción del O_2 y también a la excitación de los barorreceptores intracraneales. Cuando se produce una isquemia grave prolongada, se acaba produciendo una depresión central, y la presión arterial disminuye.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. La función cardíaca está regulada por una serie de mecanismos intrínsecos y extrínsecos. Los mecanismos intrínsecos principales que regulan la contracción miocárdica son el mecanismo de Frank-Starling y la regulación inducida por la frecuencia.

http://booksmedicos.org



● **Figura 18-28.** Diagrama esquemático que muestra los impulsos aferentes y eferentes en la región vasomotora (VR). IX: nervio glosofaríngeo; X: nervio vago.

2. La frecuencia cardíaca está regulada principalmente por el sistema nervioso autónomo. La actividad nerviosa simpática aumenta la frecuencia cardíaca, mientras que la actividad parasimpática (vagal) la reduce. Cuando se activan ambos sistemas, suelen dominar los efectos vagales. El sistema nervioso autónomo regula el rendimiento miocárdico principalmente modificando la conductancia al calcio de la membrana celular a través de la adenilato ciclasa.
3. Los siguientes reflejos regulan la frecuencia cardíaca: el barorreceptor, el quimiorreceptor, la insuflación pulmonar, el receptor auricular (Bainbridge) y el reflejo del receptor ventricular.
4. Algunas hormonas, como la adrenalina, los esteroides adrenocorticales, las hormonas tiroideas, la insulina, el glucagón y las hormonas de la adenohipófisis, regulan el rendimiento del miocardio. Los cambios en las concentraciones arteriales del O_2, el CO_2 y los H^+ alteran de forma directa la función cardíaca, y también de forma indirecta a través de los quimiorreceptores.
5. Las arteriolas (vasos de resistencia) regulan principalmente el flujo de sangre a través de los capilares distales. El músculo liso, que constituye gran parte de la pared de las arteriolas, se contrae y relaja como respuesta a estímulos neurales y humorales. La regulación neural del flujo de sangre se consigue de forma casi completa mediante el sistema nervioso simpático. Los nervios simpáticos que van hacia los vasos muestran una actividad tónica; la inhibición del centro vasoconstrictor bulbar reduce la resistencia vascular periférica. La estimulación de los nervios simpáticos contrae los vasos de resistencia y capacitancia (venas). Las fibras parasimpáticas inervan la cabeza, las vísceras y los genitales; no inervan el músculo ni la piel.
6. La autorregulación del flujo se produce en la mayoría de los tejidos. Este proceso se caracteriza por un flujo de sangre constante en presencia de cambios en la presión de perfusión. La autorregulación está mediada por un mecanismo miogénico, mientras que el aumento de la presión transmural induce una contracción del músculo liso vascular, y una reducción de la misma induce la relajación.
7. El sorprendente paralelismo entre el flujo de sangre en los tejidos y el consumo de oxígeno en los mismos indica que el flujo de sangre se regula en gran medida por mecanismo metabólico. Una reducción del cociente entre el aporte y las demandas de oxígeno en un tejido determina la liberación de metabolitos vasodilatadores, que dilatan las arteriolas y aumentan, de este modo, el aporte de oxígeno.
8. Los barorreceptores de las arterias carótidas internas y de la aorta muestran actividad tónica y regulan

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la presión arterial en cada momento. Un aumento de la presión arterial distiende los receptores para que inicien un reflejo que inhibe el centro vasoconstrictor bulbar e induce vasodilatación. Por el contrario, la reducción de la presión arterial desinhibe este centro vasoconstrictor e induce vasoconstricción. Los barorreceptores de las arterias carótidas internas predominan sobre los aórticos, y responden de forma más enérgica ante cambios en la presión (distensión) que ante cambios en la presión no pulsátil (elevada o reducida).

9. Los quimiorreceptores periféricos (cuerpos carotídeos y aórticos) y los quimiorreceptores centrales del bulbo raquídeo se estimulan por una reducción de la P_{O_2} de la sangre y el aumento de la P_{CO_2}. La estimulación de estos quimiorreceptores aumenta la frecuencia y profundidad de la respiración, pero también induce una vasoconstricción periférica. Los barorreceptores cardiopulmonares se encuentran también en las cámaras cardíacas y en los vasos pulmonares de gran calibre. Influyen menos sobre la presión, pero participan en la regulación del volumen de sangre.
10. La resistencia periférica y la presión arterial resultan afectadas por estímulos generados en la piel, las vísceras, los pulmones y el encéfalo. La combinación de los efectos de los factores neurales y metabólicos locales distribuye la sangre hacia los tejidos activos, alejándola de los inactivos. En las estructuras vitales, como el corazón y el encéfalo, y en el músculo esquelético que se contrae, predominan los factores metabólicos.

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 19

Control integrado del aparato cardiovascular

REGULACIÓN DEL GASTO CARDÍACO Y LA PRESIÓN ARTERIAL

Cuatro factores controlan el gasto cardíaco: la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica, la precarga y la poscarga (fig. 19-1). La frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica son factores puramente cardíacos, aunque se controlan mediante varios mecanismos neurales y humorales. La precarga y la poscarga son factores mutuamente dependientes de la función del corazón y de los vasos, y son importantes determinantes del gasto cardíaco. La precarga y la poscarga están determinadas, a su vez, por el gasto cardíaco y por algunas características vasculares. La precarga y la poscarga se denominan factores de acoplamiento porque permiten el acoplamiento funcional entre el corazón y los vasos. Para comprender la regulación del gasto cardíaco, se debe comprender la naturaleza del acoplamiento entre el corazón y el sistema vascular.

En este capítulo se emplean dos tipos de gráficos para valorar las interacciones entre los componentes cardíaco y vascular del aparato circulatorio. La primera curva se denomina **curva de la función cardíaca**, y es una expresión de la bien conocida **ley de Frank-Starling**, que ilustra la dependencia del gasto cardíaco de la precarga (es decir, la presión venosa central o auricular derecha). La curva de la función cardíaca es una característica del propio corazón, y se suele analizar en corazones totalmente separados del resto de la circulación. Este tipo de curva se ha comentado ya en detalle en los capítulos 16 y 17, y se empleará más adelante en este capítulo junto con la otra curva característica para el análisis de las interacciones entre el corazón y los vasos.

La segunda curva, denominada **curva de la función vascular**, define la dependencia de la presión venosa central del gasto cardíaco. Esta relación depende sólo de determinadas características del sistema vascular, en particular, de la resistencia periférica, la distensibilidad arterial y venosa y el volumen de sangre. La curva de la función vascular es totalmente independiente de las características del corazón. Dada esta independencia, se puede calcular a nivel experimental aunque una bomba mecánica sustituya al corazón.

CURVA DE LA FUNCIÓN VASCULAR

La curva de la función vascular define los cambios en la presión venosa central inducidos por cambios en el gasto cardíaco. En esta curva, la presión venosa central es la variable dependiente (o respuesta) y el gasto cardíaco, la independiente (o estímulo). Estas variables son las contrarias a las de la curva de la función cardíaca, en la que la presión venosa central (o precarga) es la variable independiente y el gasto cardíaco, la dependiente.

El modelo de la circulación simplificado que se muestra en la figura 19-2 ayuda a explicar cómo el gasto cardíaco determina el nivel de la presión venosa central. En este modelo, todos los componentes fundamentales del aparato cardiovascular se han agrupado en cuatro elementos básicos. Los lados derecho e izquierdo del corazón, además del lecho vascular pulmonar, forman un **oxigenador-bomba**, similar a la máquina de corazón-pulmón artificial empleada para la perfusión del organismo en la cirugía a corazón abierto. La microcirculación de alta resistencia se denomina **resistencia periférica**. Por último, la distensibilidad del sistema se subdivide en **distensibilidad arterial** ($\mathbf{C_a}$) y **distensibilidad venosa** ($\mathbf{C_v}$). Como se ha definido en el capítulo 17, la distensibilidad de un vaso (C) es el cambio de volumen (ΔV) que este vaso es capaz de aceptar por unidad de cambio en la presión transmural (ΔP); es decir:

● **Ecuación 19-1**

$$C = \Delta V/\Delta P$$

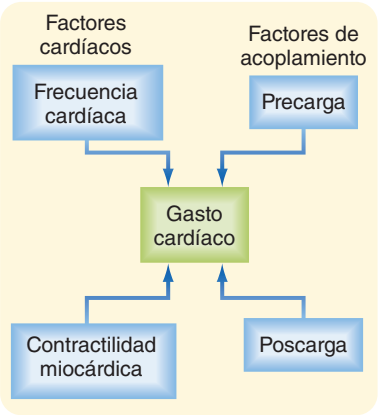
La distensibilidad venosa es unas 20 veces superior a la arterial. En nuestro ejemplo, el cociente entre C_v y C_a se ha considerado 19:1 para simplificar el cálculo*.

Para demostrar cómo un cambio en el gasto produce un cambio inverso en la presión venosa central, nuestro modelo hipotético tendrá algunas características parecidas a las de un adulto medio (fig. 19-2, *A*). El flujo (Q_h) generado por el corazón (es decir, el gasto cardíaco) será de 5 l/min; la presión arterial media, P_a, será de 102 mmHg; y la presión venosa central, P_v, será de 2 mmHg. La resistencia periférica, R, es el cociente entre la diferencia de presión arteriovenosa ($P_a - P_v$) y el flujo (Q_r) a través de los vasos de resistencia; este cociente equivale a 20 mmHg/l/m.

Una diferencia de presión arteriovenosa de 100 mmHg resulta suficiente para formar un flujo (Q_r) de 5 l/min a través de unas resistencias periféricas de 20 mmHg/l/min (fig. 19-2, *A*). En condiciones de equilibrio, este flujo

*Por tanto, si fuera necesario añadir × ml de sangre al sistema arterial para producir un incremento de 1 mmHg en la presión arterial, sería necesario añadir 19× ml de sangre al sistema venoso para elevar en la misma medida la presión venosa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 19-1. Los cuatro factores que determinan el gasto cardíaco.

(Q_r) es idéntico al que bombea el corazón (Q_h). El volumen de sangre en las arterias (V_a) y las venas (V_v) permanece constante de un latido a otro, porque el volumen de sangre que se transmite a las arterias desde las venas por el corazón es igual que el volumen de sangre que pasa desde las arterias a las venas a través de los vasos de resistencia.

Efectos de la parada cardíaca sobre la presión venosa y arterial

La figura 19-2, *B*, muestra la circulación en los primeros momentos de un episodio de parada cardíaca: es decir, cuando $Q_h = 0$. En el instante inmediato tras la parada del corazón, el volumen de sangre en las arterias (V_a) y las venas (V_v) no ha tenido tiempo de sufrir cambios apreciables. Como las presiones arterial y venosa dependen de V_a y V_v, respectivamente, estas presiones son idénticas a las presiones correspondientes de la figura 19-2, *A* (p. ej., $P_a = 102$ y $P_v = 2$). Este gradiente de presión arteriovenosa de 100 mmHg fuerza el flujo (Q_r) de 5 l/m a través de una resistencia periférica de 20 mmHg/l/m. Por tanto, aunque el gasto cardíaco (Q_h) equivale en ese momento a 0 l/m, el flujo a través de la microcirculación será de 5 l/m porque la energía potencial almacenada en las arterias por la acción de bombeo previa del corazón hace que la sangre pase de las arterias a las venas. Esta transferencia se produce inicialmente a la frecuencia control, aunque el corazón no sea capaz ya de transferir la sangre de las venas a las arterias.

Si el corazón sigue parado, el flujo de sangre a través de los vasos de resistencia hace que el volumen de sangre dentro de las arterias disminuya de forma progresiva, y que el volumen en las venas aumente a la misma velocidad absoluta. Como las arterias y las venas son estructuras elásticas, la presión arterial disminuirá de forma gradual y la presión venosa aumentará. Este proceso seguirá hasta que las presiones arterial y venosa se igualen (fig. 19-2, *C*). Cuando se llega a este estado, el flujo de las arterias a las venas (Q_r) a través de los vasos de resistencia será 0, igual que Q_h.

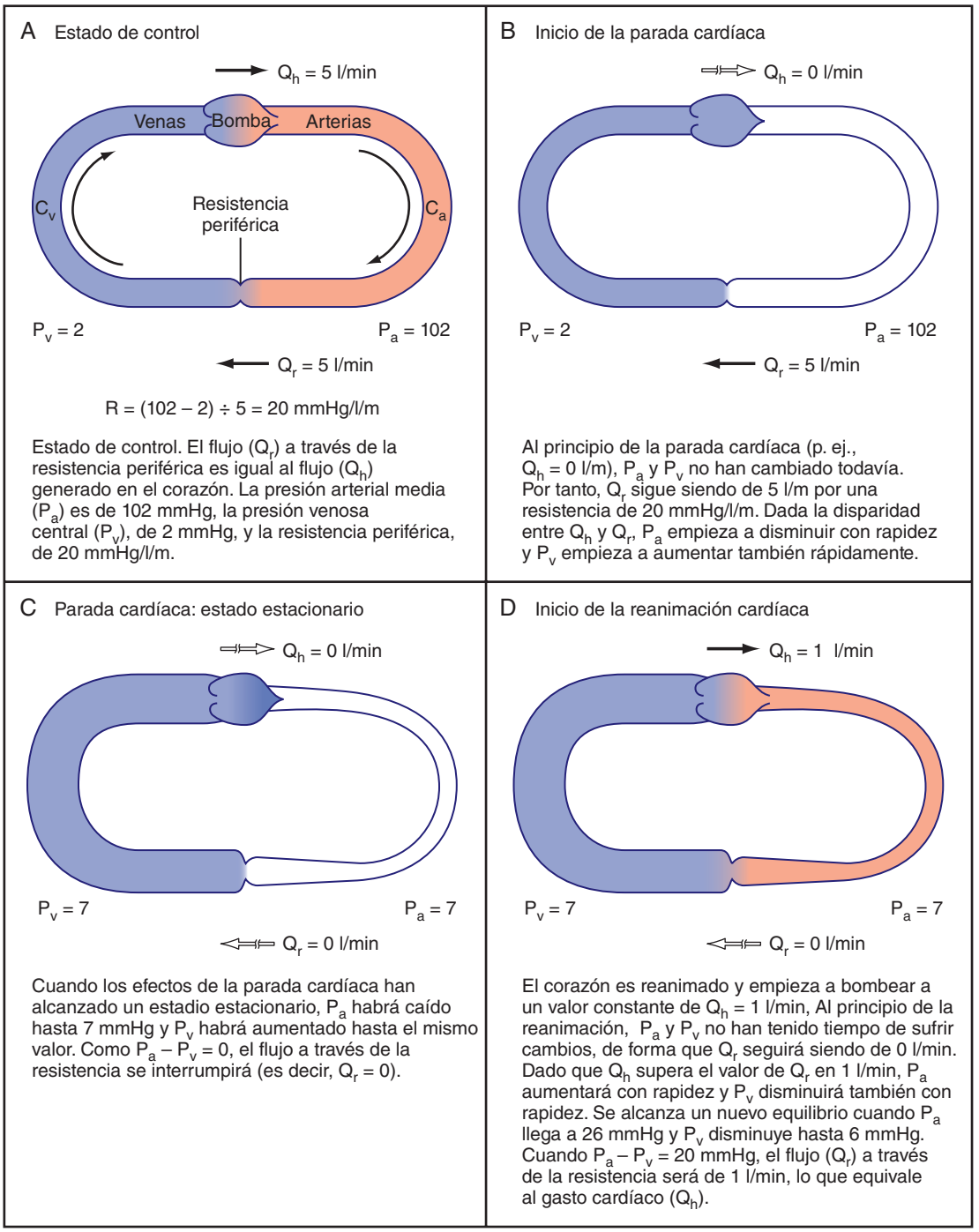
Cuando los efectos de esta parada cardíaca llegan a esta situación de equilibrio (fig. 19-2, *C*), la presión que se alcanza en las arterias y las venas dependerá de la distensibilidad relativa de estos vasos. Si la distensibilidad arterial (C_a) y venosa (C_v) son iguales, la reducción de P_a equivaldría al aumento de P_v, porque la reducción del volumen arterial sería equivalente al aumento del venoso (principio de conservación de las masas). Tanto P_a como P_v alcanzarían el promedio de sus valores combinados en la figura 19-2, *A,* es decir $P_a = P_v = (102 + 2)/2 = 52$ mmHg. Sin embargo, en los sujetos vivos C_a y C_v no son iguales. Las venas son mucho más distensibles que las arterias y el cociente de distensibilidad (C_v/C_a) es aproximadamente de 19, dato que se ha considerado en este modelo. Cuando los efectos de la parada cardíaca llegan al equilibrio en un sujeto intacto, la presión en las arterias y venas es muy inferior al valor medio de 52 mmHg que se produce cuando C_a y C_v coinciden. Por tanto, el paso de sangre desde las arterias a la venas en situación de equilibrio induce una reducción de la presión arterial 19 veces superior al aumento concomitante de la presión venosa. Como se muestra en la figura 19-2, *C,* P_v aumentaría 5 mmHg (a 7 mmHg), mientras que P_a disminuiría $19 \times 5 = 95$ mmHg (hasta 7 mmHg). Esta presión de equilibrio, que prevalece en ausencia de flujo, se denomina **presión circulatoria media** o **presión estática**. La presión en el sistema estático refleja el volumen total de sangre en el sistema y la distensibilidad global del mismo.

El ejemplo de la parada cardíaca ayuda a comprender la curva de función vascular. Ahora se puede revisar esta curva de función vascular (fig. 19-3). La variable independiente (representada en el eje de las X) es el gasto cardíaco, y la dependiente (representada en el eje de las Y), es la presión venosa central. El ejemplo de la figura 19-2 permite obtener dos puntos importantes de esta curva. Un punto (A en la fig. 19-3) representa el estado control, es decir cuando el gasto cardíaco es de 5 l/m, la P_v es de 2 mmHg (como se muestra en la fig. 19-2, *A*). Después, cuando se detiene el corazón (gasto cardíaco = 0), la P_v llega a ser de 7 mmHg en el equilibrio (fig. 19-2, *C*); esta presión es la presión circulatoria media (P_{cm} en la fig. 19-3).

La relación inversa entre P_v y el gasto cardíaco sencillamente indica que cuando el gasto cardíaco disminuye de forma súbita, la velocidad a la cual fluye la sangre de las arterias a las venas a través de los capilares es temporalmente superior a la velocidad a la cual el corazón la bombea desde las venas hacia las arterias. Durante este período transitorio, se transfiere un volumen neto de sangre de las arterias a las venas, de forma que P_a disminuye y P_v aumenta.

Procedamos ahora a incrementar de forma súbita el gasto cardíaco. Este ejemplo ilustrará el cálculo de un tercer punto (B en la fig. 19-3) de la curva de la función vascular. Consideremos un corazón parado que empieza de nuevo a bombear de forma súbita y manda sangre desde las venas a las arterias a una velocidad de 1 l/m (fig. 19-2, *D*). Cuando el corazón comienza a latir, el gradiente de presión arteriovenosa será 0 y no se producirá el paso de sangre de las arterias a las venas a través de los capilares. Por tanto, cuando se reinician los latidos, la sangre se vaciará de las venas a una velocidad de 1 l/m, y se repondrá el volumen de sangre arterial a partir del venoso a la misma velocidad absoluta. Por tanto, P_v empezará a disminuir y P_a a aumentar. Dada la diferencia en la distensibilidad arterial y venosa, el aumento de P_a será 19 veces más rápido que la reducción de P_v.

http://booksmedicos.org



● **Figura 19-2.** **A-D**, Modelo simplificado del aparato cardiovascular que incluye una bomba, la distensibilidad arterial (C_a), la resistencia periférica y la distensibilidad venosa (C_v).

El gradiente de presión arteriovenosa resultante determinará el flujo de sangre a través de los vasos de resistencia periféricos. Si el corazón mantiene un gasto cardíaco de 1 l/min, P_a seguirá aumentando y P_v disminuyendo, hasta que se llegue a un gradiente de presión de 20 mmHg. Este gradiente empuja un flujo de 1 l/min por una resistencia de 20 mmHg/l/m. Este gradiente se alcanzará con un aumento de 19 mmHg (hasta 26 mmHg) en la P_a y una reducción de 1 mmHg (hasta 6 mmHg) en P_v. Estos valores de equilibrio de P_v = 6 mmHg para un gasto cardíaco de 1 l/min también aparecen en la curva de función vascular de la figura 19-3 (punto B). La reducción de 1 mmHg en la P_v refleja una transferencia neta de sangre desde la vertiente venosa del circuito a la arterial.

La reducción de P_v que se puede inducir con un aumento súbito del gasto cardíaco es limitada. En algún valor crítico máximo del gasto cardíaco, se transferirá suficiente volumen de líquido de la vertiente venosa del circuito a la arterial para que P_v disminuya por debajo de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la presión ambiental. En un sistema con vasos muy distensibles, como el venoso, los vasos se colapsarán ante la mayor presión externa (v. capítulo 17). Este colapso venoso dificulta el retorno venoso al corazón y limita el valor máximo de gasto cardíaco a 7 l/m en este ejemplo (fig. 19-3), independientemente de la capacidad de la bomba.

Factores que influyen en la curva de la función vascular

Dependencia del gasto cardíaco de la presión venosa

Las observaciones clínicas y experimentales han demostrado que los cambios en el gasto cardíaco inducen en realidad las alteraciones en P_a y P_v que se han predicho en el modelo simplificado.

Volumen sanguíneo

La curva de la función vascular resulta afectada por variaciones en el volumen total de sangre. Durante una parada circulatoria (gasto cardíaco = 0), la presión circulatoria media depende exclusivamente de la distensibilidad vascular total y del volumen de sangre. Para una distensibilidad vascular determinada, la presión circulatoria media aumenta cuando el volumen de sangre se expande (**hipervolemia**), y disminuye cuando el volumen de sangre se reduce (**hipovolemia**). Esta relación se ilustra por el cruce con el eje Y en la figura 19-4, en el que la presión circulatoria media es 5 mmHg tras una hemorragia, y de 9 mmHg tras la transfusión, valores que contrastan con los 7 mmHg cuando el volumen de sangre es normal (**normovolemia** o **euvolemia**).

En la figura 19-4 se puede apreciar también que el gasto cardíaco cuando $P_v = 0$ varía de forma directa con el volumen de sangre. Por tanto, el valor máximo del gasto cardíaco se va haciendo progresivamente más limitado conforme se reduce el volumen total de sangre. Sin embargo, la presión venosa central con la cual las venas se colapsan (que se ilustra por el brusco cambio de la pendiente en la curva de la función vascular) no se modifica de forma significativa con los cambios del volumen sanguíneo. Esta presión depende sólo de la presión ambiental que rodea a las venas centrales. Esta presión ambiental se corresponde con la presión pleural en el tórax (v. capítulo 21).

Tono venomotor

Los efectos de los cambios en el tono venomotor de la curva de función vascular se parecen mucho a los cambios en el volumen de sangre. Por ejemplo, en la figura 19-4 la curva de transfusión podría corresponder también con un aumento del tono venomotor, mientras que la curva de hemorragia se corresponde con una reducción del mismo. Durante la parada circulatoria, para un volumen de sangre determinado, la presión dentro del sistema vascular aumentará cuando aumente la tensión que el músculo liso ejerce sobre la pared vascular (estos cambios contráctiles en el músculo liso arteriolar y venoso están bajo control nervioso y humoral). El porcentaje de volumen de sangre que se encuentra dentro de las arterias es muy pequeño, mientras que el localizado dentro de las venas es grande (v. tabla 15-1). Por tanto, los cambios en la resistencia periférica (tono arteriolar) no afectan de forma significativa a la presión circulatoria media, mientras que los cambios del tono venoso pueden modificar de forma importante este valor. Por tanto, la presión circulatoria media aumenta al hacerlo el tono venomotor, y se reduce al disminuir éste.

APLICACIÓN CLÍNICA

El gasto cardíaco puede disminuir de forma brusca cuando una arteria coronaria principal se ocluye de forma súbita en una persona. La **insuficiencia cardíaca aguda** que se produce como consecuencia del **infarto agudo de miocardio** (muerte del tejido miocárdico) suele asociarse con una reducción de la presión arterial y un incremento de la presión venosa central.

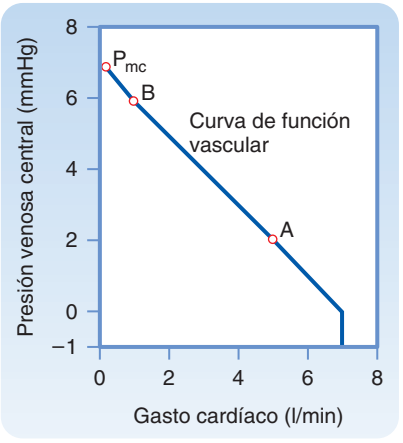


Figura 19-3. Cambios en la presión venosa central producidos por cambios en el gasto cardíaco. La presión circulatoria media (o presión estática), P_{mc}, es la presión de equilibrio por todo el aparato cardiovascular cuando el gasto cardíaco es 0. Los puntos B y A representan los valores de presión venosa para un gasto cardíaco de 1 y 5 l/min, respectivamente.

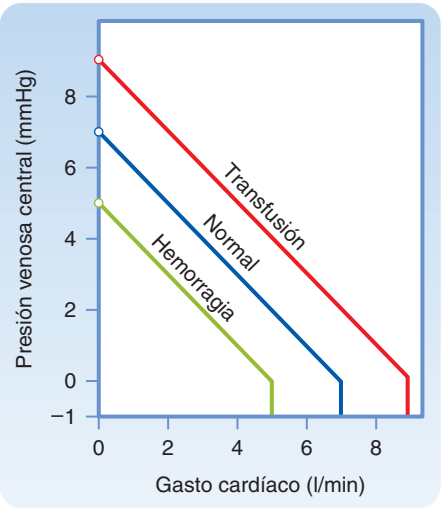


Figura 19-4. Efectos del aumento (curva de transfusión) y de la reducción del volumen sanguíneo (curva de la hemorragia) sobre la curva de función vascular. Se pueden conseguir desplazamientos similares de la función vascular mediante aumentos y reducciones, respectivamente, del tono venomotor.

http://booksmedicos.org

Experimentalmente, la presión circulatoria media conseguida un minuto después de una parada circulatoria súbita es notablemente superior a 7 mmHg, incluso cuando el volumen de sangre es normal. Este elevado nivel de presión se atribuye a la venoconstricción generalizada, que se debe a la isquemia cerebral, activación de los quimiorreceptores y menor excitación de los barorreceptores. Si fracasa la reanimación, esta respuesta refleja desaparece cuando cesa la actividad nerviosa central, y la presión circulatoria media suele disminuir hasta valores próximos a 7 mmHg.

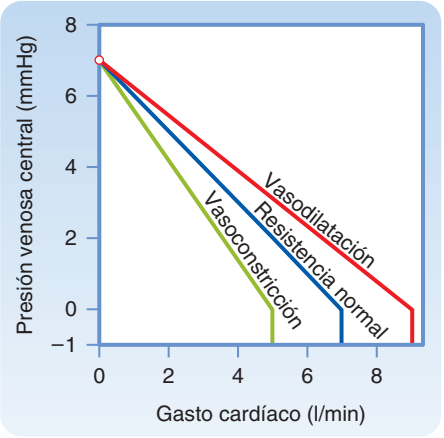
Reservorios de sangre

La venoconstricción es notablemente más intensa en unas regiones del organismo que en otras. En efecto, los lechos vasculares que sufren una venoconstricción importante se comportan como reservorios de sangre. El lecho vascular cutáneo es uno de los principales reservorios de sangre en los seres humanos. La pérdida de sangre induce una potente venoconstricción subcutánea, que explica el clásico aspecto pálido de la piel como respuesta a una hemorragia. El alejamiento de la sangre de la piel libera varios cientos de mililitros de sangre que puede circular por regiones corporales de mayor importancia. Los lechos vasculares hepático, pulmonar y esplénico también son importantes reservorios de sangre. Sin embargo, en las personas los cambios de volumen en el bazo son notablemente menos importantes (v. también Ejercicio y hemorragia).

Resistencia periférica

Los cambios de la curva de la función vascular inducidos por alteraciones en el tono arteriolar se muestran en la figura 19-5. La cantidad de sangre en las arteriolas es pequeña, de forma que sólo contienen el 3% del volumen de sangre total (v. capítulo 15). Los cambios en la situación contráctil de las arteriolas no modifican de forma significativa la presión circulatoria media. Por tanto, las curvas de la función vascular que representan distintas resistencias periféricas convergen en un punto común en las abscisas.

La P_v varía de forma inversa según la **resistencia periférica total** (**RPT**) siempre que todos los demás factores sean constantes. Desde una perspectiva fisiológica, la relación entre P_v y la RPT se puede explicar de la siguiente forma. Si se mantiene constante el gasto cardíaco, un aumento súbito de la RPT condiciona que un volumen de sangre progresivamente mayor se retenga en el sistema arterial. El volumen de sangre en el sistema arterial seguirá aumentando hasta que P_a alcanza valores suficientes para empujar un flujo de sangre igual que el gasto cardíaco por los vasos de resistencia. Si no se produjeran cambios en el volumen total de sangre, este aumento del volumen arterial se asociaría con una reducción equivalente del volumen venoso. Por tanto, el aumento de la RPT reduce la P_v de forma proporcional. Esta relación entre RPT y P_v, junto con la incapacidad de la resistencia periférica de influir sobre la presión circulatoria media, explica la rotación horaria de las curvas de función vascular como respuesta al aumento de la constricción arteriolar (v. fig. 19-5). Del mismo modo, la vasodilatación arteriolar induce una rotación en sentido antihorario en el punto de intersección del mismo eje vertical. Se puede conseguir un nivel máximo de gasto cardíaco más alto cuando las arteriolas se dilatan que cuando se contraen (v. fig. 19-5).



● **Figura 19-5.** Efectos de la dilatación y la constricción arteriolares sobre la curva de la función vascular.

Interrelaciones entre gasto cardíaco y retorno venoso

El gasto cardíaco y el retorno venoso están estrechamente relacionados. Salvo por pequeñas diferencias transitorias, el corazón no puede bombear más sangre de la que se reparte en el sistema venoso. Del mismo modo, y dado que el sistema circulatorio es un circuito cerrado, el retorno venoso al corazón debe ser igual que el gasto cardíaco en cualquier intervalo de tiempo. El flujo por todo el circuito cerrado depende de la capacidad de la bomba, de las características del circuito y del volumen total de líquido dentro del sistema.

Por tanto, el gasto cardíaco y el retorno venoso son dos términos para describir el flujo alrededor de este circuito cerrado. El gasto cardíaco es el volumen de sangre bombeado por el corazón en cada unidad de tiempo, mientras que el retorno venoso es el volumen de sangre que vuelve al corazón por unidad de tiempo. En equilibrio, ambos valores coinciden. En la siguiente sección se aplican ciertas técnicas sobre análisis de circuitos para comprender el control del flujo por este circuito.

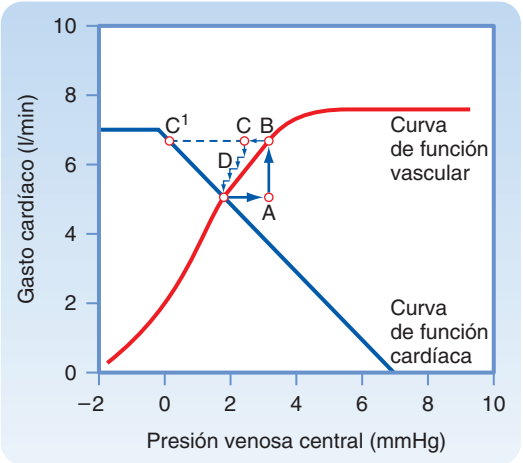
RELACIÓN ENTRE LA CURVA DE LA FUNCIÓN CARDÍACA Y LA CURVA DE LA FUNCIÓN VASCULAR

Acoplamiento entre el corazón y los vasos

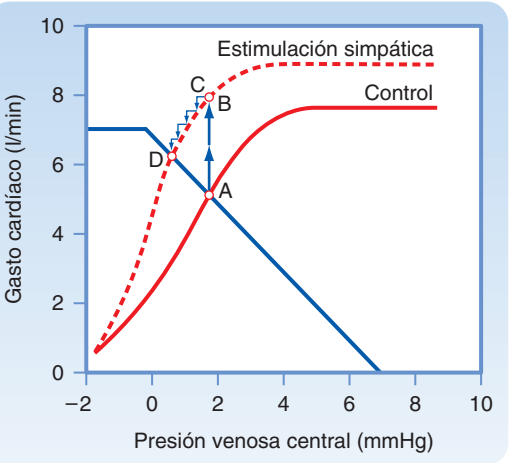
Según la ley de Starling del corazón, el gasto cardíaco depende de la presión auricular derecha (o presión venosa central). Además, la presión auricular derecha equivale aproximadamente a la presión telediastólica ventricular derecha, porque la válvula tricúspide normal se comporta como una unión de baja resistencia entre la aurícula y el ventrículo derechos. Los gráficos de gasto cardíaco en función de la presión venosa central (P_v) se denominan **curvas de la función cardíaca**, y las influencias reguladoras externas pueden traducirse en desplazamientos de estas curvas.

En la figura 19-6 se representa una curva de la función cardíaca característica sobre las mismas coordenadas de la curva de la función vascular normal. La curva de la función cardíaca se representa según las convenciones

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 19-6. Curvas de la función vascular y cardíaca características trazadas en el mismo eje de coordenadas. Obsérvese que para poder representar las dos curvas en el mismo gráfico ha sido preciso invertir los ejes X e Y para las curvas de la función vascular. Compárense estos ejes con los que se muestran en las figuras 19-3, 19-4 y 19-5. Las coordenadas en el punto de equilibrio, en el lugar de cruce de las curvas de la función cardíaca y vascular, corresponden a los valores estables del gasto cardíaco y de la presión venosa central en los cuales el sistema tiende a operar. Cualquier alteración (p. ej., un aumento súbito de la presión venosa en el punto A) inicia una secuencia de cambios en el gasto cardíaco y la presión venosa que recuperan el valor de equilibrio de estas variables.



● Figura 19-7. Potenciación de la contractilidad miocárdica, como sucede con la estimulación nerviosa simpática, que determina que los valores de equilibrio del gasto cardíaco y la presión venosa central (P_v) se desplacen desde la intersección (punto A) entre las curvas de control vascular y de la función cardíaca (curva continua) a la intersección (punto D) de la misma curva de la función vascular con la curva de la función cardíaca (**curva discontinua**), que representa la respuesta a la estimulación simpática.

habituales, de forma que la variable independiente (P_v) se representa en las abscisas, y la dependiente (gasto cardíaco), en las ordenadas. Según el mecanismo de Frank-Starling, la curva de la función cardíaca muestra que un aumento de P_v incrementa el gasto cardíaco.

Por el contrario, la curva de la función vascular muestra una relación inversa entre el gasto cardíaco y P_v, de forma que cuando el gasto cardíaco aumenta, P_v disminuye. P_v sería la variable dependiente (respuesta), y el gasto cardíaco, la variable independiente (o estímulo) en la curva de la función vascular. Por tanto, a la hora de representar una curva de la función vascular de forma convencional, se debería representar P_v en el eje de ordenadas y el gasto cardíaco en el de abscisas.

Para representar las curvas de la función vascular y cardíaca en los mismos ejes se debería modificar la norma de representación de una de estas dos curvas. Nosotros hemos ignorado de forma arbitraria la norma para la curva de función vascular. Obsérvese que la curva de la función vascular de la figura 19-6 trata de reflejar cómo P_v (representada en abscisas) varía como respuesta a cambios en el gasto cardíaco (en ordenadas).

Cuando se representa el aparato cardiovascular con un par determinado de curvas de la función vascular y cardíaca, la intersección entre ambas curvas representa el **punto de equilibrio** del sistema. Las coordenadas en el punto de equilibrio indican los valores del gasto cardíaco y de P_v en los que el sistema suele funcionar. Sólo se permiten desviaciones transitorias de estos valores de gasto cardíaco y P_v, siempre que las curvas de función vascular y cardíaca representen de forma precisa el sistema.

La tendencia a funcionar alrededor del punto de equilibrio se demuestra mejor analizando la respuesta ante un cambio súbito. Hay que recordar los cambios observados tras un aumento súbito de P_v desde el punto de equilibrio al punto A en la figura 19-6. Este cambio de P_v puede inducirse mediante la inyección rápida, durante la diástole ventricular, de un volumen de sangre determinado en la vertiente venosa del circuito, con extracción simultánea de un volumen igual en la vertiente arterial del mismo. Por tanto, aunque aumente P_v, el volumen total de sangre será constante.

Como se define en la curva de la función cardíaca, este aumento de P_v aumentaría el gasto cardíaco (de A a B) durante la siguiente sístole ventricular. El aumento del gasto cardíaco transferiría entonces una cantidad neta de sangre desde la vertiente venosa del circuito a la arterial, con la consiguiente reducción de P_v. En un latido, la reducción de P_v sería pequeña (de B a C) porque el corazón sólo transferiría una parte del volumen venoso total a la vertiente arterial. Como consecuencia de esta reducción de P_v, el gasto cardíaco en el siguiente latido disminuiría (de C a D) en una magnitud determinada por la curva de la función cardíaca. Dado que D sigue estando por encima del punto de intersección, el corazón bombearía sangre de las venas a las arterias a una velocidad superior a la que la sangre fluye desde las arterias a las venas a través de las resistencias periféricas. Por tanto, P_v seguiría disminuyendo. Este proceso seguiría progresivamente hasta alcanzar el punto de intersección. Sólo una combinación específica de gasto cardíaco y presión venosa, el punto de equilibrio que se corresponde con los valores de las coordenadas en el punto de cruce de las curvas, satisface de forma simultánea las necesidades de las curvas de función vascular y cardíaca. El funcionamiento estable del sistema en el punto de equilibrio (A en la fig. 19-6) indica que el gasto cardíaco es equivalente al retorno venoso.

http://booksmedicos.org

Contractilidad miocárdica

Las combinaciones de las curvas de la función cardíaca y vascular ayudan también a explicar los efectos de las alteraciones en la contractilidad ventricular sobre el gasto cardíaco y la P_v. En la figura 19-7 la curva de la función cardíaca inferior representa el estado de control, mientras que la superior refleja la influencia de un aumento de la contractilidad miocárdica. Este par de curvas es análogo a la «familia» de curvas de la función ventricular que se muestran en la figura 18-12. El aumento de la contractilidad ventricular representado en la figura 19-7 puede conseguirse mediante la estimulación eléctrica de los nervios simpáticos cardíacos. Cuando los efectos de esta estimulación nerviosa se limitan al corazón, la curva de función vascular no sufre cambios. Por tanto, sólo se necesitaría una curva de función vascular para esta intervención hipotética (v. fig. 19-7).

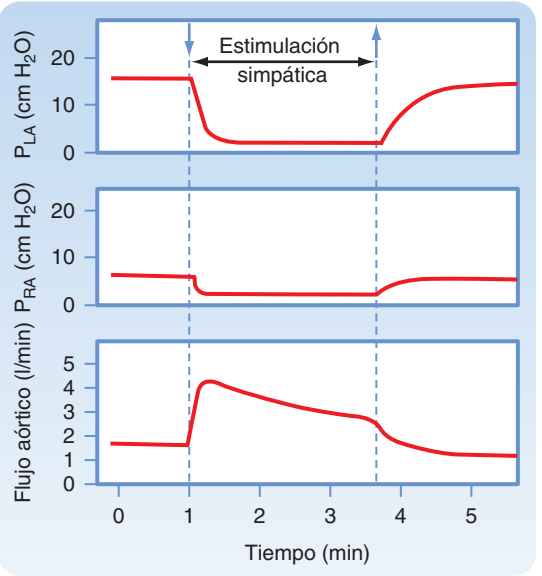
Durante el estado de control del modelo, los valores de equilibrio para el gasto cardíaco y P_v vienen determinados por el punto A de la figura 19-7. La estimulación de los nervios simpáticos cardíacos aumenta de forma brusca el gasto cardíaco hasta el punto B por el aumento de la contractilidad miocárdica. Sin embargo, este elevado gasto cardíaco aumenta la transferencia neta de sangre desde la vertiente venosa del circuito a la arterial y, en consecuencia, P_v empezará a disminuir después (hasta el punto C). La reducción de P_v condiciona una menor reducción del gasto cardíaco. Sin embargo, el gasto cardíaco sigue siendo lo bastante elevado como para mantener la transferencia neta de sangre desde la vertiente venosa del circuito a la arterial. Por tanto, P_v y el gasto cardíaco seguirán disminuyendo de forma gradual hasta que se llegue a un nuevo punto de equilibrio (D). Este punto de equilibrio se localiza en el cruce entre la curva de la función vascular y la nueva curva de la función cardíaca. El punto D está localizado por encima y a la izquierda del punto de equilibrio (A), e indica que la estimulación simpática puede provocar un mayor gasto cardíaco a pesar de un nivel de P_v más bajo.

La respuesta biológica ante este refuerzo de la contractilidad del miocardio es similar al cambio hipotético que predice nuestro modelo. Como se muestra en la figura 19-8, los nervios simpáticos del corazón se estimularon durante el tiempo indicado por las dos flechas. Durante esta estimulación nerviosa, el gasto cardíaco (flujo aórtico) aumentó con rapidez hasta alcanzar un valor máximo, y después disminuyó de forma gradual hasta alcanzar un valor en estado estacionario significativamente superior al control. Este aumento del flujo aórtico se asoció con reducciones de las presiones auriculares derecha e izquierda (P_{AD} y P_{AI}).

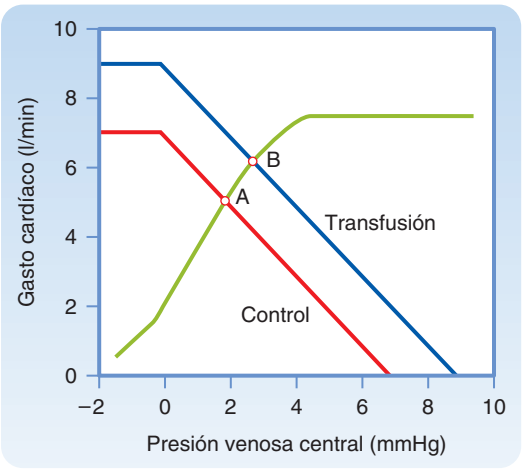
Volumen sanguíneo

Los cambios del volumen sanguíneo no afectan de forma directa a la contractilidad del miocardio, pero influyen sobre la curva de función vascular en el sentido que se muestra en la figura 19-4. Por ello, para comprender la influencia que los cambios de volumen sanguíneo tiene sobre el gasto cardíaco y la P_v, se representará la correspondiente curva de la función cardíaca junto con las curvas de función vascular correspondientes al estado control y experimental (fig. 19-9).

Cuando se aumenta el volumen sanguíneo mediante una transfusión, el punto de equilibrio (B) que indica los



● **Figura 19-8.** Durante la estimulación eléctrica de las fibras nerviosas simpáticas, el flujo de sangre aórtica (gasto cardíaco) aumentaba, mientras que la presión en la aurícula izquierda (P_{la}) y la aurícula derecha (P_{ra}) disminuían. Estos datos se corresponden con la conclusión derivada de la figura 19-7, en la cual los valores de equilibrio del gasto cardíaco y de la presión venosa se desplazan desde el punto A al punto D (es decir, aumenta el gasto cardíaco, pero la presión venosa central disminuye) durante la estimulación nerviosa simpática. (Reproducido de Sarnoff SJ et al: Circ Res 8:1108, 1960.)



● **Figura 19-9.** Tras una transfusión de sangre, la curva de la función vascular se desplaza hacia la derecha. Por tanto, se produce un incremento tanto del gasto cardíaco como de la presión venosa, según se confirma por la traslocación del punto de equilibrio de A a B.

valores del gasto cardíaco y de la P_v tras la misma se localiza por encima y a la derecha del punto de equilibrio control (A). La transfusión aumenta el gasto cardíaco y la P_v, mientras que la hemorragia consigue el efecto contrario. Desde una perspectiva mecánica, el cambio de la presión de llenado ventricular (presión venosa central) inducido por un cambio determinado del volumen sanguíneo modifica el gasto cardíaco al cambiar la sensibilidad de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

Insuficiencia cardíaca es un término general que se aplica a situaciones en las que se altera la capacidad de bombear del corazón hasta el punto de que los tejidos del organismo no reciben una perfusión adecuada. En la insuficiencia cardíaca, la contractilidad del miocardio está alterada. La insuficiencia puede ser aguda o crónica. En consecuencia, en un gráfico que representa las curvas de la función cardíaca y vascular, la curva de la función cardíaca estaría desplazada hacia abajo y a la derecha, como se muestra en la figura 19-10.

La insuficiencia cardíaca aguda puede estar causada por concentraciones tóxicas de fármacos o por determinados trastornos patológicos, como la oclusión de la arteria coronaria. En la insuficiencia cardíaca aguda, el volumen de sangre no cambia de forma inmediata. En la figura 19-10, el punto de equilibrio se desplaza desde la intersección (A) de las curvas normales hasta la intersección (B o C) entre la curva de la función vascular normal y una de las curvas que muestra una menor función cardíaca.

La insuficiencia cardíaca crónica puede asociarse con trastornos como la hipertensión esencial o la cardiopatía isquémica. En la insuficiencia cardíaca crónica se produce un desplazamiento de las curvas de función cardíaca y vascular. La curva de la función vascular se desplaza por el aumento del volumen sanguíneo, debido en parte a la retención renal de líquidos. La retención de líquidos se relaciona con una reducción simultánea del filtrado glomerular y una menor excreción de NaCl y agua (v. capítulo 34). La hipervolemia que se produce se traduce en un desplazamiento a la derecha de la curva de la función vascular, según se muestra en la figura 19-10. Por tanto, para grados moderados de insuficiencia cardíaca, P_v se eleva, pero el gasto cardíaco puede ser normal (D). En la insuficiencia cardíaca más grave, P_v será todavía más alta, pero el gasto cardíaco será inferior al normal (E).

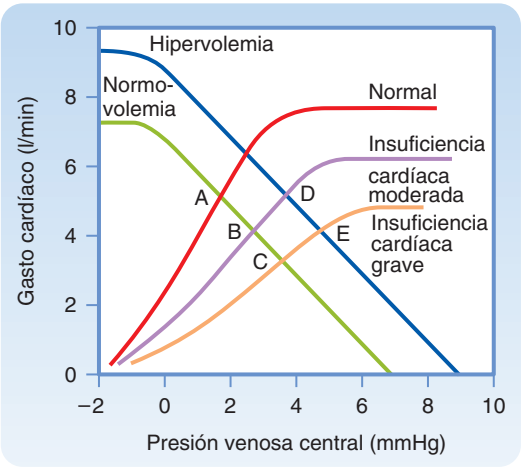


Figura 19-10. La insuficiencia cardíaca moderada o grave desplaza la curva de la función cardíaca hacia abajo y a la derecha. Antes de los cambios de volumen sanguíneo, se produce una reducción del gasto cardíaco y un aumento de la presión venosa central (desde el punto A de equilibrio del control al punto B o al punto C). Tras el aumento del volumen de sangre que suele observarse en la insuficiencia cardíaca, la curva de función vascular se desplaza hacia la derecha. Por tanto, la presión venosa central puede estar elevada sin reducción del gasto cardíaco (punto D) o con cierta reducción del gasto cardíaco (punto E) (en la insuficiencia cardíaca grave).

las proteínas contráctiles ante la concentración predominante de calcio intracelular (v. capítulos 17 y 18). Por los motivos que se explicaron anteriormente, los aumentos o las reducciones puros del tono venomotor inducen respuestas similares a las inducidas por aumentos o disminuciones del volumen total de sangre, respectivamente.

Resistencia periférica

El análisis de los efectos de los cambios de las resistencias periféricas sobre el gasto cardíaco y la P_v es complejo, porque se produce un desplazamiento de la curva de la función cardíaca y vascular. Cuando aumenta la resistencia periférica (fig. 19-11), la curva de la función vascular gira en sentido antihorario, pero converge en el mismo punto del eje P_v que en la curva control. Obsérvese que la vasoconstricción induce una rotación antihoraria de la curva de la función vascular de la figura 19-11, y una rotación horaria en la figura 19-5. La dirección de la rotación es distinta, porque los ejes de las curvas de la función vascular se han cambiado en estas dos figuras, según se ha comentado anteriormente. La curva de la función cardíaca de la figura 19-11 también se desplaza hacia abajo, porque para un valor determinado de P_v, el corazón es capaz de bombear menos sangre frente a una poscarga aumentada en relación con el aumento de las resistencias periféricas. Como las dos curvas de la figura 19-11 están desplazadas hacia abajo, el nuevo punto de equilibrio, B, está situado por debajo del punto control, A; por tanto, el aumento de la resistencia periférica reduce el gasto cardíaco.

La posición del punto B directamente debajo del punto A o ligeramente a la derecha o a la izquierda del mismo depende de la magnitud del desplazamiento de cada curva. Por ejemplo, cuando un aumento determinado de la resistencia periférica desplaza la curva de la función vascular más que la de la función cardíaca, el punto B se sitúa debajo del punto A y a su izquierda, lo que indica que disminuyen tanto el gasto cardíaco como la P_v. Por el contrario, si se desplaza más la curva de la función cardíaca que la vascular, el punto B estará debajo del punto A, pero hacia su derecha, de forma que el gasto cardíaco se reduce, pero P_v aumenta.

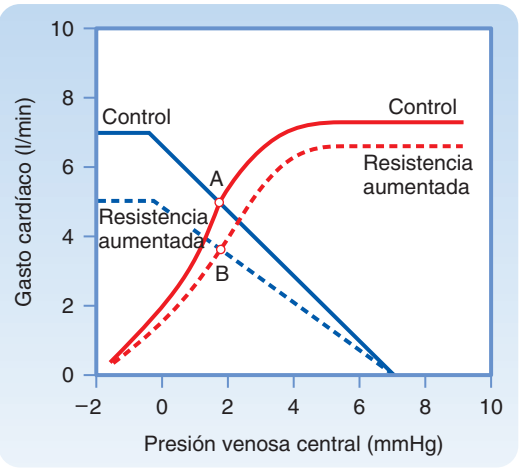


Figura 19-11. El aumento de la resistencia periférica desplaza las curvas de la función cardíaca y vascular hacia abajo. En el equilibrio, el gasto cardíaco es menor (B) cuando la resistencia periférica es alta que cuando es normal (A).

http://booksmedicos.org

UN MODELO TEÓRICO MÁS COMPLETO: EL SISTEMA DE DOS BOMBAS

La exposición anterior muestra que las interrelaciones entre el gasto cardíaco y la presión venosa central son complejas, incluso en un modelo sobresimplificado que sólo incluye una bomba y que se limita a la circulación sistémica. En realidad, el aparato cardiovascular comprende las circulaciones sistémica y pulmonar y dos bombas: los ventrículos derecho e izquierdo. Por tanto, las relaciones entre el gasto ventricular, la presión arterial y la presión auricular resultan mucho más complejas.

La figura 19-12 muestra un modelo más completo, aunque también sobresimplificado, del aparato cardiovascular con dos bombas en serie (los ventrículos derecho e izquierdo) y dos lechos vasculares en serie (la vasculatura sistémica y la pulmonar). La disposición en serie exige que el flujo bombeado por los dos ventrículos sea igual en cualquier período sustancial; si no fuera así, al final la sangre se acumularía en uno o el otro sistema vascular. Dado que las curvas de la función cardíaca de ambos ventrículos son muy distintas, las presiones de llenado (auriculares) de los dos ventrículos deben tener las diferencias adecuadas para asegurar unos volúmenes sistólicos iguales (fig. 18-13).

Dos principios básicos que se deben recordar sobre la función ventricular son: *a)* que el ventrículo izquierdo bombea sangre por la vasculatura sistémica, y *b)* que el ventrículo derecho bombea sangre por el lecho pulmonar. Sin embargo, estos principios no implican de forma necesaria que ambos ventrículos resulten fundamentales para perfundir los lechos vasculares sistémico y pulmonar de forma adecuada. Para comprender mejor las relaciones entre los dos ventrículos y los dos lechos vasculares, se analizará en detalle la función del ventrículo derecho.

En el modelo del sistema circulatorio que se muestra en la figura 19-12, se plantean las consecuencias hemodinámicas que tendría una interrupción súbita de la función de bombeo del ventrículo derecho, de forma que se comportara como un conducto pasivo de baja resistencia entre las venas sistémicas y las arterias pulmonares. En estas condiciones, la única bomba funcional que quedaría sería el ventrículo izquierdo, que tendría que bombear la sangre a través de las resistencias pulmonar y sistémica (para este ejemplo, se considerará que la resistencia al flujo de sangre a través de un ventrículo derecho inactivo es despreciable).

En condiciones normales, la resistencia vascular pulmonar es un 10% de la sistémica. Como las dos resistencias se disponen en serie entre ellas, la resistencia total sería un 10% superior a la sistémica aislada (v. capítulo 17). En un sistema cardiovascular sano, este aumento del 10% de la resistencia vascular sistémica aumentaría la presión arterial media (y, por tanto, la poscarga del ventrículo izquierdo) aproximadamente en un 10%. Este incremento no modificaría de forma notable la función ventricular izquierda. Sin embargo, en determinadas circunstancias este aumento de la presión arterial media podría modificar la función del sistema cardiovascular de forma importante. Si el 10% de aumento de la resistencia total se consigue añadiendo una pequeña resistencia (es decir, resistencia vascular pulmonar) a otra resistencia sistémica mucho mayor, y si la resistencia vascular pulmonar se separa de la sistémica por una gran distensibilidad (la combinación de la distensibilidad arterial pulmonar y sistémica), este incremento del 10% de las resistencias totales podría alterar de forma muy importante el funcionamiento del aparato cardiovascular.

APLICACIÓN CLÍNICA

Cualquier grado de cambio de la contractilidad que afecte a los dos ventrículos de forma distinta modificará la distribución del volumen de sangre en los dos sistemas vasculares. Si se produce la oclusión de una arteria coronaria al ventrículo izquierdo, se alterará la contractilidad ventricular izquierda y se producirá una **insuficiencia ventricular izquierda aguda**. En el instante siguiente a la oclusión, no se producirán cambios de la presión en la aurícula izquierda, y el ventrículo izquierdo empezará a bombear un menor flujo. Si el ventrículo derecho no se afecta por esta oclusión arterial coronaria aguda, el ventrículo derecho seguirá bombeando inicialmente el flujo normal. La discrepancia entre el gasto ventricular derecho y el izquierdo determinará un incremento progresivo de la presión en la aurícula derecha. Por tanto, el gasto ventricular izquierdo aumentará hasta tender a la normalización, y el derecho disminuirá por debajo de lo normal. Este proceso se mantendrá hasta que el gasto cardíaco en ambos ventrículos se equipare de nuevo. En este nuevo punto de equilibrio, el gasto de ambos ventrículos será inferior al normal. El aumento de la presión de la aurícula izquierda se asociará con un aumento similar de la presión en la vena pulmonar, lo que puede tener graves secuelas clínicas. La elevada presión en la vena pulmonar puede aumentar la rigidez pulmonar y causar dificultad respiratoria al aumentar el trabajo mecánico para la ventilación pulmonar (v. capítulo 22). Además, la elevada presión venosa pulmonar aumentará la presión hidrostática en los capilares pulmonares, y puede ocasionar la transudación de líquido desde los mismos hacia el intersticio pulmonar o los alvéolos (**edema pulmonar**), lo cual puede resultar mortal.

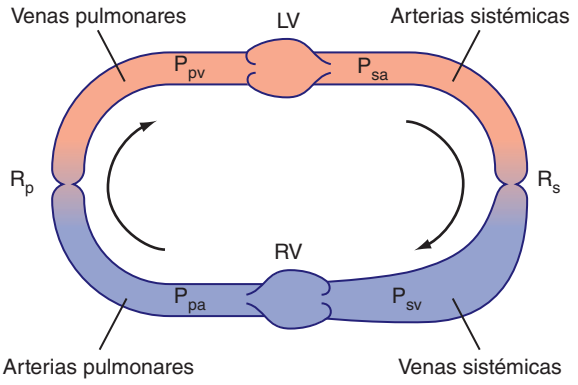
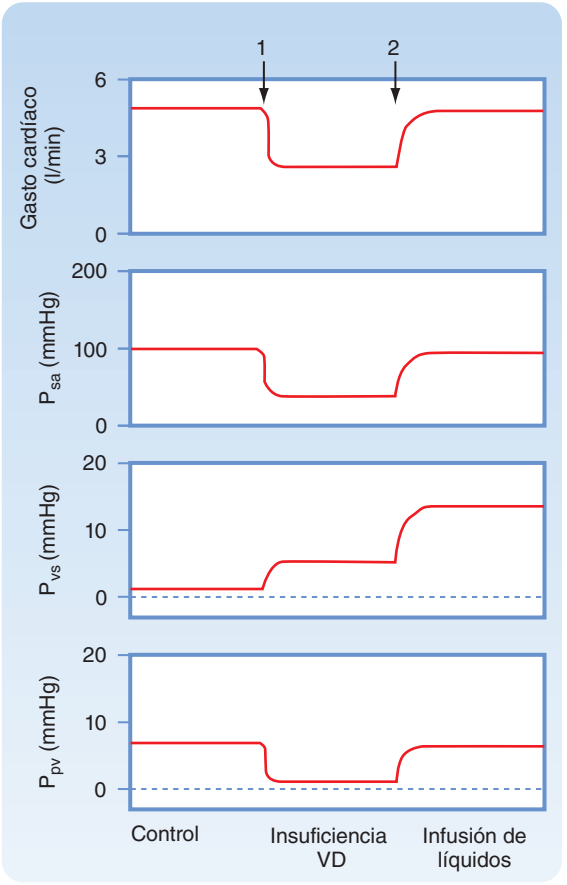


Figura 19-12. Modelo simplificado del aparato cardiovascular que comprende los ventrículos izquierdo (VI) y derecho (VD), la resistencia vascular sistémica (R_s) y pulmonar (R_p), la distensibilidad arterial y venosa sistémica, y la distensibilidad arterial y venosa pulmonar. P_{sa} y P_{sv} son las presiones en las arterias y venas sistémicas, respectivamente; P_{pa} y P_{pv} son las presiones en las arterias y venas pulmonares, respectivamente.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La figura 19-13 muestra los efectos simulados de la inactivación de la acción de bombeo del ventrículo derecho en un análogo hidráulico del sistema circulatorio. En este modelo, los ventrículos derecho e izquierdo generan gastos cardíacos que varían en proporción directa con las correspondientes presiones de llenado. En condiciones de control (cuando la función del ventrículo derecho es normal), el gasto de los ventrículos derecho e izquierdo es el mismo (5 l/min). La acción de bombeo del ventrículo derecho condiciona que la presión en la arteria pulmonar (no se muestra) supere la presión en las venas pulmonares (P_{vp}) en una cantidad que empujará la sangre por las resistencias vasculares pulmonares a una velocidad de 5 l/min.

Cuando el ventrículo derecho deja de bombear (flecha 1), los sistemas arterial pulmonar y venoso sistémico, además del propio ventrículo derecho, se convertirán en un conducto pasivo común, con una gran distensibilidad. Cuando el ventrículo derecho deja de transmitir sangre de forma activa desde las venas a las arterias pulmonares, la presión en la arteria pulmonar (P_{ap}) se reducirá con rapidez (no se muestra) y la presión venosa sistémica (P_{vs}) aumentará también de forma rápida hasta un valor común (unos 5 mmHg). Sin embargo, cuando existe esta presión tan baja, el flujo de líquido de las arterias pulmonares a las venas pulmonares se produce a una velocidad mucho menor. Cuando comienza la parada ventricular derecha, el ventrículo izquierdo está bombeando líquido desde las venas pulmonares hacia las arterias sistémicas a una velocidad control de 5 l/min, que supera con mucho la velocidad a la cual la sangre regresa a las venas pulmonares cuando el ventrículo derecho no funciona. Por tanto, la presión venosa pulmonar (P_{vp}) disminuye de forma súbita. Como la presión venosa pulmonar es la precarga del ventrículo izquierdo, también se producirá una disminución brusca del gasto ventricular izquierdo (cardíaco), y se llegará a un valor en fase estacionaria de unos 2,5 l/min Este efecto determina una reducción rápida de la presión arterial sistémica (P_{as}). En resumen, la interrupción de la acción de bombeo del ventrículo derecho reduce de forma notable el gasto cardíaco, la presión arterial sistémica y la presión venosa pulmonar, y aumenta de forma moderada la presión venosa sistémica (v. fig. 19-13).



● **Figura 19-13.** Cambios en el gasto cardíaco, la presión arterial sistémica (P_{as}), la presión venosa sistémica (P_{vs}) y la presión en la vena pulmonar (P_{vp}) inducidos por la insuficiencia ventricular derecha (IVD) simulada y por la infusión simulada de líquidos en el modelo circulatorio que se muestra en la figura 19-12. En la flecha 1, la acción de bombeo del ventrículo derecho se interrumpió (insuficiencia simulada de VD) y el ventrículo derecho se comportó sólo como conducto de baja resistencia. En la flecha 2 se amplió el volumen de líquido en el sistema, y el ventrículo derecho seguía siendo exclusivamente un conducto. (Modificado de Furey SA et al: Am Heart J 107:404, 1984.)

La mayor parte de los problemas hemodinámicos derivados de la inactivación del ventrículo derecho pueden revertirse aumentando el volumen de líquido (sangre) en el sistema (flecha 2, fig. 19-13). Si se añade líquido hasta que la presión venosa pulmonar (precarga del ventrículo izquierdo) aumente hasta su valor control, el gasto cardíaco y la presión arterial sistémica recuperan valores casi normales, pero la presión venosa sistémica se incrementa de forma patológica. Si la función ventricular izquierda es normal, la adición de una precarga ventricular izquierda normal permitirá que el gasto cardíaco ventricular izquierdo también sea normal. El aumento del 10% de las resistencias periféricas derivado de la suma de la resistencia vascular pulmonar a la sistémica no supondrá una carga importante para la capacidad de bombeo del ventrículo izquierdo.

Sin embargo, cuando el ventrículo derecho no funciona, el flujo de sangre pulmonar no será normal salvo que prevalezca el gradiente de presión arteriovenoso pulmonar normal (unos 10-15 mmHg). Por tanto, la presión venosa sistémica (P_{vs}) debe superar a la presión venosa pulmonar (P_{vp}) en esta magnitud. El mantenimiento de una presión venosa sistémica elevada puede ocasionar la acumulación de líquido tisular (edema) en las regiones declive del cuerpo, un hallazgo característico en pacientes con insuficiencia ventricular derecha.

Si se tienen en consideración estos datos, se podría definir la función principal del ventrículo derecho de la siguiente forma. El ventrículo izquierdo sería capaz por sí solo de aportar suficiente flujo de sangre para todos los tejidos corporales. El funcionamiento en serie de ambos ventrículos no es fundamental para que el aporte tisular de sangre sea adecuado. La función más importante del ventrículo derecho es evitar el aumento de la presión venosa sistémica (y arterial pulmonar) que sería preciso para conseguir que el gasto cardíaco normal circule por la resistencia vascular pulmonar. El ventrículo derecho normal evita el aumento anormal de la presión venosa sistémica y, de este modo, evita que se desarrolle un edema masivo en las regiones declives del cuerpo.

http://booksmedicos.org

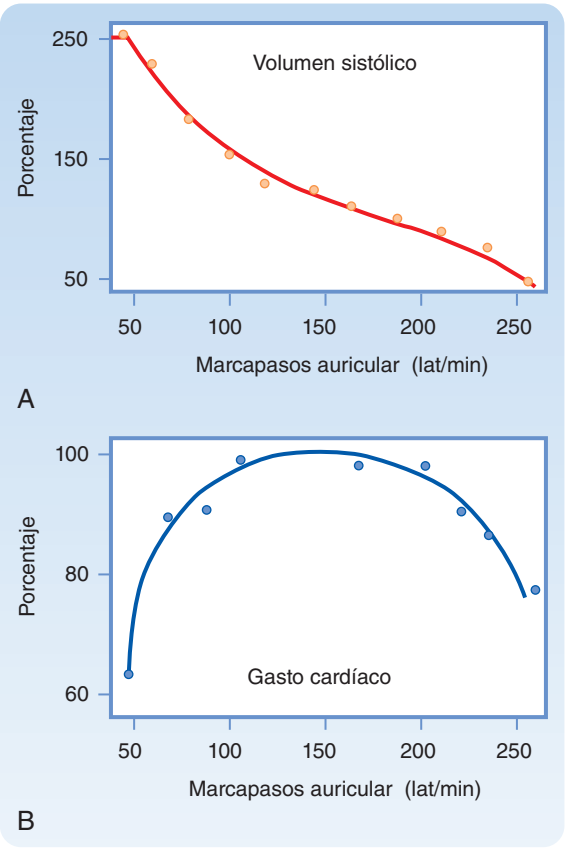
APLICACIÓN CLÍNICA

A nivel clínico, la **insuficiencia ventricular derecha** puede deberse a una enfermedad oclusiva que afecte de forma predominante a los vasos coronarios del ventrículo derecho. Estos vasos se afectan con mucha menor frecuencia que los del ventrículo izquierdo. Los principales efectos hemodinámicos de la insuficiencia cardíaca derecha aguda son una marcada reducción del gasto cardíaco y la presión arterial, y el principal tratamiento es la infusión de sangre y plasma. La derivación del ventrículo derecho (mediante la anastomosis entre la aurícula derecha y la arteria pulmonar) puede realizarse de forma quirúrgica en algunos pacientes con **malformaciones cardíacas congénitas**, como una estenosis grave de la válvula tricúspide o un ventrículo derecho infradesarrollado. Los efectos de la insuficiencia cardíaca derecha aguda o de la derivación del ventrículo derecho son similares, desde un punto de vista direccional, a los predichos mediante el análisis del modelo de la figura 19-13.

PAPEL DE LA FRECUENCIA CARDÍACA EN EL CONTROL DEL GASTO CARDÍACO

El gasto cardíaco es el producto del volumen sistólico por la frecuencia cardíaca. El análisis del control del gasto cardíaco se ha limitado, de momento, al control del volumen sistólico, y todavía no se ha analizado la importancia de la frecuencia cardíaca. El análisis de los efectos de los cambios de la frecuencia cardíaca sobre el gasto cardíaco resulta complejo, dado que un cambio de ésta influye sobre los otros tres factores (precarga, poscarga y contractilidad) determinantes del volumen sistólico (v. fig. 19-1). Por ejemplo, el aumento de la frecuencia cardíaca acorta la duración de la diástole, de forma que se reduce el llenado del ventrículo y, por tanto, la precarga. Si el incremento de la frecuencia cardíaca modificara el gasto cardíaco, la presión arterial se modificaría, lo que también cambiaría la poscarga. Por último, el aumento de la frecuencia cardíaca determina un incremento de la entrada neta de calcio por minuto en las células miocárdicas (v. también el capítulo 16), y este mayor aporte de calcio potenciaría la contractilidad del miocardio.

Los efectos de los cambios en la frecuencia cardíaca sobre el gasto cardíaco han sido muy estudiados, y los resultados son parecidos a los que se muestran en la figura 19-14. Conforme se aumenta de forma gradual la frecuencia de un marcapasos auricular, se observa una reducción progresiva del volumen sistólico (fig. 19-14, *A*). La reducción del volumen sistólico se debe a una reducción del tiempo disponible para el llenado ventricular. El cambio del volumen sistólico no es inversamente proporcional al cambio de la frecuencia cardíaca, porque el sentido del cambio en el gasto cardíaco (Q_h) está muy condicionado por el valor real de la frecuencia cardíaca (fig. 19-14, *B*). Por ejemplo, cuando se aumenta la frecuencia del marcapasos de 50 a 100 lpm, el incremento de la frecuencia cardíaca determina un aumento de Q_h. Como $Q_h = VS \times FC$, la reducción del volumen sistólico (VS) dentro de estos valores de frecuencia debería ser menor, en proporción, que el aumento de la frecuencia cardíaca (FC).



● **Figura 19-14.** Cambios en el volumen sistólico (**A**) y en el gasto cardíaco (**B**) inducidos mediante cambios en la frecuencia del marcapasos auricular. (Reproducido de Kumada M et al: Jpn J Physiol 17:538, 1967.)

Sin embargo, cuando se emplea una frecuencia del orden de 100-200 lpm, Q_h no resulta afectada de forma significativa por los cambios en la frecuencia del marcapasos (fig. 19-14, *B*). Por tanto, conforme se aumenta la frecuencia del marcapasos, la reducción del volumen sistólico debería ser aproximadamente la misma que el aumento de la frecuencia cardíaca. Además, la autorregulación vascular generalizada tiende a mantener constante el flujo tisular de sangre (v. capítulo 17). Esta adaptación produce cambios en la precarga y la poscarga, que también mantienen Q_h casi constante.

Por último, cuando las frecuencias del marcapasos son demasiado elevadas (por encima de 200 lpm, fig. 19-14), un aumento mayor de la frecuencia disminuirá Q_h. Por tanto, la reducción inducida del volumen sistólico debe haber superado el aumento de la frecuencia cardíaca en este rango de frecuencias de marcapasos altas. Cuando se emplean estas frecuencias de marcapasos altas, el tiempo de llenado ventricular queda tan limitado que la compensación resulta inadecuada, y el gasto cardíaco se reduce de forma súbita. Aunque la relación entre Q_h y la frecuencia cardíaca adopta una forma característica de U invertida en la población general, la relación varía de forma cuantitativa entre los distintos sujetos y en distintas situaciones fisiológicas.

Las potentes correlaciones entre la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco deben interpretarse con cuidado. Por ejemplo, en sujetos que realizan ejercicio el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca suelen aumentar de forma pro-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

La relación característica entre el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca explica la necesidad de administrar tratamiento urgente a los pacientes con una frecuencia excesivamente rápida o lenta. Una **bradicardia** profunda (frecuencia lenta) puede ser consecuencia de un ritmo sinusal muy lento en los pacientes con **síndrome del seno enfermo**, o consecuencia de un ritmo idioventricular lento en pacientes con **bloqueo auriculoventricular completo**. En cualquier alteración del ritmo, la capacidad de los ventrículos para rellenarse durante una diástole prolongada está limitada (a menudo, por un pericardio que no se distiende). Por ello, el gasto cardíaco suele reducirse de forma importante, dado que la frecuencia cardíaca muy lenta no se puede contrarrestar con un volumen sistólico lo bastante grande. En consecuencia, en estas bradicardias es preciso colocar un marcapasos artificial.

Una frecuencia cardíaca demasiado elevada en los pacientes con una **taquicardia supraventricular** o **ventricular** suele necesitar tratamiento urgente, porque estos enfermos desarrollan gastos cardíacos demasiado bajos. En estos enfermos, el tiempo de llenado es tan limitado con las frecuencias cardíacas tan altas, que incluso una pequeña reducción adicional del tiempo de llenado produce una reducción desproporcionadamente importante del volumen de llenado. En general es posible enlentecer la taquicardia a un ritmo más normal con fármacos, pero, en ocasiones urgentes, puede ser precisa la cardioversión eléctrica (v. capítulo 16).

porcional, y el volumen sistólico se mantiene constante o aumenta sólo de forma ligera (v. Ejercicio). Existe una gran tentación de llegar a la conclusión de que el incremento del gasto cardíaco durante el ejercicio se debe exclusivamente al aumento observado en la frecuencia cardíaca. Sin embargo, en la figura 19-14 se puede observar que, para una amplia gama de valores de la frecuencia cardíaca, un cambio en la misma puede tener escasa influencia sobre el gasto cardíaco. El principal aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio se debe atribuir a otros factores. Estos factores complementarios incluyen la notable reducción de las resistencias vasculares periféricas por la vasodilatación en los músculos esqueléticos activos y el aumento de la contractilidad del músculo cardíaco asociado con el aumento generalizado de la actividad nerviosa simpática. En cualquier caso, el aumento de la frecuencia cardíaca sigue siendo un factor importante. Abundantes datos demuestran que si no se consigue incrementar la frecuencia cardíaca de forma normal durante el ejercicio, se produce una notable limitación del aumento del gasto cardíaco y de la capacidad de practicar ejercicio. Como el volumen sistólico cambia sólo ligeramente durante el ejercicio, el aumento de la frecuencia cardíaca puede desempeñar un importante papel permisivo a la hora de aumentar el gasto cardíaco durante el esfuerzo físico.

OTROS FACTORES QUE AFECTAN AL GASTO CARDÍACO Y AL SISTEMA VENOSO

En las secciones previas de este capítulo se han simplificado las interrelaciones entre la presión venosa central y el gasto cardíaco, limitando el comentario a los efectos que inducen estas variables de forma individual. Sin embargo, las respuestas del aparato cardiovascular no suelen ser tan sencillas, dado que está regulado por muchos circuitos de retroalimentación. Por ejemplo, un cambio del volumen de sangre no sólo afecta de forma directa al gasto cardíaco según el mecanismo de Frank-Starling sino que activa reflejos que modifican otros aspectos de la función cardíaca (como la frecuencia cardíaca, la conducción auriculoventricular y la contractilidad miocárdica) y otras características del sistema vascular (como las resistencias periféricas y el tono venomotor). Otros factores, sobre todo la gravedad (v. capítulo 17) y la respiración, también regulan el gasto cardíaco.

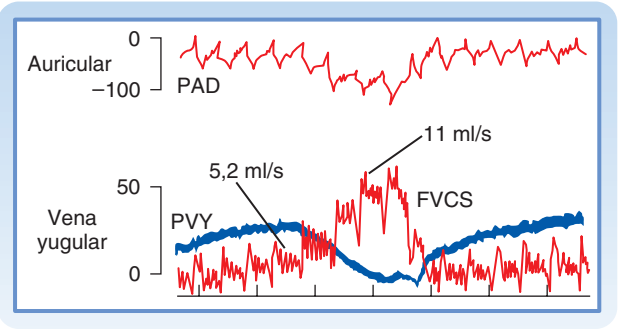


Figura 19-15. Durante la inspiración normal, disminuyen la presión intratorácica, auricular derecha (PAD) y venosa yugular (PVY), y el flujo hacia la vena cava superior (FVCS) aumenta (de 5,2 a 11 ml/s). Todas las presiones están medidas en mm H_2O. La presión de la arteria femoral (no se muestra) no sufre modificaciones importantes en la inspiración normal.

Efectos circulatorios de la actividad respiratoria

La actividad periódica normal de los músculos respiratorios determina variaciones rítmicas en el flujo por la vena cava (fig. 19-15). Durante la respiración, la reducción de la presión intratorácica se transmite a las luces de los vasos sanguíneos torácicos. La reducción de la presión venosa central durante la inspiración aumenta el gradiente de presión entre las venas extratorácicas e intratorácicas. La consiguiente aceleración del retorno venoso a la aurícula derecha se muestra en la figura 19-15 como un aumento del flujo en la vena cava superior desde 5,2 ml/m en la espiración hasta 11 ml/s en la inspiración.

La reducción exagerada de la presión intratorácica conseguida mediante un esfuerzo inspiratorio intenso contra la glotis cerrada (la denominada **maniobra de Müller**) no aumenta el retorno venoso de forma proporcional. Las venas extratorácicas se colapsan cerca de su entrada en el tórax cuando sus presiones internas se reducen por debajo de las ambientales. Cuando las venas se colapsan, el flujo hacia el tórax se interrumpe de forma momentánea (v. capítulo 17). La interrupción del flujo incrementa la presión proximal, y fuerza la apertura del segmento colapsado.

Durante la espiración normal, se produce una desaceleración del flujo hacia las venas centrales. Sin embargo, la velocidad media del retorno venoso durante la respiración normal supera al flujo durante un período de **apnea** breve (interrupción de la respiración). Por tanto, la inspiración normal facilita, en apariencia, el retorno venoso, más que lo dificulta la espiración normal. En parte,

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

El importante incremento de la presión intratorácica inducido por la tos constituye un método auxiliar de bombeo de la sangre, a pesar de que de forma simultánea tiende a dificultar el retorno venoso. Dado que los pacientes que se someten a determinadas técnicas diagnósticas, como la angiografía coronaria o las pruebas electrofisiológicas para valorar la función cardíaca, tienen un riesgo aumentado de fibrilación ventricular, se les enseña a toser de forma rítmica cuando se les pide durante estas intervenciones. Si se produce la fibrilación ventricular, cada tos se puede asociar con un aumento importante de la presión arterial, y se puede fomentar un flujo cerebral suficiente para mantener la conciencia. La tos incrementa la presión intravascular igual en las arterias y venas intratorácicas. La sangre es propulsada por los tejidos extratorácicos, porque este aumento de presión se transmite a las arterias extratorácicas, pero no a las venas intratorácicas, porque las válvulas venosas impiden el reflujo desde las venas intratorácicas a las extratorácicas.

En la mayoría de las formas de respiración artificial (reanimación boca a boca, ventilación mecánica), se consigue insuflar el pulmón aplicando una presión endotraqueal superior a la atmosférica, y la espiración tiene lugar por la retracción pasiva de la caja torácica (v. capítulo 21). Por tanto, la insuflación pulmonar se consigue con un incremento apreciable de la presión intratorácica. El flujo por la vena cava disminuye de forma súbita durante la fase de insuflación pulmonar con presión positiva cuando aumenta de forma progresiva la presión endotraqueal. Cuando se utiliza una presión endotraqueal negativa para facilitar el desinflado, el flujo en la vena cava se acelera más que cuando los pulmones se desinflan de forma pasiva.

esta facilitación del retorno venoso se debe a las válvulas de las venas de las extremidades. Estas válvulas impiden cualquier inversión del flujo durante la espiración. Por tanto, los músculos respiratorios y las válvulas venosas son una bomba auxiliar para el retorno venoso.

Los esfuerzos espiratorios mantenidos aumentan la presión intratorácica y dificultan el retorno venoso. Se realiza un esfuerzo contra la glotis cerrada (la denominada **maniobra de Valsalva**) de forma habitual durante la defecación, la tos y el levantamiento de pesos. Se han registrado presiones intratorácicas superiores a 100 mmHg en trompetistas, y superiores a 400 mmHg durante accesos de tos paroxísticos. Estos aumentos de la presión se transmiten de forma directa a las luces de las arterias intratorácicas. Cuando se detiene la tos, la presión arterial puede disminuir de forma rápida por el impedimento previo al retorno venoso.

INTERACCIÓN ENTRE LOS FACTORES CENTRALES Y PERIFÉRICOS EN EL CONTROL DE LA CIRCULACIÓN

La función principal del aparato circulatorio es aportar los nutrientes necesarios para el metabolismo y el crecimiento de los tejidos, y eliminar los productos del metabolismo. Anteriormente, se han analizado las contribuciones de los componentes del aparato cardiovascular en el mantenimiento de una perfusión tisular adecuada en distintas condiciones fisiológicas. En esta sección, se expondrá la relación entre los distintos componentes del aparato circulatorio. El sistema nervioso autónomo y los barorreceptores y quimiorreceptores desempeñan papeles esenciales en la regulación del aparato cardiovascular. El control del equilibrio de los líquidos a nivel renal, que permite mantener un volumen de sangre constante, también es de especial importancia.

Una forma de valorar la extensión y la sensibilidad de los mecanismos de regulación de cualquier sistema bien regulado es modificar el sistema y observar cómo recupera la situación de equilibrio previa. En las siguientes secciones se emplean dos de estos tipos de alteraciones, el ejercicio y la hemorragia, para demostrar el funcionamiento de los distintos factores reguladores.

Ejercicio

Los ajustes cardiovasculares durante el ejercicio corresponden a una combinación de factores neurales y locales (químicos). Entre los primeros se incluyen: *a)* las órdenes centrales; *b)* los reflejos que se originan en el músculo en contracción, y *c)* el reflejo barorrreceptor.

Las **órdenes centrales** se corresponden con la activación cerebrocortical del sistema nervioso simpático que determina una aceleración cardíaca, con aumento de la fuerza contráctil del miocardio y vasoconstricción periférica. Los reflejos se activan de forma intramuscular mediante la estimulación de los mecanorreceptores (por distensión o tensión), y los quimiorreceptores (por productos metabólicos) como respuesta a la contracción muscular. Los impulsos originados en estos receptores circulan en dirección central a través de fibras nerviosas aferentes mielínicas pequeñas (grupo III) o amielínicas (grupo IV). Las fibras amielínicas del grupo IV pueden representar a los quimiorreceptores musculares, ya que no se ha reconocido ningún quimiorreceptor morfológico. Se desconocen las conexiones centrales de este reflejo, pero la rama eferente se corresponde con fibras nerviosas simpáticas que van al corazón y los vasos sanguíneos periféricos. El reflejo barorreceptor se describe en el capítulo 18, y los factores locales que influyen sobre el flujo de sangre en el músculo esquelético (vasodilatadores metabólicos), en el capítulo 17. Los quimiorreceptores vasculares son importantes en la regulación del aparato cardiovascular durante el ejercicio. Esta afirmación se ha visto confirmada por los datos que indican que el pH, la PO_2 y la PCO_2 se mantienen normales durante el ejercicio, y que los quimiorreceptores vasculares se localizan en la vertiente arterial del sistema circulatorio.

Ejercicio de leve a moderado

En las personas y animales entrenados, se produce una inhibición de los impulsos del nervio vago hacia el corazón y un aumento de la descarga simpática cuando se anticipa una actividad física. La consecuencia es un aumento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica. La taquicardia y el aumento de la contractilidad incrementan el gasto cardíaco.

Resistencia periférica. Cuando se produce una estimulación cardíaca, el sistema nervioso simpático modifica también las resistencias vasculares periféricas. La vasoconstricción simpática aumenta las resistencias vasculares y aleja la sangre de la piel, los riñones, las re-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

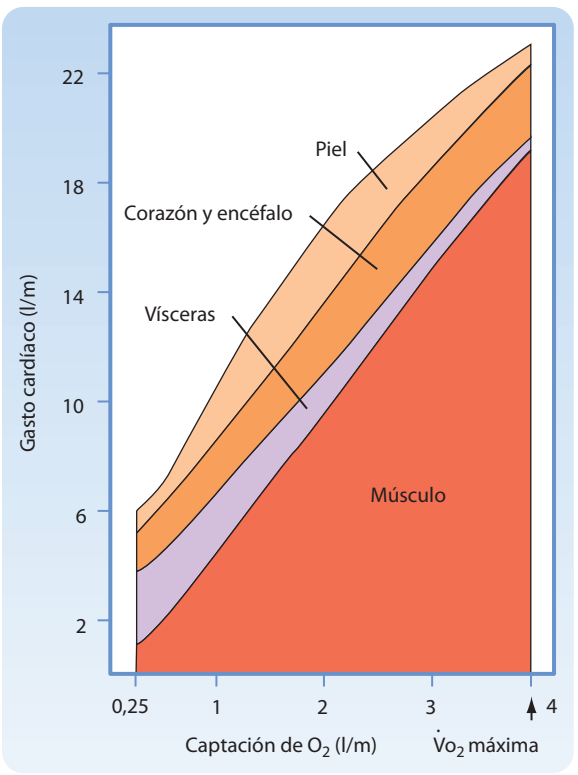
giones esplácnicas y los músculos inactivos (fig. 19-16). Este aumento de la resistencia vascular persiste durante todo el tiempo que dura el ejercicio.

El gasto cardíaco y el flujo de sangre hacia los músculos activos aumentan al hacerlo de forma progresiva la intensidad del ejercicio. El flujo de sangre hacia el miocardio aumenta, mientras que el flujo cerebral no sufre cambios. Inicialmente, disminuye el flujo cutáneo durante el ejercicio y, posteriormente, aumenta cuando lo hace la temperatura corporal ante ejercicios más intensos y duraderos. El flujo cutáneo acaba disminuyendo cuando se contraen los vasos cutáneos en el momento en que el consumo de oxígeno total del cuerpo se aproxima a su valor máximo (v. fig. 19-16).

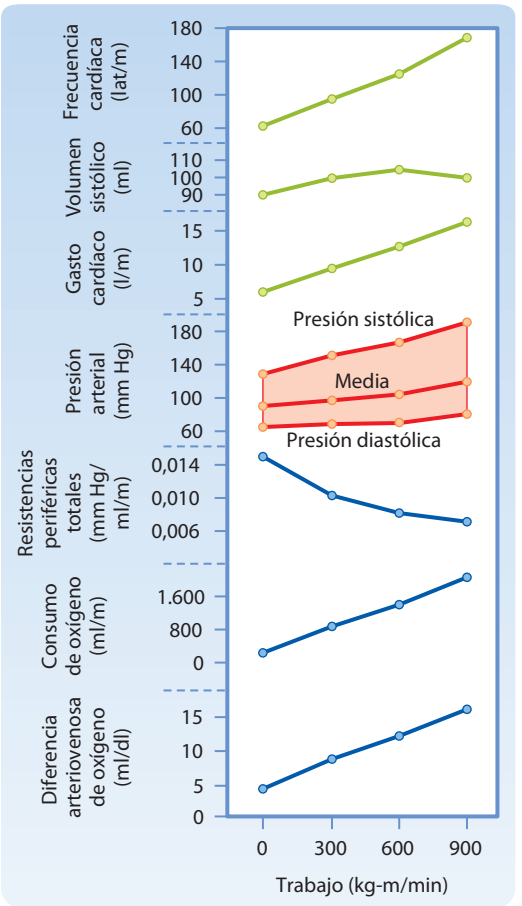
El principal ajuste circulatorio ante un ejercicio prolongado se produce en la vasculatura de los músculos activos. La formación local de metabolitos vasoactivos dilata de forma importante los vasos de resistencia. Esta dilatación progresa al aumentar la intensidad del ejercicio. El potasio es una de las sustancias vasodilatadoras que se liberan en el músculo que se contrae, y este ión puede ser responsable en parte de la reducción inicial de la resistencia vascular en los músculos activos. Otros factores que pueden contribuir son la liberación de adenosina y la reducción del pH tisular durante el ejercicio mantenido. La acumulación local de metabolitos relaja las arteriolas terminales, y el flujo de sangre a través del músculo puede aumentar 15-20 veces por encima del valor en reposo. Esta vasodilatación metabólica de los vasos precapilares en los músculos activos se produce poco después de empezar el ejercicio. La reducción de la RPT permite al corazón bombear más sangre con menos carga y un bombeo más eficiente que el observado cuando no cambia la RPT (v. capítulos 17 y 18).

Se producen también cambios notables en la circulación capilar durante el ejercicio. En reposo, sólo un pequeño porcentaje de los capilares están perfundidos, mientras que en el músculo que se contrae de forma activa todos o casi todos los capilares contienen sangre circulante (**reclutamiento capilar**). La superficie disponible para el intercambio de gases, agua y solutos aumenta en varias veces. Además, la presión hidrostática de los capilares aumenta por la relajación de los vasos de resistencia, lo que permite la salida de agua y solutos hacia el tejido muscular. La presión tisular aumenta y sigue elevada durante el ejercicio, porque sigue saliendo líquido de los capilares, que es retirado por los linfáticos del tejido. El flujo de linfa aumenta como consecuencia del aumento de la presión hidrostática capilar y el efecto de masaje de los músculos que se contraen sobre los vasos linfáticos que están provistos de válvulas (v. capítulo 17).

Los músculos en contracción extraen con avidez oxígeno de la sangre que los irriga, y esto aumenta la diferencia arteriovenosa de oxígeno (fig. 19-17). La liberación de oxígeno de la sangre se facilita por el desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina durante



● Figura 19-16. Distribución aproximada del gasto cardíaco en reposo y con distintos niveles de ejercicio hasta el consumo máximo de O_2 (VO_2 max) en un hombre joven sano. (Reproducido de Ruch HP, Patton TC: Physiology and Biophysics, 12.ª ed., Filadelfia, Saunders, 1974.)



● Figura 19-17. Efecto de distintos niveles de ejercicio sobre distintas variables cardiovasculares. (Tomado de Carlsten A, Grimby G: The Circulatory Response to Muscular Exercise in Man, Springfield, IL, Charles C Thomas, 1966.)

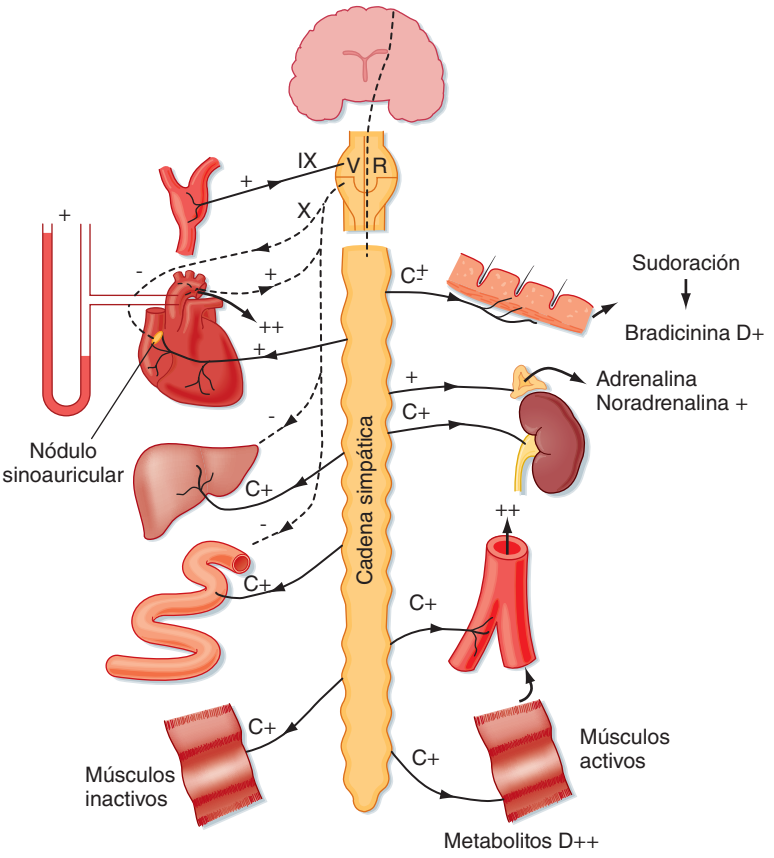
http://booksmedicos.org

el ejercicio. Cuando se practica ejercicio, la elevada concentración de CO_2 y la formación de ácido láctico reducen el pH tisular. Esta reducción del pH asociada con el aumento de temperatura en el músculo que se contrae desplaza la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha (v. capítulo 23). Por tanto, para cualquier valor de PO_2 determinado, la hemoglobina de los hematíes retendrá menos oxígeno, de forma que existirá más oxígeno disponible para los tejidos. El consumo de oxígeno puede aumentar hasta 60 veces con un aumento de 15 veces el flujo muscular. La mioglobina muscular puede servir como un almacén de oxígeno limitado durante el ejercicio, y puede liberar el oxígeno que retiene a presiones parciales muy bajas. Sin embargo, la mioglobina también puede facilitar el transporte de oxígeno desde los capilares a las mitocondrias, porque se comporta como un transportador de O_2.

Gasto cardíaco. Dado el aumento de los estímulos simpáticos y la menor inhibición parasimpática del nódulo sinoauricular durante el ejercicio, persistirá la taquicardia. Si el esfuerzo es moderado y constante, la frecuencia cardíaca llega a un determinado nivel y permanece así durante todo el período de ejercicio. Sin embargo, cuando aumenta la carga de trabajo, la frecuencia cardíaca lo hace de forma concomitante hasta que se llega a una meseta de unos 180 latidos por minuto durante el ejercicio extenuante. A diferencia de este gran aumento de la frecuencia cardíaca, el incremento del volumen sistólico sólo es del 10-35%, y los valores más altos se observan sólo en personas entrenadas (v. fig. 19-17). En los corredores de larga distancia bien entrenados el gasto cardíaco puede llegar a ser 6-7 veces el observado en reposo, y el volumen sistólico puede duplicarse.

Por tanto, el aumento del gasto cardíaco en el ejercicio se relaciona principalmente con un aumento de la frecuencia cardíaca. Si se desnervan los barorreceptores, las respuestas del gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca al ejercicio serán pequeñas en comparación con las observadas en pacientes con barorreceptores inervados con normalidad. Sin embargo, cuando se produce una desnervación cardíaca total, el ejercicio aumenta el gasto cardíaco igual que en individuos normales. Este aumento del gasto cardíaco se consigue sobre todo a expensas de un aumento del volumen sistólico. Sin embargo, si se administra un antagonista del receptor β-adrenérgico a perros con corazones desnervados, se altera el rendimiento durante el ejercicio. El antagonista β-adrenérgico impide la aceleración del corazón y el aumento de la contractilidad asociados con un aumento de las catecolaminas circulantes. Por tanto, se limita el incremento del gasto cardíaco necesario para conseguir un rendimiento máximo con el ejercicio.

Retorno venoso. Además de la contribución obtenida mediante la constricción de mecanismo simpático de los vasos de capacitancia en las partes del cuerpo que realizan ejercicio y que no, el retorno venoso se facilita por la acción de bombeo auxiliar de los músculos esqueléticos activos y los músculos respiratorios (v. también capítulos 21 y 24). Los músculos que se contraen de forma intermitente comprimen las venas que los atraviesan. Como las válvulas venosas se orientan hacia el corazón, los músculos que se contraen bombean sangre hacia la aurícula derecha (v. capítulo 17). Durante el ejercicio, el flujo de la sangre venosa hacia el corazón está facilitado también por las respiraciones más frecuentes y profun-



● **Figura 19-18.** Ajustes cardiovasculares durante el ejercicio. C: actividad vasoconstrictora; D: actividad vasodilatadora; IX: nervio glosofaríngeo; RV: región vasomotora; X: nervio vago; +: actividad aumentada; –: actividad reducida.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

das, que aumentan el gradiente de presión entre las venas abdominales y torácicas (la presión intratorácica se hace más negativa durante el ejercicio).

En los seres humanos, los reservorios de sangre no contribuyen demasiado al volumen de sangre circulante. De hecho, el volumen de sangre suele reducirse ligeramente durante el ejercicio, lo que se traduce en un aumento del hematocrito. Esta reducción del volumen de sangre se produce por la pérdida de agua al exterior debida al sudor y al aumento de la ventilación, y por el desplazamiento de líquido hacia el músculo que se contrae. Sin embargo, la pérdida de líquido se contrarresta de varias formas. Las pérdidas de líquido del compartimento vascular al músculo en contracción acaban llegando a una meseta, porque aumenta la presión del líquido intersticial y se contrapone al aumento de la presión hidrostática en los capilares del músculo activo. La pérdida de líquido está parcialmente contrarrestada por el desplazamiento de líquido desde las regiones esplácnicas y el músculo inactivo a la circulación. Esta entrada de líquido se debe: *a*) a la reducción de la presión hidrostática en los capilares de estos tejidos, y *b*) al aumento de la osmolaridad plasmática como consecuencia del desplazamiento de moléculas con actividad osmótica desde el músculo en contracción a la sangre. La menor formación de orina a nivel renal también ayuda a conservar el agua corporal.

El gran volumen de sangre venosa que regresa al corazón es bombeado de una forma tan eficaz a través de los pulmones y de la aorta que la presión venosa central es básicamente constante. Por tanto, el mecanismo de Frank-Starling de una mayor longitud inicial de las fibras no justifica el mayor volumen sistólico durante un ejercicio moderado. Las radiografías de los individuos en reposo y durante el ejercicio muestran una reducción del tamaño del corazón durante el ejercicio. Sin embargo, cuando se practica un ejercicio máximo o casi máximo, aumentan la presión en la aurícula derecha y el volumen telediastólico ventricular, y el mecanismo de Frank-Starling contribuye al aumento del volumen sistólico cuando se practica un ejercicio muy intenso.

Presión auricular. Si el ejercicio implica a una gran parte de la musculatura corporal, como la natación o la carrera, la reducción de la resistencia vascular total puede ser notable. A pesar de todo, la presión arterial empieza a aumentar cuando se inicia el ejercicio, y este aumento de la presión arterial es paralelo aproximadamente a la intensidad del ejercicio programado (v. fig. 19-17). Por tanto, el aumento del gasto cardíaco será, proporcionalmente, superior que la reducción de la RPT. La vasoconstricción que se consigue en los tejidos inactivos por el sistema nervioso simpático (y, en cierta medida, por la liberación de catecolaminas en la médula suprarrenal) es importante para mantener la presión arterial normal o alta. La simpatectomía o el bloqueo inducido por fármacos de las fibras nerviosas simpáticas adrenérgicas reducen la presión arterial durante el ejercicio (hipotensión).

La actividad neural simpática también induce vasoconstricción en el músculo esquelético activo cuando se reclutan más músculos. En experimentos en los que una pierna funciona al máximo nivel y la otra empieza a trabajar, el flujo de sangre se reduce en la pierna que estaba trabajando en primer lugar. Además, las concentraciones de noradrenalina en la sangre aumentan de forma significativa durante el ejercicio, y la mayor parte de la noradrenalina se libera en los nervios simpáticos hacia los músculos activos.

Conforme aumenta la temperatura corporal durante el ejercicio, los vasos de la piel se dilatan como respuesta a la estimulación térmica del centro regulador del calor del hipotálamo y la RPT disminuye todavía más. Esta reducción de la RPT reduciría la presión arterial si no fuera por el aumento del gasto cardíaco y la constricción de las arteriolas a nivel renal, esplácnico y de otros tejidos.

En general, la presión arterial media aumenta durante el ejercicio como consecuencia del aumento del gasto cardíaco. Sin embargo, este efecto del aumento del gasto cardíaco está contrarrestado por la reducción global de las RPT, y por ello la presión arterial media sólo aumenta de forma ligera. La vasoconstricción en los lechos vasculares inactivos contribuye a mantener la presión arterial normal para conseguir una perfusión adecuada de los tejidos activos. La presión arterial media real alcanzada durante el ejercicio corresponde a un equilibrio entre el gasto cardíaco y la RPT (v. capítulo 17). La presión sistólica suele aumentar más que la diastólica, lo que se traduce en un aumento de la presión diferencial (v. fig. 19-17). Este aumento de la presión diferencial puede explicarse principalmente por el aumento del volumen sistólico, pero también por una eyección de sangre más rápida en el ventrículo izquierdo, con un menor flujo periférico durante el breve período de eyección ventricular (v. también el capitulo 17).

Ejercicio intenso

Durante el ejercicio agotador, los mecanismos de compensación empiezan a fallar. La frecuencia cardíaca alcanza un nivel máximo de 180 lpm y el volumen sistólico llega a una meseta. La frecuencia cardíaca puede entonces disminuir, y esto se traducirá en una reducción de la presión arterial. También es frecuente que el paciente se deshidrate. La actividad vasoconstrictora simpática predomina sobre las influencias vasodilatadoras en los vasos de la piel, lo que reduce la velocidad de pérdida de calor. La temperatura corporal suele estar elevada durante el ejercicio. La reducción de la pérdida de calor mediante vasoconstricción cutánea puede ocasionar temperaturas corporales muy elevadas y un sufrimiento agudo durante el ejercicio intenso. Se produce una reducción del pH tisular y sanguíneo como consecuencia del aumento de producción de ácido láctico y CO_2. La reducción del pH puede ser el factor fundamental que determina la máxima intensidad de ejercicio que cada individuo consigue soportar. El dolor muscular, una sensación subjetiva de agotamiento, y la pérdida del deseo de continuar condicionan la tolerancia al ejercicio. En la figura 19-18 se resumen los efectos neurales y locales del ejercicio sobre el aparato cardiovascular.

Recuperación tras el ejercicio

Cuando se interrumpe el ejercicio, la frecuencia y el gasto cardíaco disminuyen con rapidez y, básicamente, desaparece el estímulo simpático sobre el corazón. La RPT sigue siendo baja durante algún tiempo tras la interrupción del ejercicio, posiblemente porque los metabolitos vasodilatadores se acumulan en el músculo durante el período de ejercicio. Como consecuencia de la reducción del gasto cardíaco y la persistencia de la vasodilatación muscular, la presión arterial disminuirá, a menudo por debajo de los

http://booksmedicos.org

niveles previos al ejercicio, durante períodos de tiempo breves y, posteriormente, se estabilizará en niveles normales gracias a los reflejos barorreceptores.

Límites del rendimiento durante el ejercicio

Los dos factores fundamentales que limitan el rendimiento del músculo esquelético en las personas son la velocidad de utilización del oxígeno en los músculos y el aporte muscular de oxígeno. Sin embargo, posiblemente el consumo muscular de oxígeno no sea un factor crítico. Durante el ejercicio, el consumo máximo de O_2 (VO_2max) de un gran porcentaje de la masa muscular corporal no sufre cambios o aumenta de forma ligera cuando se activan más músculos. De hecho, durante la actividad de una gran masa muscular, como sucede cuando se practica ciclismo de forma enérgica, la adición de un ejercicio bilateral con los brazos sin modificaciones en el esfuerzo del ciclista producirá sólo un pequeño incremento del gasto cardíaco y de VO_2max. Sin embargo, este ejercicio adicional con los brazos reducirá el flujo a las piernas. Esta vasoconstricción de mecanismo central (reflejo barorreceptor) durante el gasto cardíaco máximo impide la reducción de la presión arterial que se asociaría a una vasodilatación de mecanismo metabólico en el músculo activo. Si el consumo muscular de oxígeno fuera un factor limitante importante, el reclutamiento de más músculos en contracción debería traducirse en un consumo muy superior de oxígeno para cubrir las mayores demandas.

La limitación del aporte de oxígeno puede ser debida a una inadecuada oxigenación de la sangre en los pulmones o a la limitación en el aporte de sangre cargada de oxígeno a los músculos. La incapacidad de oxigenar por completo la sangre a nivel pulmonar puede descartarse, porque incluso cuando se realiza el ejercicio más enérgico posible a nivel del mar, la sangre arterial está totalmente saturada de oxígeno. Por tanto, parece que el factor limitante del rendimiento muscular es el aporte de oxígeno a los músculos activos (o flujo de sangre, porque el contenido de oxígeno en la sangre arterial es normal). Esta limitación se puede deber a la incapacidad para aumentar el gasto cardíaco por encima de un nivel crítico, y esta incapacidad se debe a su vez a una limitación del volumen sistólico, dado que la frecuencia cardíaca llega a su nivel máximo antes de que se alcance la VO_2max. Por tanto, el principal factor limitante del rendimiento muscular es la capacidad de bombeo del corazón.

Entrenamiento y acondicionamiento físico

La respuesta del aparato cardiovascular al ejercicio regular es aumentar su capacidad de transportar oxígeno a los músculos activos y mejorar la capacidad de utilizar el oxígeno en el músculo. La VO_2max varía en función del grado de acondicionamiento físico. El entrenamiento incrementa la VO_2max de forma progresiva, y el nivel de meseta se alcanza cuando el acondicionamiento es máximo. Los deportistas muy entrenados tienen una frecuencia cardíaca en reposo más baja, con un volumen sistólico más elevado y unas resistencias periféricas menores que las que tenían antes de entrenarse o después de sufrir una pérdida de forma. La baja frecuencia cardíaca en reposo se debe a un mayor tono vagal y un menor tono simpático. Durante el ejercicio, la frecuencia cardíaca máxima de un individuo entrenado es igual que en una persona no entrenada, pero el nivel de esfuerzo con el que se alcanza es mayor.

Una persona entrenada tiene también una resistencia vascular baja en los músculos. Si un individuo practica ejercicio con una pierna de forma regular durante mucho tiempo, pero no con la otra, la resistencia vascular será inferior, y la VO_2max será mayor en la pierna «entrenada» que en la «no entrenada». El acondicionamiento físico también se asocia con una mayor capacidad de extracción de oxígeno de la sangre (mayor diferencia arteriovenosa de oxígeno) en los músculos. Cuando se produce un entrenamiento a largo plazo aumentará la densidad de los capilares en el músculo esquelético. Este aumento del número de arteriolas puede explicar la reducción de las resistencias vasculares musculares. El número de mitocondrias aumenta, como también lo hacen las enzimas oxidativas en las mismas. Además, el grado de actividad ATPasa, de mioglobina y las enzimas que participan en el metabolismo de los lípidos aumentan como respuesta a la preparación física.

APLICACIÓN CLÍNICA

El entrenamiento de resistencia, como correr o nadar, aumenta el volumen ventricular izquierdo sin incrementar el grosor de la pared ventricular. Por el contrario, el entrenamiento de fuerza, como el levantamiento de pesos, aumenta el espesor ventricular (hipertrofia), con poco efecto sobre el volumen. Sin embargo, este incremento del espesor de la pared es pequeño en comparación con el que se observa en la hipertensión crónica, en la cual la poscarga está elevada de forma persistente por las elevadas resistencias periféricas.

Hemorragia

El aparato cardiovascular es el principal sistema afectado en un individuo que ha perdido una gran cantidad de sangre. La presión arterial sistólica y diastólica y la presión diferencial disminuyen, y el pulso arterial es rápido e irregular. Las venas cutáneas se colapsan y se llenan lentamente cuando se comprimen a nivel central. La piel está pálida, húmeda y levemente cianótica. La respiración es rápida, pero puede ser superficial o profunda.

Evolución de los cambios de la presión arterial

Cuando se produce una hemorragia, el gasto cardíaco disminuye. La cantidad de sangre que se extrae cuando se dona sangre (10%) se tolera bien y se producen pocos cambios en la presión arterial media, pero esto no sucede así cuando se pierden cantidades más importantes de la circulación. Los cambios de la presión arterial media tras una hemorragia aguda se muestran en la figura 19-19. Si se produce una pérdida de sangre suficiente como para reducir la presión arterial media hasta 50 mmHg, se produce un aumento espontáneo de la presión hasta valores control en los 20-30 minutos siguientes. En algunos individuos (curva A, fig. 19-19), la presión aumenta inicialmente cuando se interrumpe la hemorragia, pero luego se reduce y sigue haciéndolo a una velocidad acelerada hasta que se produce la muerte. Este progresivo deterioro de la función cardiovascular se denomina shock hemorrágico. En algún momento tras la hemorragia, el deterioro de la función cardiovascular se vuelve ya irreversible. Con los tratamientos conocidos, el desenlace mortal sólo se puede prevenir de forma temporal, incluso con transfusiones masivas de sangre de donante.

Mecanismos de compensación

Los cambios que se producen en la presión arterial nada más sufrir una pérdida aguda de sangre (v. fig. 19-19) in-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

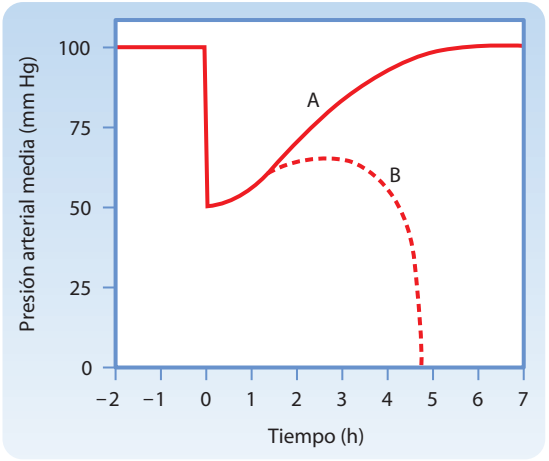
dican que ciertos mecanismos de compensación están en funcionamiento. Cualquier mecanismo que aumente la presión arterial hacia los valores normales como respuesta a una reducción de la presión se denomina mecanismo de retroalimentación negativa. Este mecanismo se llama negativo porque la dirección del cambio secundario en la presión es de sentido opuesto al cambio responsable de su puesta en marcha tras la pérdida aguda de sangre. Se inducen las siguientes respuestas de retroalimentación negativa: *a)* reflejos barorreceptores; *b)* reflejos quimiorreceptores; *c)* respuestas de isquemia cerebral; *d)* reabsorción de los líquidos tisulares; *e)* liberación de sustancias vasoconstrictoras endógenas, y *f)* conservación renal de sal y agua.

Reflejos barorreceptores. La reducción de la presión arterial media y la presión diferencial durante la hemorragia disminuye la estimulación de los barorreceptores en los senos carotídeos y el cayado aórtico (v. capítulo 18). Se inducen así varias respuestas cardiovasculares, todas ellas orientadas a recuperar la presión arterial normal. Entre ellas se incluyen una reducción del tono vagal con aumento del tono simpático, un aumento de la frecuencia cardíaca y el aumento de la contractilidad del miocardio.

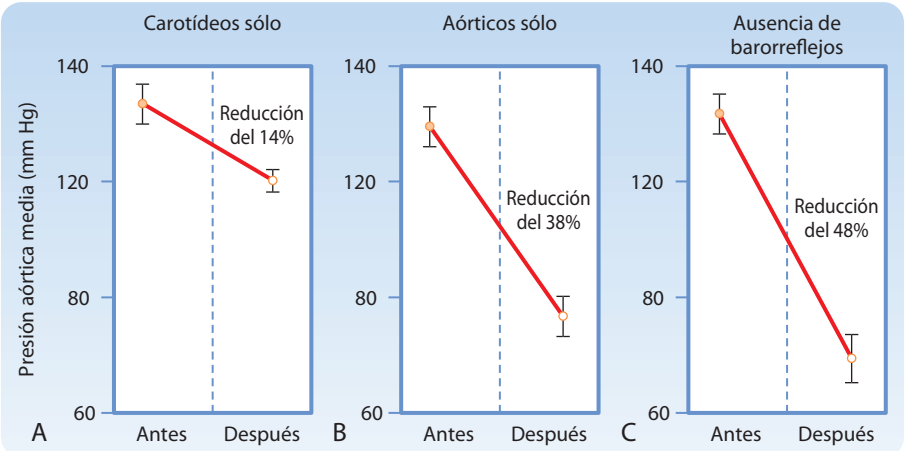
El aumento del tono simpático determina también una venoconstricción generalizada, que tiene las mismas consecuencias hemodinámicas que la transfusión de sangre (v. fig. 19-9). La activación simpática determina la vasoconstricción de determinados reservorios de sangre, y esta vasoconstricción tiene el mismo efecto que una autotransfusión de sangre hacia la circulación. En los seres humanos, las ramas cutáneas, pulmonares y hepáticas de la vasculatura son los principales reservorios de sangre.

La constricción arteriolar generalizada es una respuesta llamativa ante la reducción de la estimulación de los barorreceptores durante una hemorragia. El aumento reflejo de la resistencia periférica reduce la caída de la presión arterial secundaria a una disminución del gasto cardíaco. La figura 19-20 muestra el efecto de una pérdida del 8% de sangre sobre la presión aórtica media. Cuando se seccionaron los dos vagos para eliminar la influencia de los barorreceptores del cayado aórtico y sólo funcionaron los barorreceptores del seno carotídeo (fig. 19-20, *A*), esta hemorragia redujo la presión aórtica media en el 14%. Este cambio de presión no fue significativamente distinto de la reducción observada (12%) cuando esta misma hemorragia se producía antes de la vagotomía (no se muestra). Cuando se desnervaban los senos carotídeos y los reflejos barorreceptores aórticos estaban intactos, una pérdida de sangre del 8% se tradujo en una reducción del 38% de la presión aórtica media (v. fig. 19-20, *B*). Por tanto, los barorreceptores del seno carotídeo fueron más eficaces que los aórticos para atenuar la reducción de la presión. Sin embargo, también debería haber actuado el reflejo barorreceptor aórtico, porque cuando se interrumpieron ambos grupos de vías barorreceptoras aferentes (v. figura 19-20, *C*), la pérdida del 8% de sangre determinó una reducción de la presión arterial del 48%.

La constricción arteriolar durante la hemorragia es generalizada, pero no uniforme. La vasoconstricción como respuesta a la hemorragia resulta más llamativa en los lechos vasculares esplácnico, cutáneo y muscular esquelético, pero es ligera o falta por completo en los lechos vasculares coronario y cerebral. En muchos casos, la resistencia vascular cerebral y coronaria disminuye. El menor gasto cardíaco se redistribuye de forma que se favorece el flujo por el encéfalo y el corazón.



● Figura 19-19. Cambios de la presión arterial media tras una hemorragia rápida. En el momento 0 la sangre se elimina con rapidez, lo que determina una reducción de la presión arterial media hasta 50 mmHg. Tras un período en el cual la presión regresa hasta el nivel control, algunos individuos siguen mejorando hasta que recuperan la presión control (**curva A**). Sin embargo, en otros pacientes la presión sigue reduciéndose hasta la muerte (**curva B**).



● Figura 19-20. Cambios en la presión aórtica media como respuesta a una pérdida de sangre del 8% en tres grupos de individuos. **A**, Los barorreceptores del seno carotídeo estaban intactos, y los reflejos aórticos se interrumpieron. **B**, Los reflejos aórticos estaban intactos y se interrumpieron los reflejos de los senos carotídeos. **C**, Se interrumpieron todos los reflejos sinoaórticos. (Datos de Shepherd JT: Circulation 50:418, 1974; derivados de los datos de Edis AJ: Am J Physiol 221: 1352, 1971.)

http://booksmedicos.org

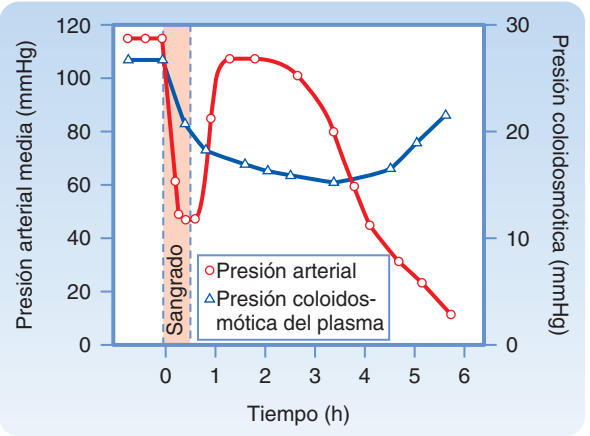
En los primeros estadios de una hemorragia de leve a moderada, la resistencia renal cambia sólo ligeramente. La tendencia de la actividad simpática aumentada a constreñir los vasos renales se contrarresta por los mecanismos de autorregulación (v. capítulos. 18 y 32). Cuando se produce una hemorragia más prolongada e intensa, la vasoconstricción renal será intensa.

La intensa vasoconstricción renal y esplácnica durante la hemorragia favorece al corazón y el cerebro. Sin embargo, si esta constricción persiste demasiado tiempo, puede resultar perjudicial. Es frecuente que los pacientes sobrevivan al período de hipotensión aguda de una hemorragia grave prolongada, pero fallezcan a los pocos días por la insuficiencia renal secundaria a la isquemia renal. La isquemia intestinal también puede determinar estos efectos perniciosos. Por ejemplo, se produce una hemorragia intestinal con descamación masiva de la mucosa a las pocas horas de una hipotensión hemorrágica. Además, la reducción del flujo esplácnico determina edema en las células centrolobulillares hepáticas (es decir, las más próximas a la vena central). La consiguiente obstrucción de los sinusoides hepáticos incrementa la presión venosa portal, y esta respuesta aumenta la pérdida intestinal de sangre.

Reflejos quimiorreceptores. La reducción de la presión arterial por debajo de 60 mmHg no determina ninguna respuesta adicional a través de los reflejos barorreceptores, porque este nivel de presión representa el umbral para la estimulación (v. capítulo 18). Sin embargo, una presión arterial baja puede estimular los quimiorreceptores periféricos, porque el flujo local inadecuado de sangre causa hipoxia en el tejido quimiorreceptor. La excitación de los quimiorreceptores puede potenciar la vasoconstricción, que ya existe en la periferia a través del reflejo barorreceptor. Además, la estimulación respiratoria ayuda al retorno venoso gracias a los mecanismos de bombeo auxiliares descritos anteriormente (v. también el capítulo 24).

Isquemia cerebral. Cuando la presión arterial disminuye hasta un nivel inferior a 40 mmHg como consecuencia de la pérdida de sangre, la isquemia cerebral que se produce activa el sistema simpaticosuprarrenal. La descarga nerviosa simpática es varias veces superior a la actividad neural máxima que se produce cuando se interrumpe la estimulación de los barorreceptores. La vasoconstricción y el aumento de la contractilidad del miocardio pueden ser intensos. Cuando se produce una isquemia cerebral más importante, los centros vagales también se activan, y la consiguiente bradicardia agrava la hipotensión que generó la isquemia cerebral.

Reabsorción de los líquidos tisulares. La hipotensión arterial, la constricción arteriolar y la reducción de la presión venosa durante la hipotensión hemorrágica reducen la presión hidrostática en los capilares. El equilibrio de estas fuerzas determina una reabsorción neta de líquido intersticial hacia el compartimento vascular (v. capítulo 17). La rapidez de esta respuesta se muestra en la figura 19-21. Cuando se extrajo un 45% del volumen de sangre estimado en un período de 30 minutos, la presión arterial media se redujo con rapidez, y después se recuperó en gran medida hasta casi recuperar el valor control. La presión coloidosmótica del plasma se redujo de forma notable durante el sangrado, y siguió haciéndolo de forma más gradual durante varias horas. La reducción de la presión coloidosmótica refleja la dilución de la sangre por los tejidos tisulares que contienen escasas proteínas.



● **Figura 19-21.** Cambios en la presión arterial y la presión coloidosmótica del plasma como respuesta a la extracción del 45% del volumen estimado de sangre en un período de 30 minutos que comienza en el momento 0. (Reproducido de Zweifach BW: Anesthesiology 41:157, 1974.)

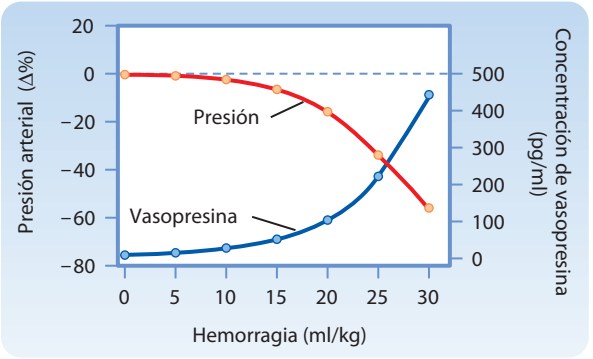
Por tanto, es posible introducir una cantidad importante de líquido en la circulación durante la hemorragia. Los capilares pueden reabsorber unos 0,25 ml de sangre por kilogramo de peso corporal. De este modo, se puede realizar una autoinfusión de aproximadamente 1 l de líquido cada hora desde los espacios intersticiales al sistema circulatorio, tras una pérdida aguda de sangre en una persona normal.

También se puede producir un lento desplazamiento de cantidades notables de líquidos desde el espacio intracelular al extracelular. Este intercambio de líquido posiblemente viene mediado por la secreción de cortisol en la corteza suprarrenal en respuesta a la hemorragia. Parece ser que el cortisol es fundamental para recuperar todo el volumen de plasma tras un sangrado.

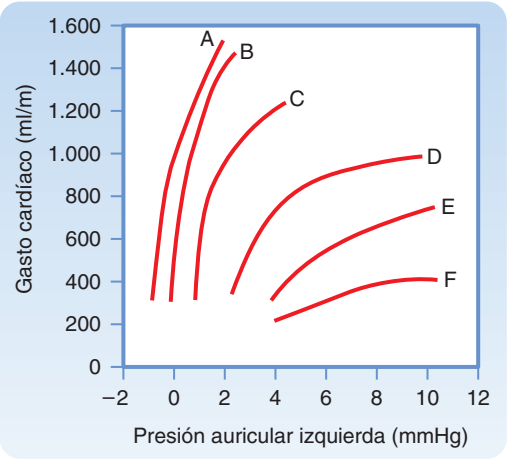
Vasoconstrictores endógenos. Las catecolaminas, la adrenalina y la noradrenalina se liberan de la médula suprarrenal como respuesta a los mismos estímulos que inducen las descargas simpáticas generalizadas (v. capítulo 42). Las concentraciones sanguíneas de catecolaminas están elevadas durante y después de una hemorragia. Cuando el sangrado es tan importante que la presión arterial se reduce a 40mmHg, las concentraciones de catecolaminas pueden aumentar hasta 50 veces. La adrenalina procede de forma casi exclusiva de la médula suprarrenal, mientras que la noradrenalina se origina tanto en la médula suprarrenal como en las terminaciones nerviosas simpáticas periféricas. Estas sustancias humorales refuerzan los efectos de la actividad nerviosa simpática descritos anteriormente.

La vasopresina (hormona antidiurética) es un potente vasoconstrictor secretado por la neurohipófisis como respuesta a una hemorragia (v. capítulos 34 y 40). La concentración plasmática de vasopresina aumenta de forma progresiva al reducirse la presión arterial (fig. 19-22). Los receptores responsables de este aumento de la liberación de vasopresina son los barorreceptores del cayado

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 19-22. Cambios porcentuales medios en la presión arterial y la concentración de vasopresina plasmática como respuesta a la pérdida de sangre. (Reproducido de Shen YT y cols: Circ Res 68:1422, 1991.)



● Figura 19-23. Curva de función ventricular del ventrículo izquierdo en el shock hemorrágico. La curva A es la curva de la función control; la curva B corresponde a los 117 minutos; la curva C, a los 247 minutos; la curva D, a los 280 minutos; la curva E, a los 295 minutos, y la curva F, a los 310 minutos del sangrado inicial. (Reproducido de Crowell JW, Guyton AC: Am J Physiol 203:248. 1962.)

aórtico y el seno carotídeo (alta presión) y los receptores de distensión de la aurícula izquierda (baja presión).

La reducción de la perfusión renal durante la hipotensión hemorrágica determina la secreción de renina en el aparato yuxtaglomerular (v. capítulo 34). Esta enzima actúa sobre una proteína plasmática, el angiotensinógeno, para dar origen a un decapéptido denominado angiotensina-I, que, a su vez, se degrada para generar el octapéptido activo angiotensina-II por la acción de la enzima conversora de la angiotensina (ECA); la angiotensina-II es un vasoconstrictor muy potente.

Conservación renal de sal y agua. Los líquidos y electrólitos se conservan en los riñones durante una hemorragia gracias a diversos estímulos, entre otros la secreción aumentada de vasopresina que se ha descrito antes (v. fig. 19-22), y también al aumento de la actividad simpática renal, que estimula la reabsorción de NaCl en la nefrona (reduce su excreción). La caída de la presión arterial reduce el filtrado glomerular, lo que también reduce la excreción de agua y electrólitos. Además, el aumento de las concentraciones de angiotensina-II antes comentado estimula la liberación de aldosterona en la corteza suprarrenal. A su vez, la aldosterona estimula la reabsorción de NaCl por las nefronas, de forma que se reduce la excreción de NaCl y agua (v. también el capítulo 34).

Mecanismos descompensadores

En contraposición con los mecanismos de retroalimentación negativa, la hemorragia induce también unos mecanismos de retroalimentación positiva latentes. Estos mecanismos exageran cualquier cambio primario inducido por la hemorragia. De forma concreta, estos mecanismos de retroalimentación positiva agravan la hipotensión inducida por la pérdida de sangre y tienden a iniciar círculos «viciosos», que pueden culminar en la muerte del paciente.

La posibilidad de que un mecanismo de retroalimentación positiva culmine en un círculo vicioso depende de la ganancia de este mecanismo. La ganancia es el cociente entre los cambios secundarios inducidos por un mecanismo determinado y el cambio inicial en sí mismo. Un cociente superior a 1 induce un círculo vicioso, mientras que una ganancia inferior a 1 no lo hace. Plantéese un mecanismo de retroalimentación positiva con una ganancia de 2. Si la presión arterial media se redujera en 10 mmHg, un mecanismo de retroalimentación positiva con una ganancia de 2 induciría una reducción secundaria de la presión de 20 mmHg, lo que, a su vez, reduciría la presión en 40 mmHg más. Por tanto, cada cambio inducirá otro posterior, que será el doble del anterior. De este modo, la presión arterial media se reduciría a una velocidad cada vez mayor, hasta la muerte del paciente. Este proceso se representa en la curva B de la figura 19-19.

Por el contrario, un mecanismo de retroalimentación positiva con una ganancia de 0,5 también exageraría cualquier cambio de la presión arterial media, pero el cambio no ocasionaría de forma necesaria la muerte. Si se produjera una reducción súbita de la presión arterial en 10 mmHg, se produciría un mecanismo de retroalimentación positiva que se traduciría en una disminución adicional de otros 5 mmHg. Esto induciría, a su vez, una reducción adicional de 2,5 mmHg, y este proceso seguiría en pasos descendentes hasta que la presión arterial alcanzara valores de equilibrio.

Algunos de los mecanismos de retroalimentación positiva más importantes durante la hemorragia incluyen: *a*) insuficiencia cardíaca; *b*) acidosis; *c*) depresión del sistema nervioso central; *d*) aberraciones en la coagulación de la sangre, y *e*) depresión del sistema mononuclear fagocítico (SMF)*.

Insuficiencia cardíaca. La importancia de la insuficiencia cardíaca en la progresión del shock durante la hemorragia está controvertida. Todos los investigadores coinciden en que el corazón fracasa en las fases terminales, pero existen diferencias de opinión acerca de la importancia de la insuficiencia cardíaca en las fases más precoces de la hipotensión hemorrágica. Los desplazamientos a la dere-

*El SMF (que anteriormente se denominó sistema reticuloendotelial) está constituido por macrófagos, que se distribuyen por todo el organismo. Se originan en la médula ósea y persisten durante un corto período de tiempo en la sangre circulante en forma de monocitos. Posteriormente, emigran a los tejidos, donde fagocitan cuerpos extraños y presentan antígenos a los linfocitos para generar la respuesta inmunitaria adaptativa. Las células del SMF incluyen las células de Kupffer hepáticas, los macrófagos alveolares, la microglía y las células de Langerhans.

http://booksmedicos.org

cha de las curvas de función ventricular (fig. 19-23) aportan evidencias de una depresión progresiva de la contractilidad del miocardio durante la hemorragia.

La hipotensión inducida por la hemorragia reduce el flujo coronario y deprime así la función ventricular. La consiguiente reducción del gasto cardíaco reduce todavía más la presión arterial, un ejemplo clásico del mecanismo de retroalimentación positiva. Además, el menor flujo de sangre hacia los tejidos periféricos condiciona que se acumulen metabolitos vasodilatadores que reducen la resistencia periférica y agravan, de este modo, la caída de la presión arterial.

Acidosis. Un flujo inadecuado de sangre durante una hemorragia afecta al metabolismo de todas las células. El menor aporte de oxígeno a las células acelera la producción de ácido láctico y otros metabolitos ácidos en los tejidos. Además, las alteraciones de la función renal impiden una excreción adecuada del exceso de hidrogeniones, lo que determina una acidosis metabólica generalizada. El efecto depresor resultante de la acidosis sobre el corazón reduce aún más la perfusión tisular y agrava la acidosis metabólica. La acidosis reduce también la reactividad del corazón y los vasos de resistencia frente a las catecolaminas liberadas en los nervios y circulantes, lo que agrava la hipotensión.

Depresión del sistema nervioso central. La hipotensión en el shock reduce el flujo sanguíneo cerebral. Los grados moderados de isquemia cerebral inducen una notable estimulación nerviosa simpática del corazón, las arteriolas y las venas, según se ha comentado anteriormente. Sin embargo, en la hipotensión grave, los centros cardiovasculares del tronco del encéfalo se acaban deprimiendo por un flujo de sangre inadecuado. La pérdida consiguiente del tono simpático reduce el gasto cardíaco y las resistencias periféricas, y la posterior disminución de la presión arterial media agrava la falta de adecuación de la perfusión cerebral.

Los opioides endógenos, como las encefalinas o las β-endorfinas, pueden liberarse hacia el encéfalo y la circulación en respuesta a los mismos factores de estrés que inducen el shock circulatorio. Los opioides se almacenan, igual que las catecolaminas, en gránulos de secreción de la médula suprarrenal y las terminaciones nerviosas simpáticas, y se liberan juntos como respuesta al estrés. Unos estímulos parecidos inducen la liberación de β-endorfina y hormona adrenocorticotropa de la adenohipófisis. Los opioides deprimen los centros del tronco del encéfalo que intervienen en algunos de los mecanismos de adaptación autónomos frente a la hemorragia, la endotoxemia y otras situaciones inductoras de shock. Por el contrario, el antagonista de los opioides naloxona mejora la función cardiovascular y la supervivencia en las distintas formas de shock.

Aberraciones en la coagulación de la sangre. Las alteraciones de la coagulación tras una hemorragia son clásicamente bifásicas. Una fase inicial de hipercoagulabilidad va seguida de una fase secundaria de hipocoagulabilidad y fibrinólisis. En la primera fase, las plaquetas y los leucocitos se adhieren al endotelio vascular, y se producen coágulos o trombos intravasculares a los pocos minutos de producirse una hemorragia grave. La coagulación puede ser extensa por todos los vasos pequeños.

La fase inicial está potenciada por la liberación de tromboxano A_2 en diversos tejidos isquémicos. Esta sustancia determina la agregación de las plaquetas, y conforme se van agregando más plaquetas, se produce la liberación de más tromboxano, y más plaquetas van quedando atrapadas. Esta forma de retroalimentación positiva intensifica y prolonga la tendencia a la coagulación. La mortalidad asociada con ciertas intervenciones inductoras de shock se ha reducido de forma considerable mediante la administración de anticoagulantes, como heparina.

Sistema mononuclear fagocítico. Durante el curso de una hipotensión hemorrágica, la función del SMF se deprime. La actividad fagocitaria del SMF está modulada por una proteína opsónica. La actividad opsónica en el plasma se reduce durante el shock, y este cambio puede ser responsable en parte de la depresión de la función del SMF. En consecuencia, se producen alteraciones en los mecanismos de defensa antibacteriana y antitoxinas. Las endotoxinas generadas por la flora bacteriana intestinal normal entran de forma constante en la circulación. En condiciones normales, son inactivadas por el SMF, sobre todo en el hígado. Cuando se deprime el SMF, estas endotoxinas entran en la circulación general y provocan una vasodilatación importante generalizada, principalmente mediante la inducción de la síntesis de una isoforma de la óxido nítrico sintasa en el músculo liso de los vasos de todo el cuerpo. La profunda vasodilatación que inducen agrava los cambios hemodinámicos secundarios a la hemorragia.

Además de su papel en la inactivación de la endotoxina, los macrófagos liberan muchos de los mediadores asociados al shock. Entre ellos se incluyen hidrolasas ácidas, proteasas neutral, radicales de oxígeno, algunos factores de la coagulación y los siguientes derivados del ácido araquidónico: prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Los macrófagos también liberan algunas monocinas, que modulan la regulación de la temperatura, el metabolismo intermedio, la secreción de hormonas y el sistema inmunitario.

Interacciones entre los mecanismos de retroalimentación positivos y negativos

La hemorragia induce una multitud de alteraciones metabólicas y circulatorias. Algunos de estos cambios son compensadores, mientras que otros descompensan. Algunos de estos mecanismos de retroalimentación se asocian con una ganancia alta, y otros, con una ganancia baja. Además, la ganancia de cualquier mecanismo específico cambia según la gravedad de la hemorragia. Por ejemplo, cuando se produce una ligera pérdida de sangre, la presión arterial media se mantiene dentro de valores normales, y la ganancia de los reflejos barorreceptores es alta. Cuando las pérdidas de sangre son más importantes y la presión arterial media es inferior a 60 mmHg (es decir, inferior al umbral de los barorreceptores), las reducciones adicionales de la presión no tienen más influencia a través de los reflejos barorreceptores. Por tanto, por debajo de este valor crítico de presión, la ganancia del reflejo barorreceptor será cero o próxima a este valor.

En general, cuando se producen grados menores de hemorragia, las ganancias de los mecanismos de retroalimentación negativa son altas, mientras que en los de retroalimentación positiva son bajas. Cuando la hemorragia es importante, se invierte esta relación. Las ganancias de los distintos mecanismos se suman de forma algebraica. Por tanto, la aparición de un círculo vicioso depende de que la suma de ganancias positivas y negati-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

vas tenga un valor superior a 1. Las ganancias superiores a 1 se asocian más a las hemorragias intensas. Por tanto, para evitar un círculo vicioso, las hemorragias graves deben tratarse de forma rápida e intensiva, si es posible con una transfusión de sangre, antes de que el proceso sea irreversible.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. En el aparato cardiovascular predominan dos importantes relaciones entre el gasto cardíaco (Q_h) y la presión venosa central (P_v). En cuanto al corazón, el Q_h varía de forma directa en función de la P_v (o precarga) dentro de un amplio rango de valores de P_v. Esta relación se representa en la curva de la función cardíaca, y expresa el mecanismo de Frank-Starling. En el sistema vascular, la P_v varía de forma inversa con el Q_h. Esta relación se representa en la curva de la función vascular, y refleja el hecho de que cuando aumenta Q_h, un mayor porcentaje del volumen total de sangre se localiza en las arterias, y menos en las venas.
2. Los principales mecanismos cardíacos que regulan el gasto cardíaco son los cambios en el número de puentes cruzados en el miocardio y en la afinidad de las proteínas contráctiles por el calcio. Los principales factores que regulan la curva de función vascular son la distensibilidad arterial y la venosa, la resistencia vascular periférica y el volumen total de sangre.
3. Los valores de equilibrio de Q_h y P_v que predominan con una serie de condiciones determinadas están marcados por el cruce entre las curvas de función cardíaca y vascular. Cuando la frecuencia cardíaca es muy alta o muy baja, el corazón no es capaz de bombear una cantidad de Q_h adecuada. Cuando la frecuencia es muy baja, el aumento del llenado durante la diástole no consigue compensar el pequeño número de contracciones cardíacas por minuto. Cuando la frecuencia cardíaca es muy alta, el gran número de contracciones por minuto no consigue compensar el tiempo de llenado inadecuado.
4. La gravedad influye sobre el Q_h porque las venas son tan distensibles que una cantidad importante de sangre tiende a acumularse en las partes declives del cuerpo. La respiración induce cambios en el gradiente de presiones entre las venas intratorácicas y extratorácicas. Por tanto, la respiración se comporta como un sistema de bombeo auxiliar, que puede condicionar el valor medio de Q_h e inducir cambios rítmicos en el volumen sistólico durante las distintas fases del ciclo respiratorio.
5. Cuando se va a practicar ejercicio, se inhiben los impulsos que van al corazón a través del nervio vago y se activan los nervios simpáticos mediante una orden central. La consecuencia es un incremento de la frecuencia cardíaca, de la fuerza de contracción del miocardio y de las resistencias vasculares regionales. Además, la resistencia vascular aumenta en la piel, los riñones, las regiones esplácnicas y los músculos inactivos, mientras que se reduce de forma importante en los músculos activos. El efecto conjunto será una marcada reducción de la resistencia periférica total, lo que junto con la acción de bombeo auxiliar de los músculos esqueléticos que se contraen aumenta en gran medida el retorno venoso. El aumento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad del miocardio, inducidos ambos por la activación del sistema nervioso simpático, permite al corazón transferir la sangre hacia las circulaciones sistémica y pulmonar, lo que aumenta el gasto cardíaco. El volumen sistólico sólo aumenta de forma ligera. También se incrementa la extracción de oxígeno de la sangre y el consumo de oxígeno y, de forma ligera también, la presión sistólica y arterial media. Dado que la temperatura corporal aumenta durante el ejercicio, los vasos de la piel se dilatan. Sin embargo, cuando la frecuencia cardíaca llega a valores máximos con un ejercicio intenso, los vasos de la piel se contraen, lo que aumenta el volumen eficaz de sangre, pero determina un aumento todavía mayor de la temperatura corporal y genera una sensación de agotamiento. El factor limitante en el rendimiento durante el ejercicio es el aporte de sangre a los músculos activos.
6. Las hemorragias agudas inducen taquicardia, hipotensión, constricción arteriolar generalizada y venoconstricción generalizada. La pérdida aguda de sangre induce una serie de mecanismos de retroalimentación negativa (compensadores), como los reflejos barorreceptores y quimiorreceptores, las respuestas frente a una isquemia cerebral moderada, la reabsorción de líquidos tisulares, la liberación de vasoconstrictores endógenos y la conservación renal de agua y electrólitos. Las hemorragias agudas también pueden inducir una serie de mecanismos de retroalimentación positivos (descompensación), como la insuficiencia cardíaca, la acidosis, la depresión del SNC, las alteraciones en la coagulación de la sangre y la depresión del sistema mononuclear fagocítico. La evolución de las pérdidas agudas de sangre depende de la suma de ganancias entre los mecanismos de retroalimentación positivos y negativos, y de las interacciones entre ellos.

http://booksmedicos.org

SECCIÓN CINCO

EL APARATO RESPIRATORIO

Michelle M. Cloutier y Roger S. Thrall

CAPÍTULO 20 Estructura y función del aparato respiratorio

CAPÍTULO 21 Propiedades mecánicas del pulmón y la pared torácica: estática y dinámica

CAPÍTULO 22 Ventilación ($\dot{V}$), perfusión ($\dot{Q}$) y cociente $\dot{V}/\dot{Q}$

CAPÍTULO 23 Transporte del oxígeno y del dióxido de carbono

CAPÍTULO 24 Control de la respiración

CAPÍTULO 25 Funciones no respiratorias del pulmón

http://booksmedicos.org

http://booksmedicos.org

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 20

Estructura y función del aparato respiratorio

La principal función del pulmón es el intercambio de gases, que corresponde a la introducción de O_2 en el organismo y la eliminación de CO_2. El pulmón interviene también en las defensas del huésped, ya que funciona como una barrera primaria entre el mundo exterior y el interior del cuerpo. Por último, el pulmón es un órgano metabólico que sintetiza y metaboliza numerosos compuestos. En este capítulo se resume la anatomía pulmonar (vías respiratorias altas y bajas, músculos, inervación), el crecimiento y desarrollo del pulmón normal y del que envejece y se destacan los rasgos propios del pulmón. Las características metabólicas del pulmón se comentan en el capítulo 25.

ANATOMÍA PULMONAR

Los pulmones están contenidos en un espacio con un volumen aproximado de 4 l, pero disponen de una superficie para el intercambio de gases equivalente a una pista de tenis (unos 85 m^2). Esta extensa superficie está formada por miríadas de unidades respiratorias que funcionan de forma independiente. A diferencia de lo que sucede en el corazón, y de un modo parecido a lo que sucede en los riñones, los pulmones muestran una unidad funcional, es decir, cada unidad es idéntica a nivel estructural y funciona como todas las demás unidades. Dado que las divisiones del pulmón y la localización de la enfermedad se nombran según la localización anatómica (lóbulo superior derecho, lóbulo inferior izquierdo, etc.), es fundamental comprender la anatomía del pulmón para poder correlacionar la fisiología y la fisiopatología respiratoria con la clínica. En los adultos, los pulmones pesan aproximadamente 1 kg, y el tejido pulmonar representa un 60% de este peso, mientras que el resto corresponde a la sangre. Los **espacios alveolares** son responsables de la mayor parte del volumen pulmonar, y estos espacios se dividen por un tejido que se conoce de forma conjunta como **intersticio**. En el intersticio, se reconocen fundamentalmente fibras de colágeno pulmonar, y es un espacio potencial en el que se pueden acumular células y líquido.

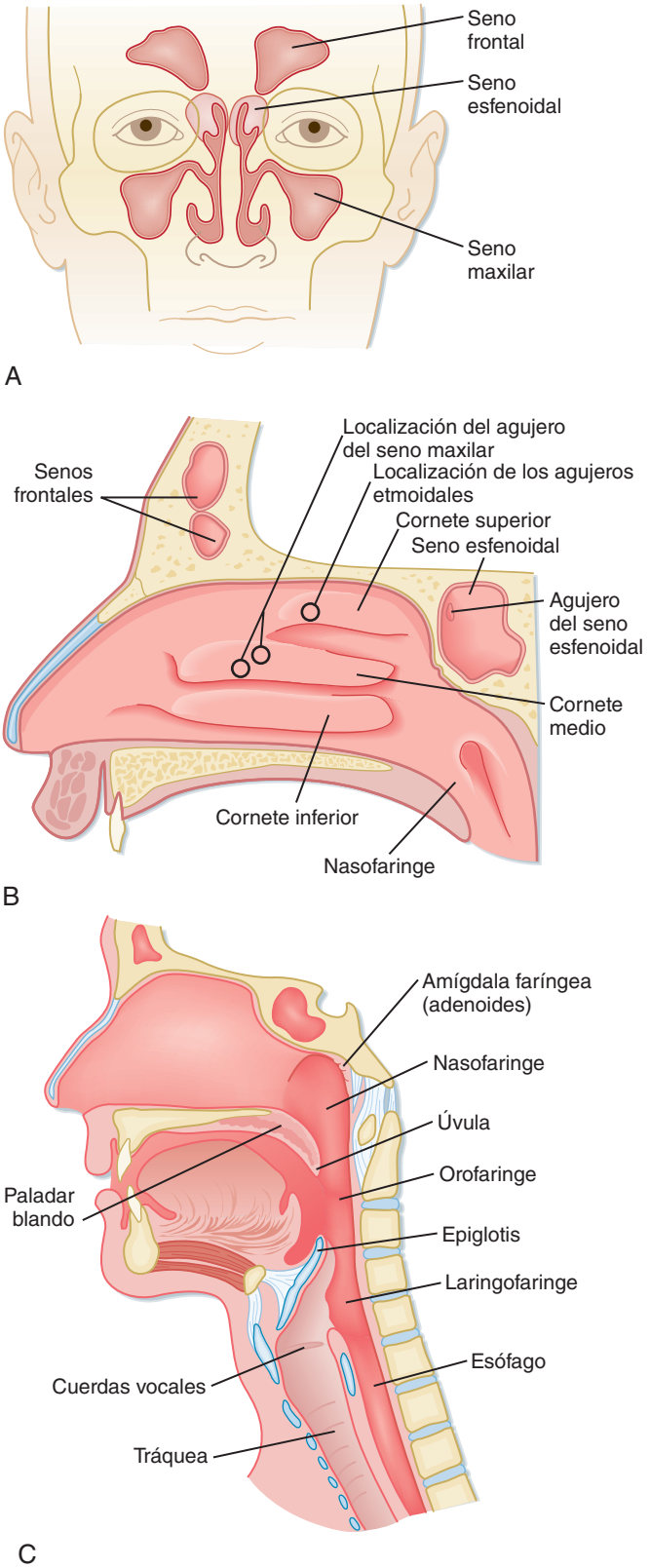
Vías aéreas altas: nariz, senos y laringe

El aparato respiratorio se inicia en la nariz y termina en el **alveolo** más distal**.** Por tanto, en el aparato respiratorio se incluyen la **cavidad nasal**, la **faringe posterior**, la **glotis** y las **cuerdas vocales**, la **tráquea** y todas las ramas del **árbol traqueobronquial**. La **vía respiratoria alta** incluye todas las estructuras localizadas entre la nariz y las cuerdas vocales, incluidos los senos y la laringe, mientras que las **vías respiratorias bajas** incluyen la tráquea, las vías aéreas y los alvéolos. La principal función de la vía respiratoria alta es «preparar» el aire inspirado para que, cuando llegue a la tráquea, tenga la misma temperatura del cuerpo y esté totalmente humidificado. La nariz actúa, además, como un filtro que atrapa y elimina las partículas de más de 10 µm de tamaño. Por último, la nariz es responsable del sentido del olfato. Las terminaciones nerviosas en el techo de la nariz por encima del **cornete superior** transmiten impulsos a través de la **lámina cribosa** al **bulbo olfatorio**. El volumen de la nariz en un adulto mide unos 20 ml, pero su superficie está muy aumentada gracias a los **cornetes nasales**, que son una serie de tres cintas continuas de tejido que protruyen hacia la cavidad nasal (fig. 20-1). En los seres humanos, el volumen de aire que entra en las **narinas** cada día es del orden de 10.000-15.000 litros. La resistencia al flujo de aire en la nariz durante la respiración tranquila representa el 50% de la resistencia total del aparato respiratorio, que equivale a unos 8 $cmH_2O/l/s$. La resistencia nasal aumenta con las infecciones víricas y con el aumento del flujo de aire, como sucede durante el ejercicio. Cuando las resistencias nasales aumentan demasiado, se empieza a respirar por la boca.

El interior de la nariz está revestido de epitelio respiratorio mezclado con células secretoras superficiales. Estas células secretoras producen importantes inmunoglobulinas, mediadores inflamatorios e interferones, que son la primera línea defensiva del huésped. Los **senos paranasales**, que incluyen los **senos frontal, maxilar**, **esfenoides** y **etmoides**, se revisten de epitelio ciliado y casi rodean por completo la entrada nasal. Los cilios facilitan el flujo de moco desde las vías altas y limpian las vías nasales cada 15 minutos, aproximadamente. Los senos realizan dos funciones fundamentales: aligeran el cráneo, lo que facilita la posición erecta, y ofrecen resonancia a la voz. También pueden proteger el encéfalo ante un traumatismo frontal. El líquido que cubre su superficie es propulsado de forma continua hacia la nariz. En algunos senos (p. ej., el **seno maxilar**), las desembocaduras (**ostium**) se localizan en el margen superior, de forma que resultan especialmente susceptibles a la retención del moco. Los agujeros de desembocadura se obstruyen con facilidad por la presencia de edema nasal, y la retención de secreciones puede ser origen de una infección secundaria (**sinusitis**).

Las principales estructuras de la laringe incluyen **epiglotis**, **aritenoides** y **cuerdas vocales** (v. fig. 20-1). En algunas infecciones, estas estructuras se vuelven **edema-**

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 20-1.** Dibujos del plano anterior y lateral de la cabeza y el cuello para mostrar la anatomía de la vía respiratoria alta. **A**, Imagen anterior de los senos paranasales. **B**, Imagen lateral de las estructuras de paso nasal, que muestra los cornetes superior, medio e inferior y los agujeros de los senos. **C**, Corte sagital medio lateral de la cabeza y el cuello que muestra las tres divisiones de la faringe con las estructuras de la vía aérea alta que las rodean.

tosas (tumefactas) y contribuyen de forma significativa a la resistencia al flujo de aire. La epiglotis y las aritenoides «protegen» o cubren las cuerdas vocales durante la deglución. Por tanto, en condiciones normales la epiglotis y las aritenoides son responsables de prevenir la aspiración de alimento y líquido hacia la vía respiratoria baja. El acto de la deglución del alimento tras su **masticación** (mascado) suele producirse a los 2 segundos, y se sincroniza de forma estrecha con los reflejos musculares responsables de la apertura y cierre de la vía aérea. Por tanto, el aire puede entrar en la vía aérea inferior, pero no los alimentos y líquidos. Los pacientes con algunas enfermedades neuromusculares tienen alterados sus reflejos musculares y pueden perder este mecanismo de deglución coordinada. Por ello, tienen más riesgo de aspiración de líquidos y alimentos, con el consiguiente riesgo de **neumonía**.

Vías aéreas bajas: tráquea, bronquios, bronquiolos y unidad respiratoria

El pulmón derecho, localizado en el **hemitórax** derecho, se divide en tres lóbulos (**superior, medio** e **inferior**) mediante dos cisuras interlobulares (oblicua y horizontal), mientras que el pulmón izquierdo, que se encuentra en el hemitórax izquierdo, se divide en dos lóbulos (**superior, que incluye la língula**, e **inferior**) por una **cisura oblicua** (fig. 20-2). Los pulmones derecho e izquierdo se revisten de una delgada membrana denominada **pleura visceral**, y se rodean de otra membrana llamada **pleura parietal**. La superficie de contacto entre ambas pleuras permite un deslizamiento suave del pulmón cuando se expande dentro del tórax y produce un espacio virtual. El aire puede penetrar entre las pleuras parietal y visceral como consecuencia de un traumatismo, cirugía o por la rotura de un grupo de alvéolos, lo que ocasiona un **neumotórax**. La presencia de líquido en este espacio ocasiona un **derrame pleural**, y cuando se infecta, un **empiema**.

La **tráquea** se bifurca (ramifica) en dos bronquios principales (fig. 20-3). Estos bronquios principales se dividen, a su vez (como las ramas de un árbol), en bronquios lobulares, que a su vez se dividen en bronquios segmentarios (figs. 20-3 y 20-4) y en ramas cada vez más pequeñas (**bronquiolos**) hasta llegar al **alveolo** (fig. 20-5). La región del pulmón que se corresponde con un bronquio segmentario se denomina unidad anatómica funcional del pulmón. Los bronquios y bronquiolos se distinguen no sólo por su tamaño sino también por la presencia de cartílago, el tipo de epitelio y la irrigación (tabla 20-1). Las vías aéreas se siguen dividiendo de forma dicotómica o asimétrica hasta llegar a los bronquiolos terminales, que se distinguen por ser las vías aéreas de menor calibre sin alvéolos. Cada ramificación de estos bronquiolos respiratorios se traduce en una reducción del diámetro, pero la superficie total para esta generación aumenta de tamaño y número hasta que el bronquiolo respiratorio termina en un grupo de alvéolos (v. fig. 20-5).

La región del pulmón que corresponde a un bronquio segmentario se denomina **segmento broncopulmonar** y es la unidad funcional **anatómica** del pulmón. Dada su estructura, los segmentos de pulmón que se lesionan de forma irreversible se pueden resecar quirúrgicamente con facilidad. La unidad **fisiológica** básica del pulmón es la unidad respiratoria o de intercambio de gases (**unidad respiratoria**), que corresponde a los bronquiolos respiratorios, los

http://booksmedicos.org

Figura 20-2. Topografía del pulmón, que muestra los lóbulos, segmentos y cisuras. Las cisuras separan los lóbulos de cada pulmón. Los números aluden a los segmentos broncopulmonares específicos, según se presentan en la figura 20-3. VCS: vena cava superior.

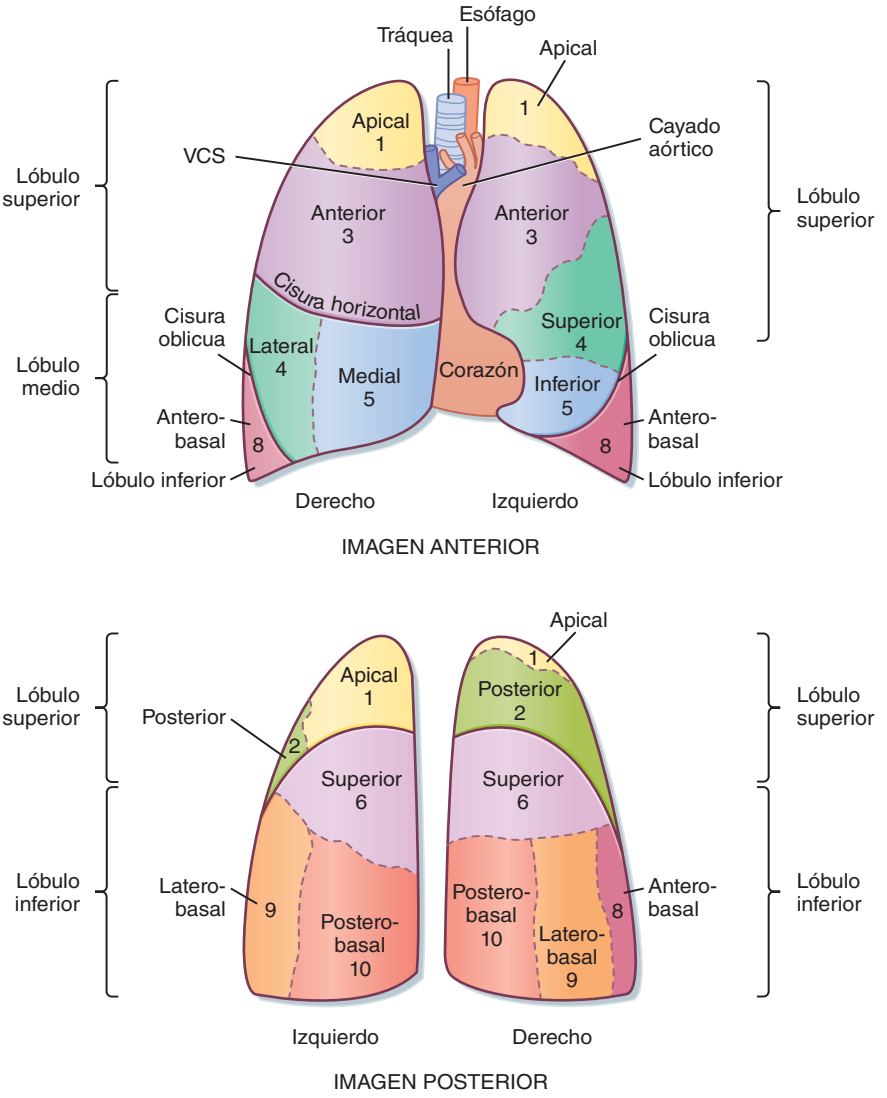
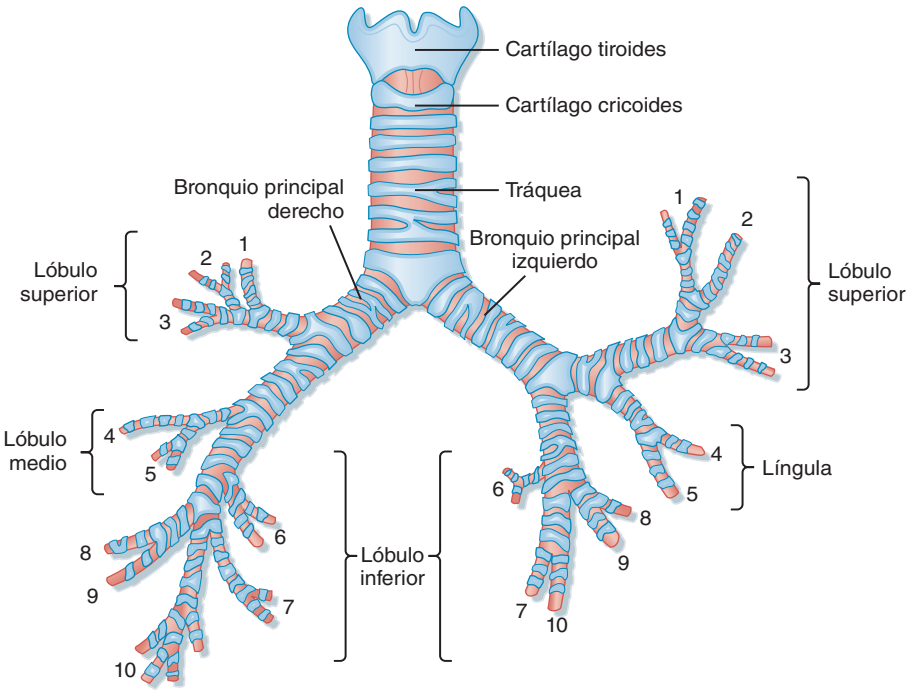


Figura 20-3. Segmentos broncopulmonares. Imagen anterior. 1: apical; 2: posterior; 3: anterior; 4: lateral (superior); 5: medial (inferior); 6: superior; 7: medial basal; 8: anterior basal; 9: lateral basal; 10: posterior basal. Los números son iguales que en la figura 20-2.



© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 20-1. Características anatómicas de los bronquios y bronquiolos

	Cartílago	Diámetro (mm)	Epitelio	Irrigación	Alvéolos	Volumen (ml)
Bronquios	Sí	>1	Seudoestratificado cilíndrico	Bronquial	No	—
Bronquiolos terminales	No	<1	Cúbico	Bronquial	No	>150
Bronquiolos respiratorios	No	<1	Cúbico	Pulmonar	Sí	2.500

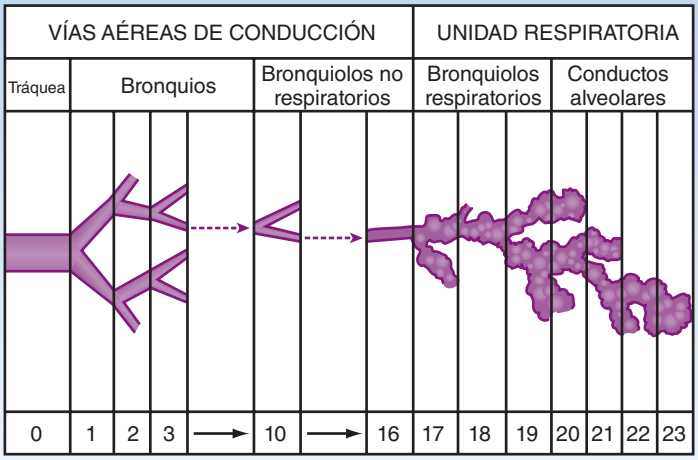


Figura 20-4. Vías aéreas de conducción y unidades alveolares pulmonares. El tamaño relativo de la unidad alveolar está muy aumentado. Las cifras de la parte inferior indican el número aproximado de generaciones desde la tráquea a los alvéolos, que puede oscilar entre tan solo 10 hasta incluso 27. (Tomado de Weibel ER: Morphometry of the Human Lung, Heidelberg. Alemania, Springer-Verlag, 1963.)

APLICACIÓN CLÍNICA

Las vías aéreas de conducción están implicadas en varias enfermedades pulmonares importantes, que se denominan de forma colectiva **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)** y que incluyen: asma, bronquiolitis, bronquitis crónica y fibrosis quística. La obstrucción al flujo de aire a través de la vía aérea suele deberse a aumento del moco, inflamación de la vía aérea y contracción muscular lisa. El **asma** afecta a las vías aéreas de gran y pequeño calibre, y se caracteriza por inflamación, mediada principalmente por los linfocitos y eosinófilos, en las vías aéreas y constricción asociada al músculo liso de la vía (broncoespasmo). La **bronquiolitis** es una enfermedad de las vías aéreas pequeñas, suele producirse en lactantes pequeños y se debe a un virus, sobre todo al **virus sincitial respiratorio**. La **bronquitis crónica**, un trastorno de los fumadores, se asocia con un marcado aumento de las células secretoras de moco en las vías aéreas, con aumento de la producción de moco. La **fibrosis quística** es una enfermedad hereditaria genética, que afecta de forma negativa a los canales del cloro de las glándulas exocrinas. En los pulmones, determina una obstrucción por acumulación de un moco anormal y ocasiona infecciones pulmonares de repetición.

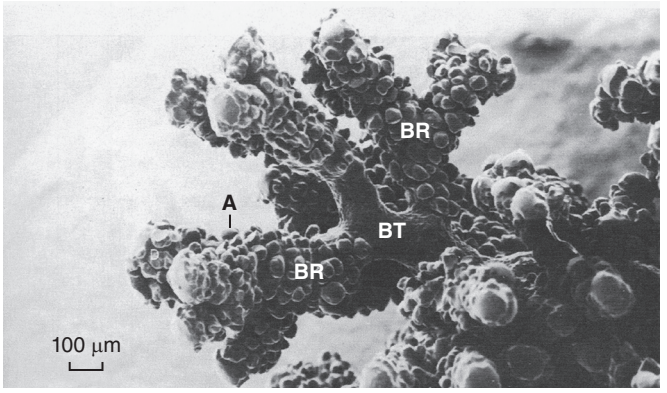
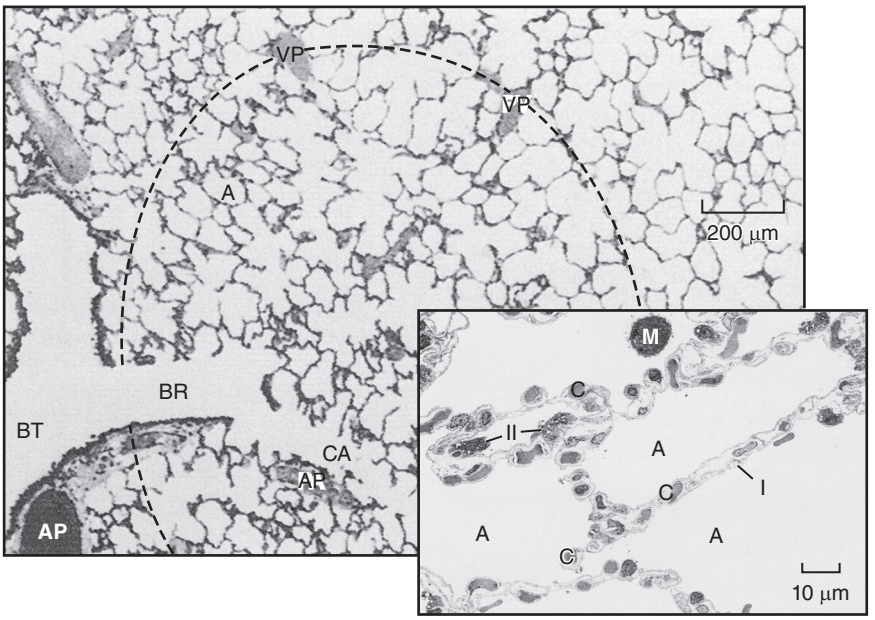


Figura 20-5. La vía aérea desde el bronquiolo terminal al alvéolo. A: Alvéolo; BR: bronquiolo respiratorio; BT: bronquiolo terminal. Obsérvese la ausencia de alvéolos en el bronquiolo terminal.

conductos alveolares y los alvéolos (v. figs. 20-4 y 20-5). Los bronquios que contienen cartílago y los bronquiolos no respiratorios (es decir, que no tienen alvéolos) en los que no se reconoce ya cartílago sirven para desplazar el gas desde la vía aérea a los alvéolos, y se denominan **vías aéreas de conducción**. Esta región pulmonar mide más de 150 ml de volumen (o un 30% de la respiración normal), no participa en el intercambio de gases y forma el **espacio muerto anatómico**. Los bronquiolos respiratorios con los alvéolos y la región que va desde los bronquiolos terminales o no respiratorios a los alvéolos son el lugar en el que se produce todo el intercambio gaseoso. Esta región sólo mide unos 5 mm de longitud, pero es el volumen pulmonar aislado más amplio, con unos 2.500 ml, y su superficie es de 70 m^2 cuando el pulmón y la pared torácica se encuentran en un volumen de reposo (v. tabla 20-1).

Los alvéolos adoptan una forma poligonal, y tienen unas 250 µm de diámetro. Un adulto tiene aproximadamente 5×10^8 alvéolos (fig. 20-6), constituidos por células epiteliales de tipos I y II. En condiciones normales, las células de **tipo I** y de **tipo II** muestran una relación 1:1. La célula de tipo I ocupa el 96-98% de la superficie alveolar, y constituyen el principal lugar para el intercambio de gases. El delgado citoplasma de las células de tipo I las hace ideales para la difusión óptima del

http://booksmedicos.org



● **Figura 20-6.** Alvéolos. La unidad respiratoria terminal comprende los alvéolos (A) y los conductos alveolares (CA), que se originan en el bronquiolo respiratorio (BR). Cada unidad adopta una forma aproximadamente esférica, como se sugiere por la línea discontinua. Los vasos pulmonares venosos (VP) se localizan en la periferia. BT indica un bronquiolo terminal, y AP indica una arteria pulmonar. *Recuadro*: Células alveolares de tipos I y II. Una gran parte de la pared alveolar está constituida por capilares (C) y su contenido. Las paredes alveolares están plegadas y los alvéolos (A) se colapsan, porque este corte corresponde a una muestra quirúrgica de pulmón humano que se resecó e introdujo de forma inmediata en el fijador. Esta manipulación explica también la presencia de hematíes en los espacios aéreos alveolares. M: macrófago alveolar; I: células de tipo I; II: células de tipo II.

gas. Además, la membrana basal de las células de tipo I y el endotelio capilar están fusionados, lo que reduce la distancia para la difusión del gas y facilita así el intercambio gaseoso. Las células epiteliales de tipo II son pequeñas y cuboideas, y suelen localizarse en las esquinas del alveolo, donde ocupan el 2-4% de la superficie. Las células de tipo II sintetizan el **surfactante pulmonar**, que reduce la tensión superficial del líquido alveolar y es responsable de la regeneración de las estructuras alveolares tras una lesión.

El intercambio de gases se produce en los alvéolos a través de una densa red de capilares y alvéolos a modo de entramado, que se conoce como la **red alvéolo-capilar**. La barrera entre el gas de los alvéolos y de los hematíes sólo mide 1-2 µm de grosor y está constituida por células epiteliales alveolares de tipo I, células endoteliales capilares y sus correspondientes membranas basales. Se produce la difusión pasiva del O_2 y el CO_2 a través de la barrera hacia el plasma y los hematíes. Los hematíes atraviesan esta red en menos de un segundo, tiempo suficiente para que se produzca el intercambio de gases de O_2 y CO_2.

Como respuesta a una lesión y a la muerte de las células de tipo I, las células de tipo II se replican y diferencian a células de tipo I para recuperar la arquitectura alveolar normal. Este proceso de reparación es un ejemplo de la filogenia que recuerda a la ontogenia, porque durante el desarrollo embrionario el epitelio alveolar se compone totalmente de células de tipo II y sólo en las fases más tardías de la gestación se produce la diferenciación de las células de tipo II en las de tipo I para formar el epitelio alveolar «normal» para un intercambio óptimo de gases.

Intersticio pulmonar

El espacio intersticial pulmonar o intersticio se compone de tejido conjuntivo, músculo liso, linfáticos, capilares y otros tipos de células. En condiciones normales, el espacio intersticial es muy pequeño y, en ocasiones, no se distingue con el microscopio óptico, sobre todo en los compartimentos alveolares. Sin embargo, en algunas situaciones patológicas puede expandirse por la entrada de células inflamatorias y líquido de edema, que pueden interferir con el intercambio alveolar de gases.

Los **fibroblastos** son células prominentes en el intersticio pulmonar. Sintetizan y secretan colágeno y elastina, que son las proteínas extracelulares con un papel esencial en la formación de la matriz y la fisiología pulmonar. El **colágeno** es el principal componente estructural de los pulmones limitante de su distensibilidad. La **elastina** es el elemento que más contribuye a la retracción elástica a nivel pulmonar. El **cartílago** es un tejido conjuntivo denso y resistente que da soporte a las vías aéreas de conducción pulmonares y rodea el 80% de la tráquea. La cantidad de cartílago va disminuyendo a lo largo del aparato respiratorio hasta desaparecer en los bronquiolos. Además de apoyarse sobre el cartílago, el epitelio de la vía aérea se apoya también en unas bandas espirales de músculo liso, que se pueden dilatar o constreñir ante una estimulación química, irritante o mecánica. Las **células de Kultschitzky** son células neuroendocrinas presentes en forma de agregados por todo el árbol traqueobronquial, y secretan aminas biogénicas, como la dopamina y la 5-hidroxitriptamina (serotonina). Estas células son más abundantes en el feto que en el adulto, y parecen ser las células que originan el infrecuente tumor bronquial denominado carcinoide bronquial.

IRRIGACIÓN DE LOS PULMONES: CIRCULACIÓN PULMONAR Y BRONQUIAL

El pulmón tiene dos irrigaciones distintas. La **circulación pulmonar** aporta sangre desoxigenada del ventrículo derecho a las unidades responsables del intercambio de gases para que eliminen el CO_2 y oxigenen la sangre, antes de devolverla a la aurícula izquierda para su distribución por el resto del organismo. La **circulación bronquial** se origina en la aorta, y da la nutrición

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

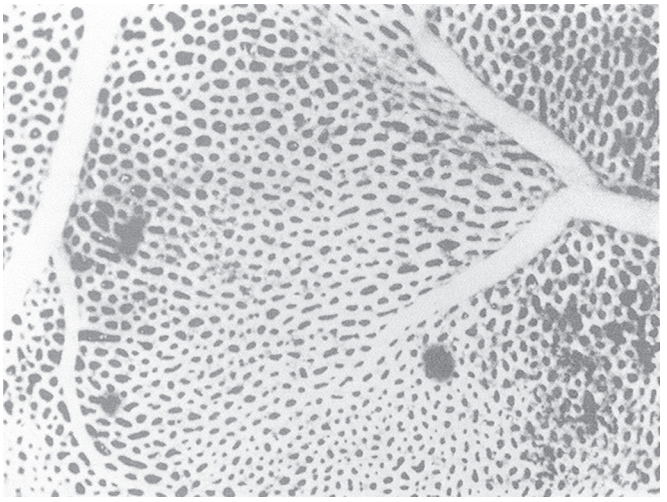
al parénquima pulmonar. La circulación pulmonar es única por ser doble y porque puede asumir grandes volúmenes de sangre a baja presión.

Circulación pulmonar

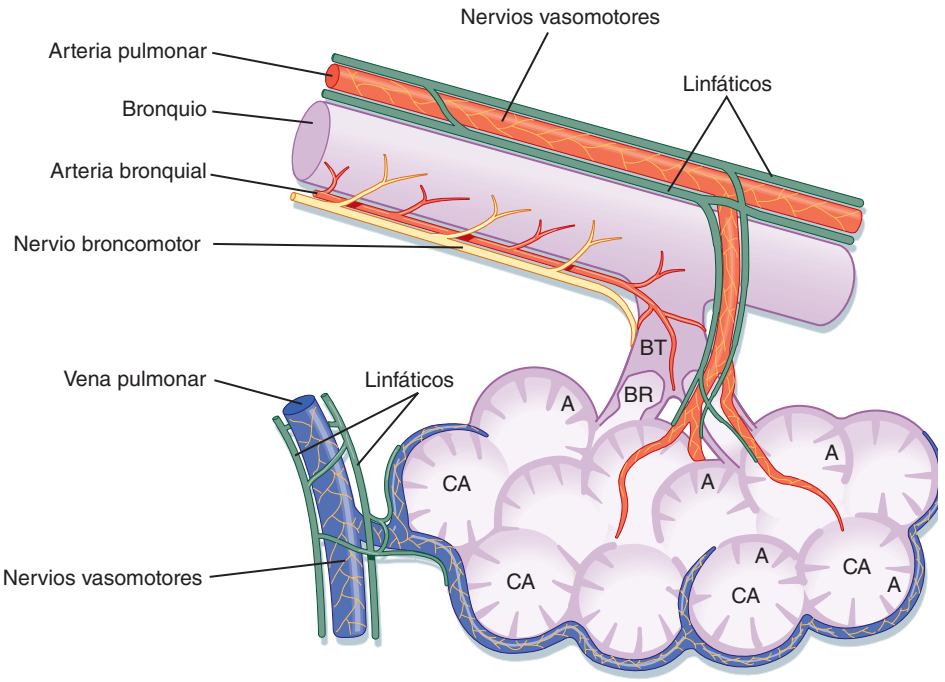
El lecho capilar pulmonar es el más extenso del organismo y cubre una superficie de 70-80 m^2, que es casi igual a la superficie alveolar. La red de capilares es tan densa que puede considerarse una sábana de sangre interrumpida sólo por pequeños soportes verticales (fig. 20-7). El volumen capilar en el pulmón en reposo es de unos 70 ml, pero durante el ejercicio aumenta y casi llega a 200 ml. Este aumento se debe, en parte, al reclutamiento de segmentos capilares cerrados o comprimidos, dado que el gasto cardíaco aumenta la presión vascular pulmonar. Además, los capilares abiertos pueden aumentar de calibre cuando aumenta su presión interna, como se observa cuando los pulmones se llenan de sangre, algo que se produce en la insuficiencia cardíaca izquierda asociada con una elevación de la presión en la aurícula izquierda. Las venas pulmonares devuelven la sangre hacia la aurícula izquierda a través de ramas convencionales supernumerarias. Dado su gran número y sus paredes más delgadas, las venas pulmonares representan un gran reservorio de sangre, y pueden aumentar o reducir su capacitancia para mantener un gasto ventricular izquierdo constante aunque se produzcan cambios en el flujo arterial pulmonar. Las arterias y venas pulmonares con más de 50 µm de diámetro tienen músculo liso en la pared, y estos vasos regulan de forma activa su diámetro, modificando así la resistencia al flujo de sangre.

Circulación bronquial

Las arterias bronquiales, que suelen ser tres, aportan sangre oxigenada sistémica a los pulmones. Estas arterias acompañan al árbol bronquial y se ramifican con él (fig. 20-8). Nutren las paredes de los bronquios, bronquiolos, vasos y nervios, y perfunden los ganglios linfáticos y gran parte de la pleura visceral. Un tercio de la sangre regresa a la aurícula derecha a través de las venas bronquiales, mientras que el resto drena a la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares. En presencia de enfermedades como la fibrosis quística, las arterias bronquiales, que en condiciones normales sólo reciben 1-2% del gasto cardíaco, aumentan de tamaño (se hipertrofian) porque reciben incluso el 10-20% del mismo. La erosión de tejido inflamado hacia estos va-



● **Figura 20-7.** Imagen de una pared alveolar que muestra la densa red de capilares. Se reconocen también una arteria y vena pequeñas. Los segmentos capilares individuales son tan cortos que la sangre forma una sábana casi continua. (Tomado de Maloney JE, Castle BL: Respir Physiol 7:150, 1969.)



● **Figura 20-8.** Relación anatómica entre la arteria pulmonar, la arteria bronquial, las vías aéreas y los linfáticos. A: alvéolos; CA: conductos alveolares; BR: bronquiolos respiratorios; BT: bronquiolos terminales.

http://booksmedicos.org

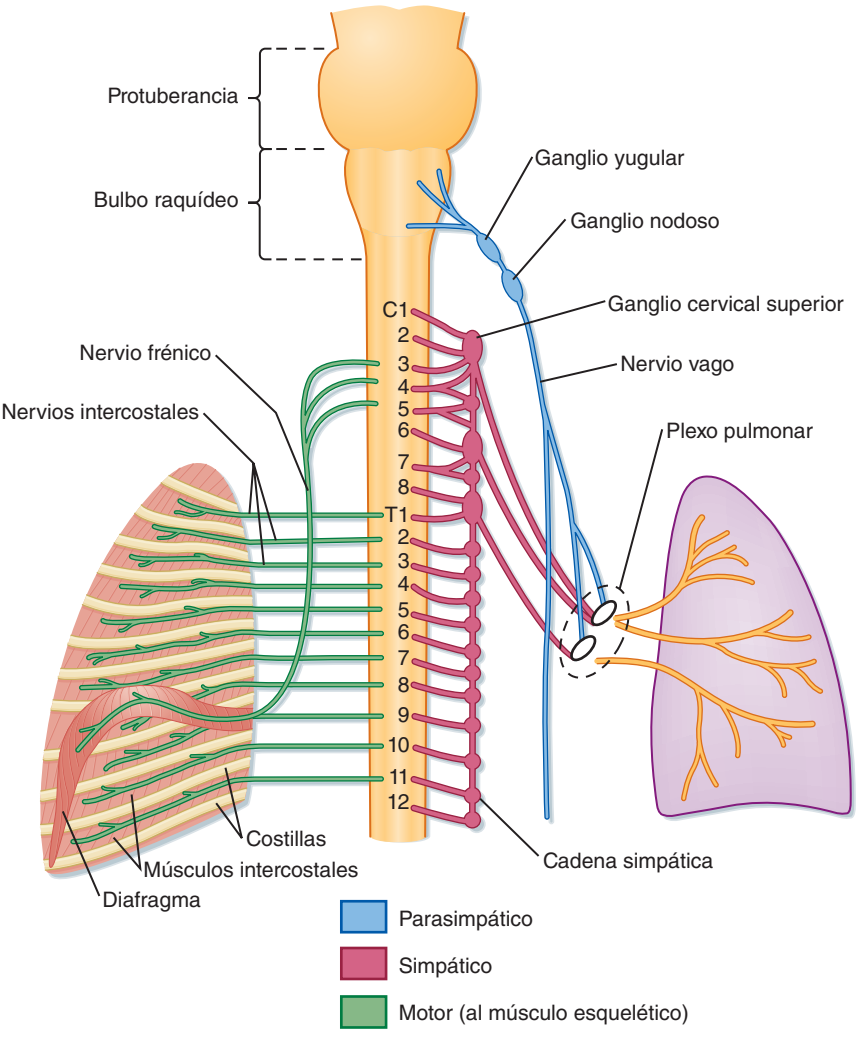
sos secundaria a una infección bacteriana es la responsable de la **hemoptisis** (toser sangre) asociada con este proceso.

INERVACIÓN

La respiración es automática y se encuentra sometida al control del sistema nervioso central (SNC). El sistema nervioso periférico (SNP) incluye componentes sensitivos y motores. El SNP transfiere e integra señales del entorno al SNC. Las neuronas sensitivas y motoras del SNP transmiten señales de la periferia al SNC. Las neuronas motoras somáticas inervan los músculos esqueléticos, mientras que las autónomas inervan el músculo liso y cardíaco, y las glándulas. El pulmón se inerva por el sistema nervioso autónomo del SNP, que se encuentra bajo el control del SNC (fig. 20-9). Existen cuatro componentes distintos en el sistema nervioso autónomo: **parasimpático** (constricción), **simpático** (relajación), **inhibidor no adrenérgico no colinérgico** (relajación) y **estimulador no adrenérgico no colinérgico** (constricción).

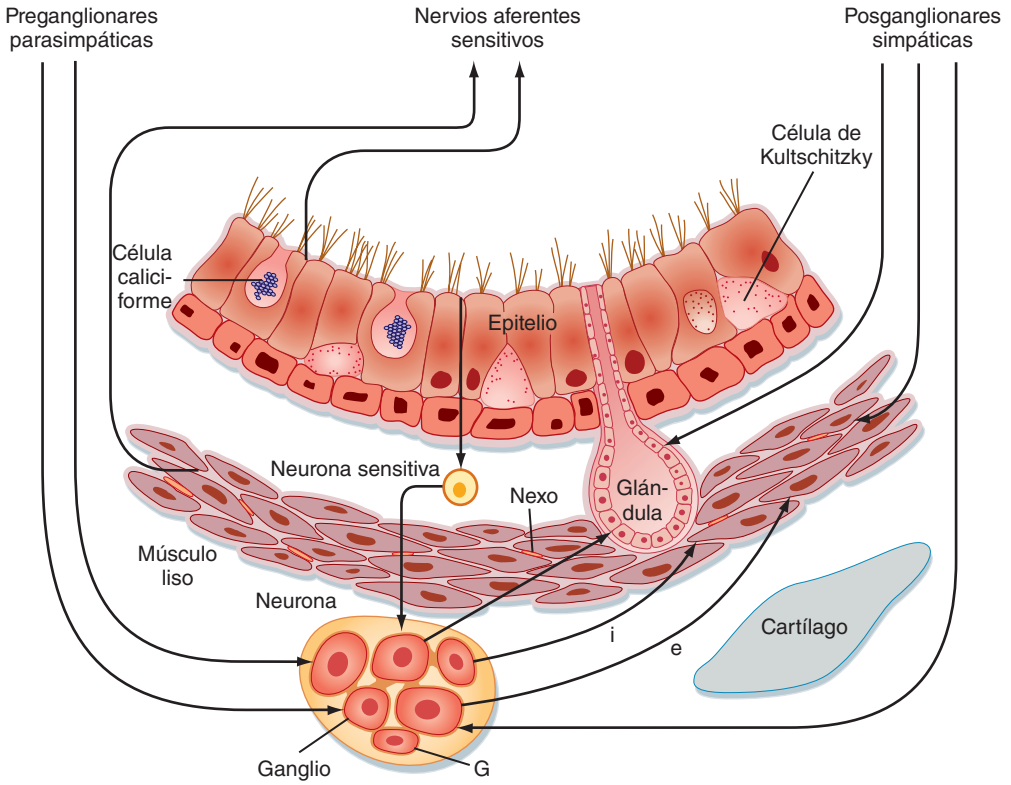
La estimulación del sistema parasimpático ocasiona una constricción de la vía aérea, con dilatación vascular y aumento de la secreción glandular, mientras que la estimulación simpática induce relajación de la vía aérea, con constricción vascular e inhibición de la secreción glandular (fig. 20-10). La unidad funcional del sistema nervioso autónomo está constituida por las neuronas preganglionares y posganglionares del SNC y las neuronas posganglionares de los ganglios del órgano concreto. Igual que sucede en la mayoría de los sistemas orgánicos, el SNC y el SNP funcionan de forma coordinada para mantener la homeostasia. No existe inervación voluntaria en el pulmón, ni tampoco fibras dolorosas, que se limitan a la pleura.

La inervación parasimpática de los pulmones se origina en el bulbo raquídeo del tronco del encéfalo (par craneal X, el **vago**). Las fibras preganglionares de los núcleos del vago descienden con este nervio hacia los ganglios adyacentes a las vías aéreas y los vasos pulmonares. Las fibras posganglionares originadas en los ganglios completan la red mediante la inervación del músculo liso, los vasos y las células epiteliales bronquiales (incluidas las células caliciformes y submucosas). Las localizaciones anatómicas del sistema nervioso parasimpático potencian determinadas respuestas orgánicas específicas sin influir sobre otros órganos. Las fibras preganglionares y posganglionares contienen motoneuronas excitadoras (coli-



● **Figura 20-9.** Inervación de los pulmones. Se muestra la inervación autónoma (motora y sensitiva) de los pulmones, y la inervación somática (motora) de los músculos intercostales y del diafragma.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 20-10. Resumen esquemático de la inervación de las vías aéreas. Las fibras parasimpáticas preganglionares descienden hacia el vago y terminan en los ganglios. Los ganglios contienen neuronas excitadoras colinérgicas e inhibidoras noradrenérgicas. Posiblemente existan también otras neuronas de función integradora. Existen células gliales (G) en los ganglios. Las fibras posganglionares hacia el músculo liso son excitadoras (e) o inhibidoras (i).

nérgicas) e inhibidoras (noradrenérgicas). La **acetilcolina** y la **sustancia P** son neurotransmisores de las motoneuronas excitadoras, mientras que la **dinorfina** y el **péptido intestinal vasoactivo** son neurotransmisores de las motoneuronas inhibidoras. La estimulación parasimpática a través del nervio vago es responsable del ligero tono de constricción del músculo liso en el pulmón en reposo normal. Las fibras parasimpáticas también inervan las glándulas bronquiales, y su estimulación aumenta la síntesis de las glucoproteínas del moco, lo que aumenta su viscosidad. La inervación parasimpática es más intensa en las vías aéreas de mayor calibre, y disminuye hacia las vías de conducción de menor calibre periféricas.

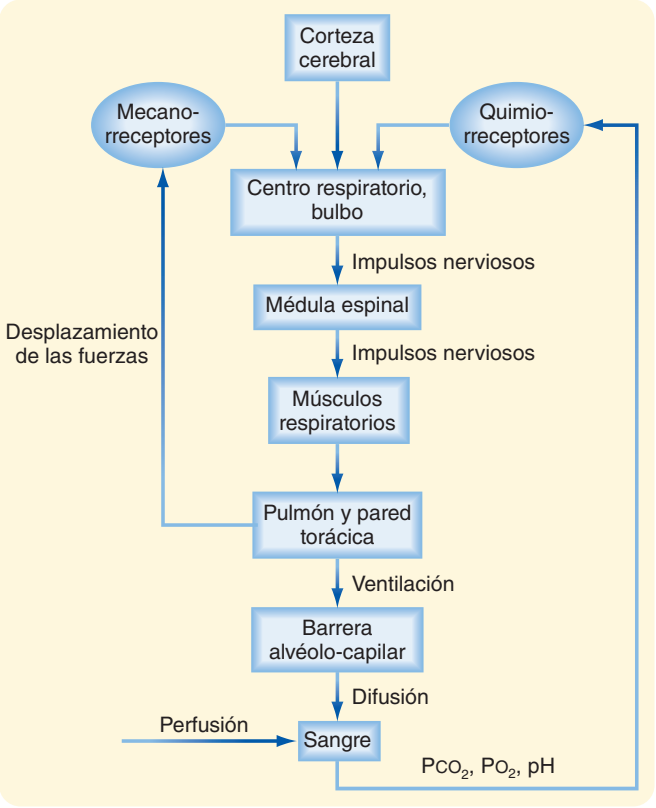
Aunque la respuesta del sistema nervioso parasimpático es muy específica y local, la respuesta del sistema simpático suele ser más general. Se encuentra una densa inervación de las glándulas mucosas y los vasos por el sistema nervioso simpático, que no inerva a los músculos lisos. Entre los neurotransmisores del sistema nervioso simpático se encuentran la **noradrenalina** y la dopamina, aunque esta última no afecta al pulmón. La estimulación de los nervios simpáticos en las glándulas mucosas incrementa la secreción de agua, lo que altera la respuesta equilibrada de aumento de agua y aumento de viscosidad entre los sistemas simpático y parasimpático. Las fibras adrenérgicas, aunque aparecen en algunas especies animales, no se identifican en los serees humanos. Además de fibras de los sistemas simpático y parasimpático, en el epitelio y en las células musculares lisas se encuentran también terminaciones nerviosas aferentes.

Control central de la respiración

La respiración es un proceso automático, rítmico y regulado a nivel central bajo control voluntario. El SNC y, en particular, el **tronco del encéfalo** sirven como principal centro de control de la respiración (fig. 20-11). La regulación de la respiración pasa por: *a*) la generación y mantenimiento de un ritmo respiratorio; *b*) la modulación de este ritmo mediante circuitos de retroalimentación sensitivos y reflejos que permiten la adaptación a las diversas circunstancias, manteniendo un coste de energía mínimo, y *c*) el reclutamiento de los músculos respiratorios que se pueden contraer de forma apropiada para el intercambio de gases.

El **generador central de patrones (GCP)** está constituido por varios grupos de células dentro del tronco del encéfalo que tienen características de marcapasos. El GCP integra los estímulos periféricos generados en los receptores de estiramiento del pulmón y los receptores de O_2 en el cuerpo carotídeo con los estímulos centrales originados en el **hipotálamo** y la **amígdala**. Estos estímulos pueden ser inhibidores o excitadores. Además, dado que no se transmiten señales por el nervio frénico entre los esfuerzos inspiratorios, parece que en

http://booksmedicos.org



● **Figura 20-11.** Diagrama de cajas del sistema de control respiratorio.

este sistema existe un procedimiento de apagado-encendido inspiratorio, que inhibe el GCP durante la espiración. El control de la respiración se describe con mayor detalle en el capítulo 24.

MÚSCULOS RESPIRATORIOS: DIAFRAGMA, INTERCOSTALES EXTERNOS Y ESCALENOS

Los principales músculos respiratorios son el **diafragma**, los **intercostales externos** y los **escalenos**, todos ellos músculos esqueléticos. Los músculos esqueléticos aportan la fuerza para la ventilación; la fuerza de contracción aumenta cuando se estiran los músculos, y se reduce cuando se acortan. La fuerza de contracción de los músculos respiratorios aumenta cuando el volumen pulmonar es más elevado.

El proceso de respiración o intercambio de gases se inicia con la inspiración, que comienza por la contracción del **diafragma**. Cuando se contrae, este músculo protruye hacia la cavidad abdominal y desplaza el abdomen hacia fuera lo que crea una presión negativa dentro del tórax. La apertura de la **glotis** dentro de la vía aérea superior crea una puerta de conexión entre el mundo exterior y el aparato respiratorio. Dado que los gases fluyen desde la zona de mayor presión a la de menor presión, el aire entra en los pulmones desde el exterior, igual que sucede cuando un aspirador traga el aire hacia la bolsa. El volumen pulmonar aumenta en la inspiración, y se introduce oxígeno (O_2) al pulmón; durante la espiración, el diafragma se relaja, la presión intratorácica aumenta y se produce el flujo pasivo de dióxido de carbono (CO_2) y otros gases al exterior del pulmón.

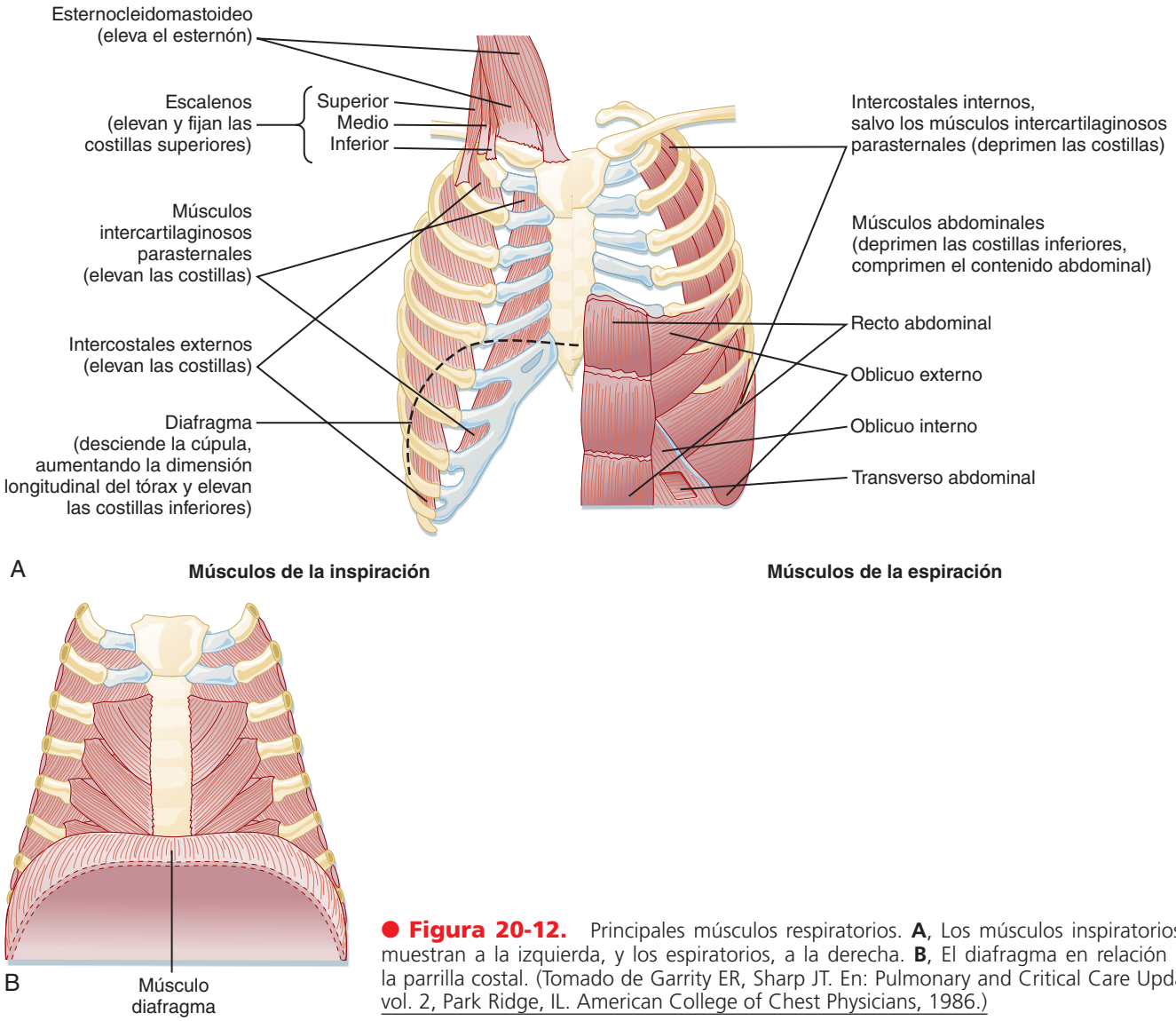
El diafragma es el principal músculo respiratorio, y separa la cavidad torácica de la abdominal (fig. 20-12). La contracción del diafragma empuja el contenido abdominal hacia abajo y delante. Esto aumenta la dimensión vertical de la cavidad torácica y genera una diferencia de presión entre el tórax y el abdomen. En los adultos, el diafragma puede generar presiones de hasta 150-200 cmH_2O durante el esfuerzo inspiratorio máximo. Durante la respiración tranquila (de volumen corriente), el diafragma se desplaza aproximadamente 1 cm, pero durante las maniobras de respiración profunda (capacidad vital), el diafragma llega a desplazarse hasta 10 cm. El diafragma se inerva por los nervios frénicos derecho e izquierdo, originados en los segmentos cervicales 3-5 de la médula espinal (C3 a C5).

Otros músculos importantes en la inspiración son los intercostales externos, que tiran de las costillas hacia arriba y delante durante la inspiración (v. figura 20-10). Esto condiciona un aumento del diámetro lateral y anteroposterior del tórax. La inervación de los músculos intercostales externos se origina en los **nervios intercostales**, originados al mismo nivel en la médula. La parálisis de estos músculos no influye de forma significativa sobre la respiración, proceso que depende fundamentalmente del diafragma. Por ello, los individuos con una lesión medular alta pueden respirar por ellos mismos, y sólo las lesiones por encima de C3 condicionan que los pacientes dependan por completo de un respirador.

Los músculos accesorios para la inspiración (los escalenos, que elevan el **esternocleidomastoideo**; los **dilatadores propios del ala de la nariz**, que producen aleteo nasal; y pequeños músculos de la cabeza y el cuello) no se contraen en la respiración normal, pero lo hacen de forma enérgica durante el ejercicio y cuando existe una obstrucción importante de la vía aérea, para tirar de la parrilla costal de forma activa. Durante la respiración normal anclan el esternón y las costillas superiores. Dado que la vía aérea debe ser permeable durante la inspiración, los músculos de la pared faríngea (**geniogloso y aritenoides**) también se consideran músculos inspiratorios. Todos los músculos de la parrilla costal son músculos voluntarios irrigados por las arterias y venas intercostales e inervados por nervios intercostales sensitivos y motores.

La espiración durante una respiración normal es pasiva, pero se vuelve activa con el ejercicio y al hiperventilar. Los músculos espiratorios más importantes se localizan en la pared abdominal (**recto del abdomen, oblicuos interno** y **externo**, y **transverso del abdomen**) y también influyen los **músculos intercostales internos**, que se contraponen a la acción de los intercostales externos (es decir, tiran de las costillas hacia abajo y adentro). Los músculos inspiratorios son responsables del esfuerzo respiratorio. Durante la respiración normal, el esfuerzo es escaso, y los músculos inspiratorios tienen una reserva importante. Se puede entrenar a los músculos respiratorios para que trabajen más, pero existe un límite finito del trabajo que pueden realizar. La debilidad de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 20-12.** Principales músculos respiratorios. **A**, Los músculos inspiratorios se muestran a la izquierda, y los espiratorios, a la derecha. **B**, El diafragma en relación con la parrilla costal. (Tomado de Garrity ER, Sharp JT. En: Pulmonary and Critical Care Update, vol. 2, Park Ridge, IL. American College of Chest Physicians, 1986.)

los músculos respiratorios puede alterar el desplazamiento de la pared torácica, y la fatiga de los músculos respiratorios es un factor esencial en la aparición de insuficiencia respiratoria.

LOS LÍQUIDOS QUE RECUBREN EL EPITELIO PULMONAR DESEMPEÑAN UN IMPORTANTE PAPEL FISIOLÓGICO

El aparato respiratorio está revestido por tres líquidos muy distintos, pero de gran importancia: el **líquido periciliar**, el **moco** y el **surfactante**. El líquido periciliar y el moco son componentes del sistema de limpieza mucociliar, y revisten el epitelio de las vías áreas de conducción desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales. Juntos forman la base del **sistema de limpieza mucociliar**, que facilita la eliminación de partículas (p. ej., bacterias, virus, toxinas) de los pulmones y que se analiza con detalle en el capítulo 25. El surfactante recubre el epitelio alveolar y realiza una función «antiadhesiva», reduciendo la tensión superficial en el alveolo. A continuación, se describen las células que participan en la limpieza mucociliar y la producción de moco y surfactante.

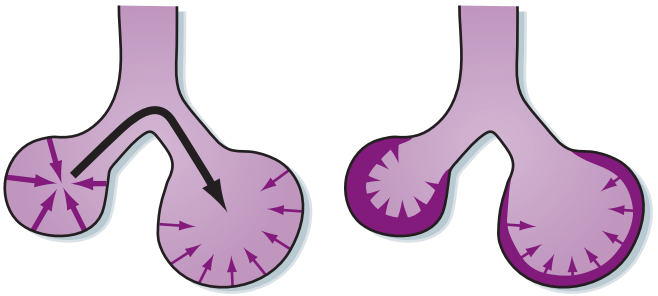
Células del sistema de limpieza mucociliar

La vía respiratoria hasta los bronquiolos se reviste de un **epitelio cilíndrico seudoestratificado ciliado** (v. figura 20-10). Estas células mantienen el nivel de líquido periciliar, una capa de 5 µm de agua y electrólitos en la que funcionan los cilios y el sistema de transporte mucociliar. La profundidad del líquido periciliar se mantiene por el movimiento de varios iones, sobre todo por la secreción de cloruro y la absorción de sodio, a través del epitelio. El moco y las partículas inhaladas se eliminan de la vía respiratoria gracias a los movimientos rítmicos de los cilios por encima del epitelio cilíndrico seudoestratificado. Cada célula epitelial contiene unos 250 cilios.

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

Como los músculos respiratorios aportan la fuerza responsable de la ventilación, las enfermedades que afectan a las propiedades mecánicas del pulmón afectan también a los músculos respiratorios. Por ejemplo, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el trabajo respiratorio aumenta por la obstrucción del flujo en la vía aérea. La espiración ya no es pasiva, sino que requiere la contracción activa de los músculos espiratorios. Además, aumenta la capacidad pulmonar total (CPT). Este aumento de la CPT desplaza el diafragma hacia abajo, acorta las fibras musculares y reduce el radio de curvatura. En consecuencia, la función y eficiencia del diafragma se ven reducidos. Los músculos respiratorios se pueden fatigar, igual que otros músculos esqueléticos, cuando aumenta la carga de trabajo. Los músculos respiratorios pueden debilitarse también en los pacientes con enfermedades neuromusculares (p. ej., **síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave**). En estos trastornos, la debilidad de los músculos respiratorios puede alcanzar una magnitud suficiente como para alterar el movimiento de la pared torácica y provocar una insuficiencia respiratoria, aunque las propiedades mecánicas del pulmón y de la pared torácica sean normales.



● **Figura 20-13.** Las fuerzas de superficie en una esfera tratan de reducir la superficie y generar presión dentro de la esfera. Según la ley de Laplace, la presión generada es inversamente proporcional al radio de la esfera. **A**, Las fuerzas de superficie de la esfera de menor tamaño generan una presión mayor (**flechas más oscuras**) que las de la esfera más grande (**flechas más claras**). En consecuencia, el aire pasa desde la esfera más pequeña (mayor presión) a la más grande (menor presión, **flecha negra**). Esto determina el colapso de la esfera menor y la sobredistensión de la mayor. **B**, El surfactante (**capa sombreada**) reduce la tensión superficial, y la reduce aún más en la esfera pequeña que en la grande. El resultado neto es que la presión en las dos esferas se hace similar y se estabilizan.

Células que regulan la producción de moco

Las células **caliciformes** o **secretoras superficiales** se mezclan entre las células epiteliales, con una relación aproximada de una caliciforme por cada cinco células ciliadas. Producen moco en la vía aérea, y su número aumenta como respuesta al tabaquismo crónico (y los contaminantes ambientales), de forma que contribuyen al aumento de moco y a la obstrucción de la vía aérea descritos en los fumadores.

Las glándulas traqueobronquiales submucosas existen siempre que haya cartílago dentro del árbol traqueobronquial. Estas glándulas desembocan en el epitelio de superficie a través de un conducto ciliado, y están revestidas de células secretoras de **moco** y células **serosas** (v. fig. 20-10). Las glándulas traqueobronquiales submucosas aumentan de número y tamaño en la bronquitis crónica, y en la enfermedad pulmonar llegan a aparecer a nivel de los bronquiolos.

En los individuos sanos se encuentran **células de Clara** a nivel de los bronquiolos, cuando ya han desaparecido las células caliciformes y las glándulas submucosas. Aunque su función está controvertida, contienen gránulos con material no mucinoso, y su función puede ser secretora. Además, influyen en la regeneración del epitelio tras una lesión.

Surfactante y tensión superficial

Los alvéolos se recubren de una sustancia lipídica denominada **surfactante**, que reduce la tensión superficial. La tensión superficial es una fuerza generada por las moléculas de agua en la superficie de contacto entre el aire y un líquido, y tiende a reducir el área superficial, dificultando la insuflación pulmonar. Los efectos de la tensión superficial sobre la insuflación pulmonar se demuestran comparando las curvas volumen-presión de un pulmón lleno de salino y otro lleno de aire. Se necesita una presión más alta para insuflar el pulmón con aire que con salino por la mayor fuerza de tensión superficial en el pulmón lleno de aire.

La tensión superficial es una medida de la fuerza de atracción de las moléculas de superficie por unidad de longitud del material al cual se anclan. Las unidades de tensión superficial son las de fuerza por unidad de longitud. En una esfera (como el alvéolo), la relación entre la presión dentro de la esfera (P_s) y la tensión en la pared se describe en la ley de Laplace:

● **Ecuación 20-1**

$$P_s = \frac{2T}{r}$$

donde T es la tensión de la pared (dinas/cm) y r es el radio de la esfera.

Cuando no existe surfactante, la tensión superficial en la unión entre el aire y un líquido sería constante y la presión transmural (transalveolar) necesaria para mantenerla para este volumen sería mayor cuanto menor fuera el volumen pulmonar (alveolar) (fig. 20-13, *A*). Por tanto, sería necesaria una presión transmural mayor para generar un aumento determinado del volumen pulmonar con volúmenes pulmonares bajos que con volúmenes altos. El surfactante estabiliza la insuflación de los alvéolos, porque permite reducir la tensión superficial cuando los alvéolos aumentan de tamaño (fig. 20-13, *B*). En consecuencia, la presión transmural necesaria para mantener un alveolo insuflado aumenta cuando lo hace el volumen pulmonar (y la presión transpulmonar), y se reduce al hacerlo el volumen pulmonar. La característica única del surfactante es que, aunque reduce la tensión superficial de los alvéolos de forma general, puede modificar la tensión de superficie para distintos volúmenes pulmonares. En concreto, cuando existe surfactante, se produce un aumento de la tensión superficial para volúmenes pulmonares altos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y una reducción para volúmenes pulmonares bajos. La consecuencia es que el pulmón puede mantener alvéolos con volúmenes muy distintos. Si no fuera así, los alvéolos de menor tamaño se vaciarían dentro de los grandes.

Además del surfactante, otro mecanismo, la denominada interdependencia, contribuye a la estabilidad de los alvéolos. Los alveolos, salvo los localizados en la superficie pleural, se rodean de otros alvéolos. La tendencia de un alvéolo al colapso está contrarrestada por la tracción que sobre él ejercen los alvéolos que lo rodean. Por tanto, el colapso de un solo alvéolo distiende y distorsiona los circundantes, que, a su vez, se conectan con otros alvéolos. Pequeños orificios (**poros de Kohn**) en las paredes alveolares conectan los alvéolos adyacentes, mientras que los **canales de Lambert** conectan las vías aéreas terminales con los alvéolos adyacentes. Los poros de Kohn y los canales de Lambert permiten una ventilación colateral e impiden el colapso alveolar (**atelectasia**).

Composición y función del surfactante

El surfactante pulmonar es una mezcla compleja de fosfolípidos, lípidos neutros, ácidos grasos y proteínas. El 85-90% del surfactante corresponde a lípidos, principalmente fosfolípidos, y el 10-15% son proteínas. El principal fosfolípido es la fosfatidilcolina, el 75% de la cual aparece en forma de **dipalmitoil fosfatidilcolina** (DPPC). El DPPC es el principal componente activo en superficie del surfactante, que reduce la tensión superficial. El segundo fosfolípido más abundante es el fosfatidilglicerol (PG), que supone el 1-10% del surfactante total. Estos lípidos son importantes para formar una monocapa sobre la superficie de contacto entre el alvéolo y el aire, y el PG es importante para extender el surfactante en una extensa superficie. El surfactante está producido por los neumocitos de tipo II, y se debe extender sobre toda la superficie del alveolo, algo que se consigue gracias a componentes del mismo, como el PG, que tienen capacidad para extenderse. El colesterol y sus ésteres representan la mayor parte de los lípidos neutros, pero todavía no se comprende bien su papel funcional, aunque pueden participar en la estabilización de la estructura lipídica.

Cuatro proteínas específicas del surfactante (**SP-A, SP-B, SP-C** y **SP-D**) representan el 2-5% del peso del surfactante. La más estudiada es la SP-A, que se expresa en las células alveolares de tipo II y en las células de Clara. En el pulmón, la SP-A participa en la regulación del recambio del surfactante, en la regulación inmunitaria dentro del pulmón y en la formación de la mielina tubular. El término mielina tubular se utiliza para describir un estadio precursor del surfactante cuando se segrega inicialmente en las células de tipo II y todavía no se ha extendido. Dos proteínas específicas del surfactante de tipo hidrofóbico son la SP-B y la SP-C. La SP-B puede participar en la formación de la mielina tubular y la actividad de superficie del surfactante (p. ej., tensión superficial, capacidad de extensión), y puede aumentar el orden intermolecular e intramolecular de la bicapa de fosfolípidos. La SP-C puede estar implicada en la capacidad de extensión y en la actividad de tensión superficial del surfactante, mientras que actualmente se ignora la función de la SP-D.

La secreción del surfactante hacia la vía aérea se produce mediante la exocitosis del cuerpo laminar por mecanismos constitutivos y regulados. Numerosos agentes, incluidos los agonistas betaadrenérgicos, los activadores de la proteincinasa C, los leucotrienos y los agonistas purinérgicos, estimulan la exocitosis del surfactante. Las principales vías de eliminación del surfactante pulmonar dentro del pulmón son la recaptación por las células de tipo II, la absorción a los linfáticos y la eliminación por los macrófagos alveolares. En resumen, el surfactante pulmonar realiza varias funciones fisiológicas, incluidas: *a*) la reducción del trabajo respiratorio mediante la reducción de las fuerzas de tensión superficial; *b*) la prevención del colapso y el pegado de los alvéolos durante la espiración, y *c*) la estabilización de los alvéolos, sobre todo de los que tienden a desinflarse cuando la tensión superficial es baja.

APLICACIÓN CLÍNICA

En 1959, Avery y Mead descubrieron que los pulmones de los lactantes prematuros fallecidos por una enfermedad de membrana hialina (EMH) presentaban una deficiencia de surfactante. La EMH, que se denomina también síndrome de dificultad respiratoria del lactante (SDRL), se caracteriza por atelectasias progresivas e insuficiencia respiratoria en lactantes prematuros. Se trata de una causa esencial de morbimortalidad en el período neonatal. La deficiencia fundamental en el surfactante de los lactantes prematuros es la falta de PG. En general, conforme aumenta la concentración de PG en el líquido amniótico, disminuye la mortalidad. Las investigaciones en este terreno han culminado con intentos exitosos de tratar la EMH en los lactantes prematuros mediante la administración de surfactante. Actualmente, el surfactante forma parte del tratamiento convencional de los lactantes prematuros.

EL SISTEMA LINFÁTICO

La defensa del huésped y la eliminación del líquido linfático de los pulmones son las principales funciones de la red linfática pulmonar. El líquido intersticial penetra en los vasos linfáticos a través de los capilares linfáticos. El líquido linfático drena en los vasos linfáticos de mayor calibre y, al final, regresa a la sangre a través de las venas de gran calibre. Los cambios en la presión tisular y las contracciones de los vasos linfáticos conducen el líquido intersticial hacia los capilares linfáticos. Los capilares linfáticos están muy especializados para transferir el líquido desde los espacios intersticiales a los capilares linfáticos. Aunque los capilares linfáticos se parecen en cierta media a los capilares sanguíneos, muestran varias características distintas que contribuyen a facilitar el movimiento y eliminación de los líquidos: *a*) no presentan uniones estrechas entre las células endoteliales; *b*) los filamentos finos anclan los vasos linfáticos al tejido conjuntivo adyacente, de forma que en cada contracción muscular las uniones endoteliales se abren para permitir el desplazamiento del líquido, y *c*) las válvulas permiten el desplazamiento de la linfa en una dirección. En el capítulo 25 se recogen detalles adicionales sobre el sistema linfático y las funciones inmunitarias del pulmón.

DESARROLLO, CRECIMIENTO Y ENVEJECIMIENTO DEL PULMÓN

El epitelio pulmonar surge como una evaginación del intestino anterior primitivo, a los 22-26 días de la fecundación del óvulo. Esta yema pulmonar única se ramifica

http://booksmedicos.org

para generar los pulmones primitivos derecho e izquierdo. Durante las 2-3 semanas siguientes, se produce una mayor ramificación para generar un patrón de ramificación dicotómico irregular. Reid ha descrito «tres leyes en el desarrollo pulmonar»: *a*) el árbol bronquial está desarrollado en la semana 16 de vida intrauterina; *b*) los alvéolos se desarrollan tras el nacimiento, su número aumenta hasta los 8 años y el tamaño de los alvéolos lo sigue haciendo hasta que se completa el crecimiento de la pared torácica en la edad adulta, y *c*) los vasos preacinares (arterias y venas) se desarrollan en paralelo con las vías aéreas, mientras que los vasos intraacinares se desarrollan en paralelo con los alvéolos. Por tanto, los acontecimientos intrauterinos que se producen antes de las 16 semanas de gestación determinan el número de vías aéreas. Un trastorno denominado **hernia diafragmática congénita** es un ejemplo de malformación pulmonar congénita. Se produce a las 6-8 semanas de gestación, y se debe a un fallo en el cierre del conducto pleuroperitoneal y en la separación de las cavidades torácica y abdominal; este proceso se asocia con una reducción del número de alvéolos.

El crecimiento de los pulmonares es similar y relativamente proporcional al crecimiento de la longitud corporal y la talla. La velocidad de desarrollo es máxima en el período neonatal y la adolescencia (hacia los 11 años), y las niñas maduran antes que los niños. Aunque la velocidad de crecimiento se reduce tras la adolescencia, el cuerpo y los pulmones aumentan de tamaño de forma progresiva hasta la edad adulta. Se produce una mejoría de la función pulmonar en todos los estadios de desarrollo del crecimiento; sin embargo, cuando se consigue el tamaño óptimo a principios de la edad adulta (20-25 años de edad), la función pulmonar se empieza a reducir con la edad. La reducción de la función pulmonar con la edad, que se estima inferior al 1% por año, parece comenzar antes y progresar más rápido en los individuos que fuman y que se exponen a factores de tipo tóxico ambientales. Las principales insuficiencias fisiológicas asociadas con el envejecimiento se relacionan con la capacidad y la respuesta ventilatoria, sobre todo durante el ejercicio, y pueden ocasionar un desajuste de la ventilación con una perfusión normal. Además, la difusión de los gases se reduce con la edad, posiblemente como consecuencia de la reducción de la superficie alveolar. La reducción relacionada con la edad en la función pulmonar y las alteraciones de la morfología se producen de forma paralela con las observaciones bioquímicas de aumento de la elastina dentro del pulmón, que podría explicar algunas de las alteraciones funcionales.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. El pulmón muestra una unidad anatómica y fisiológica; es decir todas las unidades (segmento broncopulmonar) son idénticas a nivel estructural y funcionan, igual que todas las demás.
2. La circulación pulmonar es única, dado que es doble y puede aceptar volúmenes grandes de sangre a baja presión. La circulación pulmonar trae la sangre desoxigenada del ventrículo derecho hacia las unidades de intercambio de gases. La circulación bronquial se origina en la aorta y nutre al parénquima pulmonar.
3. La inspiración es la fase activa de la respiración; los músculos de la pared torácica, sobre todo el diafragma, se contraen y desplazan hacia el abdomen, generando de este modo una presión negativa dentro del tórax. Entonces el gas fluye desde las zonas de presión alta a las de baja presión.
4. Las propiedades reductoras de la tensión superficial y antiadhesivas del surfactante reducen el trabajo respiratorio y ayudan a estabilizar los alvéolos.
5. El centro respiratorio se localiza en el bulbo raquídeo del tronco encefálico y regula la respiración mediante la recepción de estímulos generados en las asas de retroalimentación sensitivas y los reflejos de la pared torácica y el pulmón, y en los quimiorreceptores que responden a cambios en el O_2 y el CO_2.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 21

Propiedades mecánicas del pulmón y la pared torácica: estática y dinámica

La mecánica pulmonar es la ciencia que estudia las propiedades mecánicas del pulmón y la pared torácica (que incluye la parrilla costal, el diafragma, la cavidad abdominal y los músculos abdominales anteriores). La principal función del pulmón es el intercambio de gases, y para conseguirla, se debe introducir y sacar aire de los pulmones. Las propiedades mecánicas de los pulmones y la pared torácica determinan la facilidad o dificultad para conseguir este desplazamiento del aire. Es importante comprender la mecánica pulmonar para entender cómo funcionan los pulmones en condiciones normales y también en presencia de patología, dado que casi todas las enfermedades pulmonares afectan a sus propiedades mecánicas. Además, la muerte por enfermedad pulmonar se debe casi siempre a la incapacidad de superar las alteraciones de las propiedades mecánicas del pulmón, la pared torácica o de ambos. La mecánica pulmonar incluye la mecánica estática (propiedades mecánicas del pulmón cuando su volumen no se modifica a lo largo del tiempo) y la mecánica dinámica (propiedades del pulmón cuyo volumen cambia con el tiempo). Estos dos aspectos se describen en este capítulo.

MECÁNICA PULMONAR ESTÁTICA

Volúmenes pulmonares

La valoración clínica de la función pulmonar y el estudio de la mecánica estática del pulmón comienzan midiendo los volúmenes pulmonares (fig. 21-1) y los factores que los determinan. Todos los volúmenes pulmonares son subdivisiones de la **capacidad pulmonar total** (**CPT**), el volumen total de aire que puede contener el pulmón. Los volúmenes pulmonares se miden en litros como los volúmenes y las capacidades. Una capacidad está constituida por uno o más volúmenes. Muchos volúmenes pulmonares se miden mediante el **espirómetro**. En primer lugar, se pide al paciente que respire con normalidad en ell espirómetro y se mide el volumen de aire que se desplaza en cada respiración tranquila (**volumen corriente** [$\mathbf{V_c}$]). Después, se pide al paciente que inspire al máximo y espire con fuerza y por completo, y se mide el volumen de aire espirado. El volumen total de aire espirado, desde la inspiración máxima a la espiración máxima, se denomina **capacidad vital** (**CV**). El **volumen residual** (**VR**) es el aire que queda dentro del pulmón tras una espiración completa. La CPT es la suma de CV y VR, y corresponde al volumen total de aire contenido dentro de los pulmones, incluido el aire que se puede desplazar (CV) y el volumen de aire que siempre está presente (atrapado) dentro de los mismos (VR). La **capacidad residual funcional** (**CRF**) es el volumen de aire que el pulmón contiene al final de la espiración en una respiración tranquila, y se denomina volumen de reposo pulmonar. La CRF está constituida por el VR y el **volumen de reserva espiratorio** (**VRE**, el volumen de aire que se puede espirar desde la CRF al VR).

El cociente entre el VR y la CPT (**cociente VR/CPT**) se emplea para distinguir los diversos tipos de enfermedades pulmonares. En los individuos sanos, este cociente suele ser inferior a 0,25. Por tanto, en un individuo sano, aproximadamente el 25% del volumen total de aire del pulmón está atrapado. Se observa un aumento del cociente VR/CPT secundario a un incremento desproporcionado del VR para un aumento determinado de la CPT en los pacientes con una obstrucción de la vía aérea, en los procesos denominados **enfermedades pulmonares obstructivas**. El aumento del cociente VR/CPT también puede observarse cuando se reduce la CPT, situación que se encuentra en pacientes con **enfermedades pulmonares restrictivas**. A continuación, se describe el procedimiento utilizado para medir los volúmenes pulmonares.

Determinantes del volumen pulmonar

¿Qué es lo que determina el volumen de aire en el pulmón para la CPT o el VR? La respuesta es: las propiedades del parénquima pulmonar y la interacción entre los pulmones y la pared torácica. Los pulmones y la pared torácica siempre se mueven juntos en los individuos sanos. El pulmón contiene fibras elásticas que se distienden cuando se aplica tensión, lo que determina un incremento del volumen pulmonar, y se retraen de forma pasiva cuando se libera esta tensión, de forma que se reduce el volumen pulmonar. La capacidad de recuperación elástica del parénquima pulmonar es muy alta. En ausencia de fuerzas externas (como las generadas por la pared torácica), el pulmón casi se quedaría sin aire (10% de la CPT). Del mismo modo, el volumen de la pared torácica puede aumentar cuando los músculos respiratorios se distienden, y se reduce cuando la longitud de los músculos respiratorios se acorta. Si no existiera parénquima pulmonar, el volumen de la pared torácica equivaldría aproximadamente al 60% de la CPT.

Los volúmenes pulmonares vienen determinados por el equilibrio entre las propiedades elásticas del pulmón y las propiedades de los músculos de la pared torácica. El máximo volumen de aire contenido dentro del pulmón y la pared torácica (es decir, la CPT) está controlado por los músculos de la inspiración. Al aumentar el volumen pulmonar, se produce una elongación progresiva de los

http://booksmedicos.org

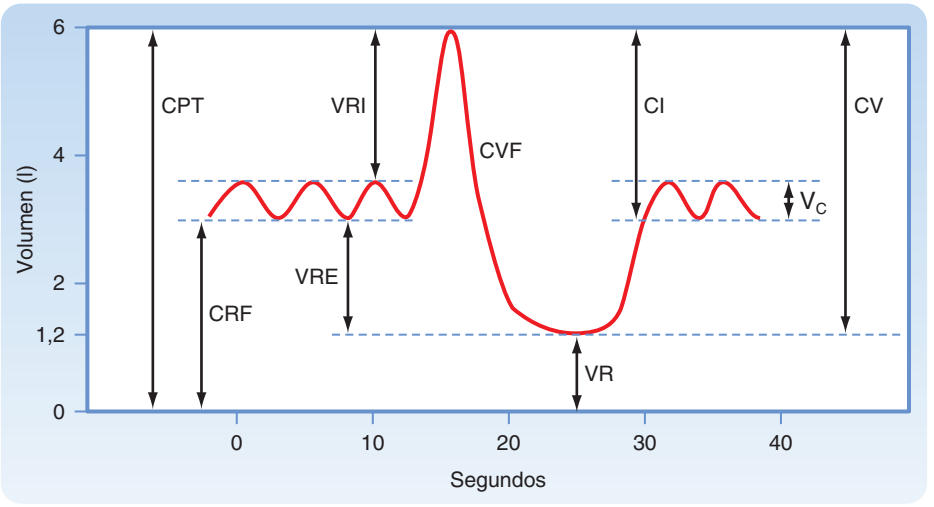


Figura 21-1. Diversos volúmenes y capacidades pulmonares. VRE: volumen de reserva espiratoria; CRF: capacidad residual funcional; CVF: capacidad vital forzada; CI: capacidad inspiratoria; VRI: volumen de reserva inspiratoria; VR: volumen residual; CPT: capacidad pulmonar total; CV: capacidad vital; VC: volumen corriente.

músculos de la pared torácica. Cuando estos músculos aumentan de longitud, su capacidad de generar fuerza se reduce. La CPT se produce cuando los músculos inspiratorios de la pared torácica son incapaces de generar la fuerza adicional necesaria para distender todavía más el pulmón y la pared torácica. De modo similar, el volumen mínimo de aire dentro de los pulmones (es decir, el VR) se controla por la fuerza de los músculos espiratorios. La reducción del volumen pulmonar condiciona el acortamiento de los músculos espiratorios, lo que se traduce a su vez en una reducción de la fuerza muscular. Esta disminución del volumen pulmonar se asocia también con un incremento de la presión de expansión elástica de la pared torácica. El VR se produce cuando la fuerza de los músculos espiratorios es insuficiente para reducir todavía más el volumen de la pared torácica.

La CRF, o volumen del pulmón al final de una espiración normal, viene determinada por el equilibrio entre la presión de recuperación elástica generada por el parénquima pulmonar para reducir su tamaño (retracción elástica) y la presión generada por la pared torácica para aumentar de tamaño (expansión). Cuando los músculos de la pared torácica están debilitados, la CRF disminuye (retracción elástica pulmonar > fuerza muscular de la pared torácica). Cuando existe una obstrucción de la vía aérea, la CRF aumenta por un cierre prematuro de la vía aérea, que atrapa aire dentro del pulmón.

Medida de los volúmenes pulmonares

El VR y la CPT se miden de dos formas: mediante la técnica de dilución de helio y con la pletismografía corporal. Ambas técnicas se emplean en clínica, y aportan información útil acerca de la función pulmonar y las enfermedades pulmonares. La técnica de dilución de helio es la más antigua y sencilla, pero a menudo es menos exacta que la pletismografía corporal, que exige un equipo más complejo y caro.

En los individuos sanos, la CRF medida por la dilución de helio y mediante pletismografía tiene el mismo valor, pero ello no sucede en los individuos con enfermedades pulmonares. La CRF medida mediante dilución de helio mide el volumen de gas en el pulmón que se comunica con la vía aérea, mientras que la CRF medida por pletismografía mide el volumen total de gas en el pulmón al final de una espiración normal. Si se produce el atrapamiento de una cantidad de gas importante en el pulmón (por el cierre prematuro de la vía aérea), la CRF medida por pletismografía será notablemente superior a la medida por dilución de helio.

APLICACIÓN CLÍNICA

En la técnica de dilución de helio, se añade una concentración conocida de un gas inerte (como el helio) a una caja de volumen conocido. Después, se conecta la caja con un volumen desconocido (el volumen pulmonar que se desea medir). Tras dejar un tiempo adecuado para que el gas inerte se distribuya, se mide la nueva concentración del mismo. El cambio en la concentración del gas inerte se emplea para determinar el nuevo volumen en el que éste se ha distribuido (fig. 21-2). En concreto:

$$C_1 \times V_1 = C_2 (V_1 + V_2)$$

La medición de los volúmenes pulmonares con un pletismógrafo corporal (caja corporal) utiliza la ley de Boyle de los gases, que afirma que la presión multiplicada por el volumen es una constante (a temperatura constante). El sujeto se sienta en una caja impermeable al aire (fig. 21-3) y respira a través de una boquilla que se conecta a un sensor de flujo (neumotacómetro). Después, se pide al paciente que realice esfuerzos respiratorios contra una boquilla cerrada. Durante la fase espiratoria de la maniobra, el gas pulmonar se comprime, se reduce el volumen pulmonar, y la presión dentro de la caja disminuye porque el volumen de gas dentro de la misma aumenta. Si se conoce el volumen de la caja y se mide el cambio en la presión de la caja a nivel de la boca, se puede calcular el cambio de volumen pulmonar. Por tanto:

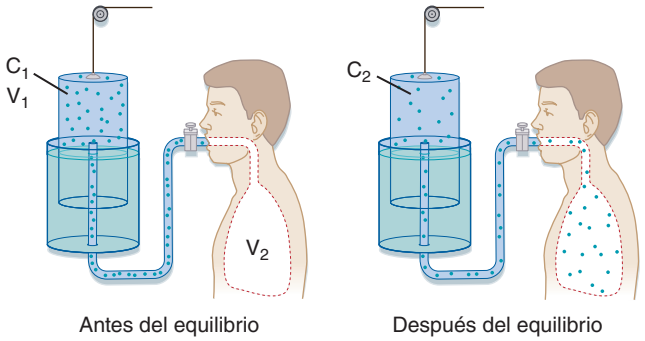
$$P_1 \times V = P_2 (V - \Delta V)$$

donde P1 y P2 son las presiones en la boca y V corresponde a la CRF.

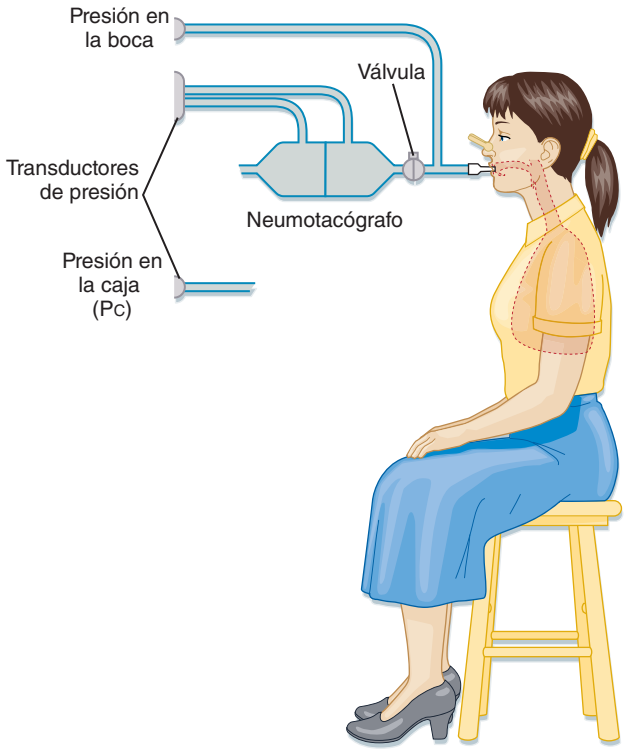
Distensibilidad pulmonar

La distensibilidad pulmonar (C_L) es una medida de las propiedades elásticas del pulmón. Mide con qué facilidad se distiende el pulmón. La distensibilidad pulmonar se define como el cambio de volumen pulmonar derivado de un cambio de 1 cmH_2O en la presión de distensión

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 21-2. Medida del volumen pulmonar mediante la dilución del helio.



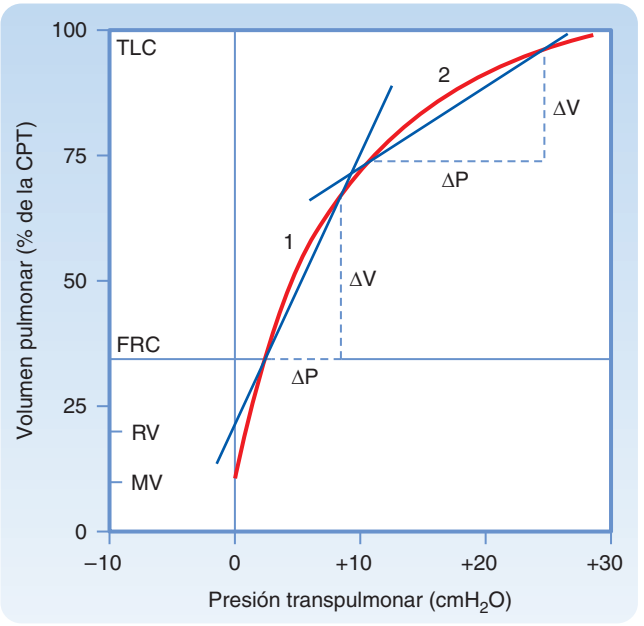
● Figura 21-3. Pletismógrafo corporal.

del pulmón. Las unidades de medida de la distensibilidad son ml (o l)/cmH_2O. Una distensibilidad pulmonar alta corresponde a un pulmón que ya está distendido. La distensibilidad pulmonar baja, o pulmón «rígido», alude al pulmón que no se distiende con facilidad. Por tanto, la distensibilidad pulmonar es:

● Ecuación 21-1

$$C_P = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

donde ΔV es el cambio de volumen y ΔP es el cambio de presión. A nivel gráfico, la distensibilidad se corresponde con la pendiente de la línea que une dos puntos cualesquiera de la rama de desinflado de la curva presión-volumen (fig. 21-4). La distensibilidad del pulmón normal es aproximadamente de 0,2 l/cmH_2O, aunque depende del



● Figura 21-4. Curva volumen-presión de desinflado (PV). La histéresis generada por el surfactante permite utilizar la curva de desinflado PV para las determinaciones. La distensibilidad en cualquier punto de la curva es igual al cambio de volumen por unidad de cambio de presión. En la curva se puede apreciar que la distensibilidad pulmonar varía al hacerlo el volumen pulmonar. Compárese la distensibilidad en 1 y 2. Por acuerdo, la distensibilidad pulmonar es el cambio de presión al pasar de la CRF a la CRF + 1 l.

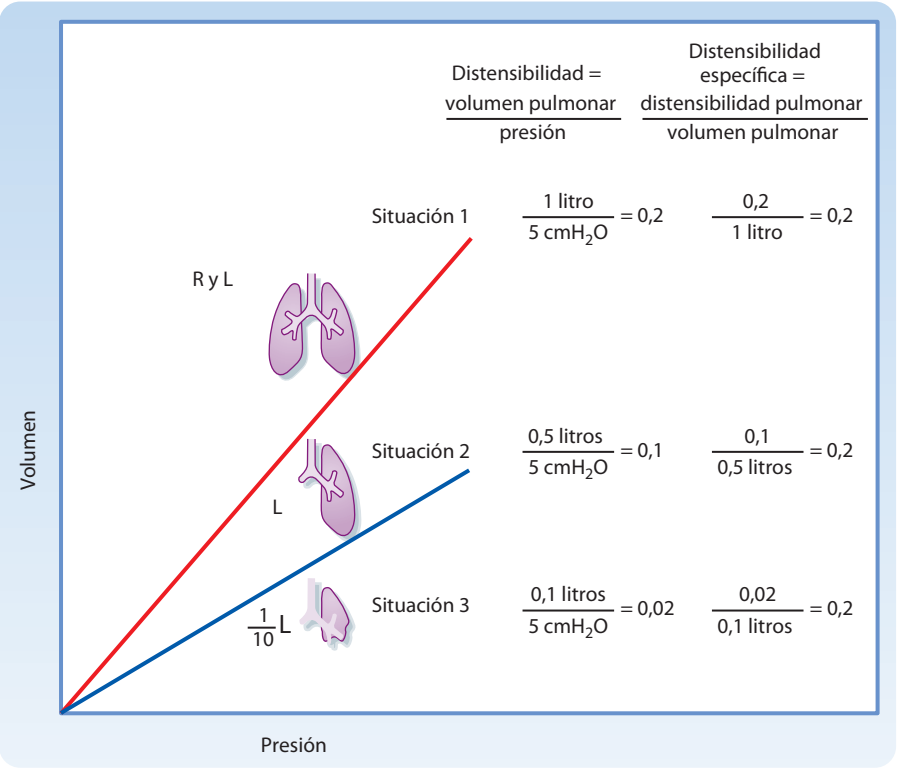
volumen pulmonar. Obsérvese que el pulmón es menos distensible con volúmenes elevados, y por este motivo se corrige la distensibilidad en función del volumen pulmonar en el que se mide (distensibilidad específica) (fig. 21-5). Los cambios en la distensibilidad pulmonar se asocian con determinados tipos de enfermedades pulmonares (enfermedades restrictivas), y tienen gran importancia clínica. Las medidas de la distensibilidad no suelen realizarse habitualmente en clínica, porque obligan a colocar un globo esofágico. Este globo esofágico, que se conecta a un transductor de presiones, es un marcador subrogado excelente de la presión pleural. El cambio de la presión pleural (P_{pl}) se mide en función del cambio de volumen pulmonar, según la fórmula $C_L = \Delta V/\Delta P_{pl}$.

La distensibilidad pulmonar se afecta en diversos trastornos respiratorios. En el enfisema, una enfermedad pulmonar obstructiva propia de los fumadores y asociada con la destrucción de los tabiques alveolares y del lecho capilar pulmonar, los pulmones son más distensibles, de forma que por cada aumento de 1 cmH_2O de la presión, el aumento de volumen será superior al observado en un pulmón sano (fig. 21-6). Por el contrario, en la fibrosis pulmonar, una enfermedad pulmonar restrictiva asociada con un aumento del depósito de fibras de colágeno en los espacios intersticiales, el pulmón no es distensible, de forma que para cada cambio de 1 cmH_2O de la presión, el cambio de volumen será menor.

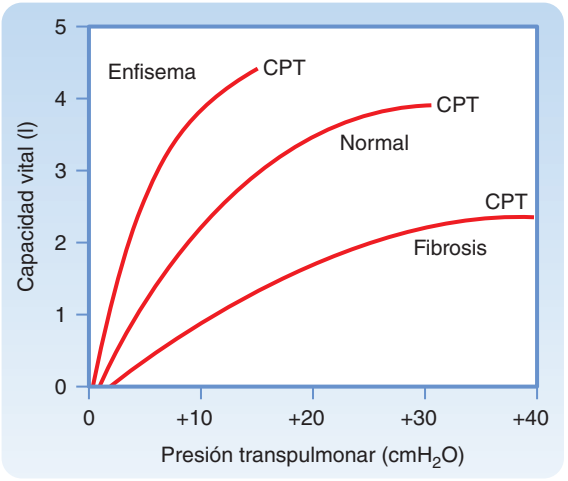
Interacciones entre el pulmón y la pared torácica

El pulmón y la pared torácica se mueven juntos, como una unidad, en las personas sanas. Estas dos estructuras

http://booksmedicos.org



● Figura 21-5. Relación entre la distensibilidad y el volumen pulmonar. Imaginemos un pulmón en el que un cambio de 5 cmH_2O en la presión determinara un cambio de volumen de 1 l. Si se extrae la mitad del volumen pulmonar, la distensibilidad se reduce, pero cuando se corrige en función del volumen pulmonar, no se producen cambios (distensibilidad específica). Incluso cuando el pulmón se reduce en un 90%, la distensibilidad específica no se modifica.



● Figura 21-6. Curva presión-volumen en la fibrosis/enfisema.

están separadas por el **espacio pleural**, que se debe considerar un espacio potencial. Dado que el pulmón y la pared torácica se mueven en conjunto, los cambios de sus respectivos volúmenes serán iguales. Resulta esencial comprender las presiones que rodean al pulmón y la pared torácica y que determinan cambios de volumen pulmonar, para poder entender el funcionamiento de los pulmones. Los cambios de presión a través del pulmón y de la pared torácica están definidos por la presión transmural. Esta presión transmural se denomina **presión transpulmonar** (P_p) en el caso del pulmón, y se define como la diferencia de presiones entre los espacios aéreos (presión alveolar [P_A]) y la presión que rodea al pulmón (presión pleural [P_{pl}]), es decir:

● Ecuación 21-2

$$P_P = P_A - P_{pl}$$

El pulmón necesita una presión transpulmonar positiva para aumentar su volumen, y el volumen pulmonar aumenta al hacerlo la presión transpulmonar (fig. 21-6). El pulmón muestra su menor tamaño cuando la presión transpulmonar es 0. Sin embargo, el pulmón no está totalmente vacío de aire cuando la presión transpulmonar equivale a 0 por las propiedades de reducción de la tensión superficial del surfactante (v. capítulo 20).

La **presión transmural a través de la pared torácica** (P_{pt}) es la diferencia entre la presión pleural y la presión que rodea a la pared torácica (P_b), que es la presión barométrica o presión sobre la superficie corporal. Es decir:

● Ecuación 21-3

$$P_{pt} = P_{pl} - P_b$$

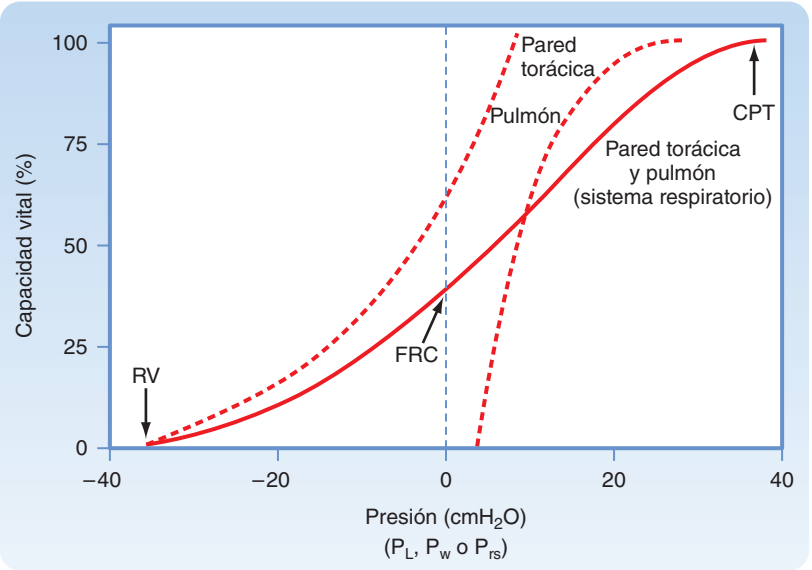
Durante la inspiración, la pared torácica se expande para adquirir un volumen mayor. Dado que la presión pleural es negativa en relación con la presión atmosférica durante una respiración tranquila, la presión transmural a través de la pared torácica será negativa.

La presión a través del aparato respiratorio (P_{ar}) es la suma de la presión a través de los pulmones y de la pared torácica, es decir:

● Ecuación 21-4

$$P_{ar} = P_L + P_{pt}$$
$$= (P_A - P_{pl}) + (P_{pl} - P_b)$$
$$= P_A - P_b$$

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 21-7.** Curva presión de relajación-volumen del pulmón, la pared torácica y el sistema respiratorio. La curva del sistema respiratorio es la suma de las curvas individuales. La curva para el pulmón es la misma que en la figura 21-6.

Las curvas presión-volumen para el pulmón de forma aislada, para la pared torácica de forma aislada y para el aparato respiratorio intacto se muestran en la figura 21-7. Se puede hacer una serie de interesantes observaciones explorando las curvas presión-volumen para el pulmón, la pared torácica y el aparato respiratorio. Obsérvese que la presión transmural en el aparato respiratorio para la CRF equivale a 0. Cuando existe una CPT, las presiones pulmonar y de la pared torácica son positivas y ambas necesitan una presión de distensión transmural positiva. El volumen en reposo de la pared torácica es el volumen para el cual la presión transmural para la pared torácica equivale a 0 y tiene un valor aproximado del 60% de la CPT. Cuando los volúmenes superan el 60% de la CPT, la pared torácica se retrae hacia el interior, y se necesitará una presión transmural positiva, mientras que cuando los volúmenes son inferiores al 60% de la CPT, la tendencia de la pared torácica será expandirse hacia fuera.

La presión transmural para el pulmón sólo se aplana para presiones superiores a 20 cmH_2O, porque entonces se alcanzan los límites elásticos del pulmón. Por tanto, un aumento mayor de la presión transmural no determina cambios en el volumen, y la distensibilidad es baja. La distensión progresiva está limitada por el tejido conjuntivo (elastina, colágeno) pulmonar. Si se aplica más presión, los alvéolos próximos a la superficie pulmonar se podrían romper, con salida del aire hacia el espacio pleural, en el cuadro conocido como **neumotórax**.

La figura 21-8 muestra la relación entre las presiones pleural, alveolar y de retracción elástica. La presión alveolar es la suma de la presión pleural y la presión de retracción elástica del pulmón.

$$P_A = P_{el} + P_{pl}$$

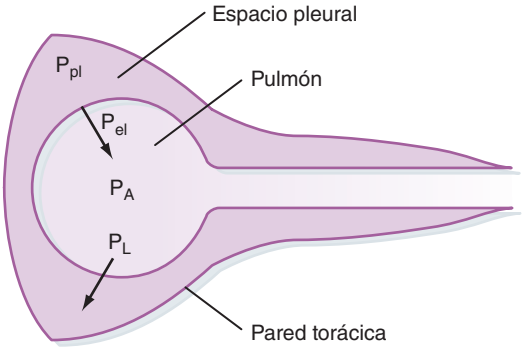
Como $P_P = P_A - P_{pl}$,

● **Ecuación 21-5**

$$P_P = (P_{el} + P_{pl}) - P_{pl}$$

Entonces,

$$P_P = P_{el}$$



● **Figura 21-8.** Relación entre presión transpulmonar (P_L) y las presiones de recuperación elástica (P_{el}), pleural (P_{pl}) y alveolar (P_A) del pulmón. La presión alveolar es la suma de la presión pleural y la presión de recuperación elástica. La presión transpulmonar es la diferencia entre la presión pleural y la presión alveolar.

En general, P_p es la presión de distensión del pulmón, mientras que P_{el} es la presión tendente a colapsar el pulmón.

Relaciones presión-volumen

El aire entra y sale de las vías aéreas desde las regiones de mayor presión a las de menor presión. Cuando no existe un gradiente de presión, no se produce flujo de aire. La **ventilación minuto** es el volumen de gas que se desplaza por unidad de tiempo. Equivale al volumen de gas que se desplaza en cada respiración multiplicado por el número de respiraciones por minuto:

● **Ecuación 21-6**

$$\dot{V}_E = V_C \times f$$

donde $\dot{V}_E$ es la ventilación minuto en ml o l/min, V_C es el volumen corriente en ml o l y f es la frecuencia o número de respiraciones por minuto.

Antes del comienzo de la inspiración, la presión pleural en los individuos sanos tiene un valor aproximado

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

Para comprender la relación entre los cambios de presión y de volumen, es útil analizar los cambios de presión durante la inspiración y la espiración (fig. 21-9). En los individuos sanos que respiran un volumen corriente, la presión alveolar disminuye al principio de la inspiración. Esta reducción de la presión alveolar suele ser pequeña (1-3 cmH_2O). Es mucho más alta en los individuos con una obstrucción de la vía aérea, debido a la mayor reducción de la presión en las vías obstruidas.

La presión dentro del espacio pleural (presión pleural) también disminuye durante la inspiración. Esta reducción equivale a la retracción elástica pulmonar, que aumenta conforme se insufla el pulmón. La presión a lo largo de la vía aérea disminuye conforme el gas fluye desde la presión atmosférica (0) a la presión en el alvéolo (negativa respecto de la presión atmosférica). El flujo de aire se detiene cuando la presión alveolar y la atmosférica se equiparan.

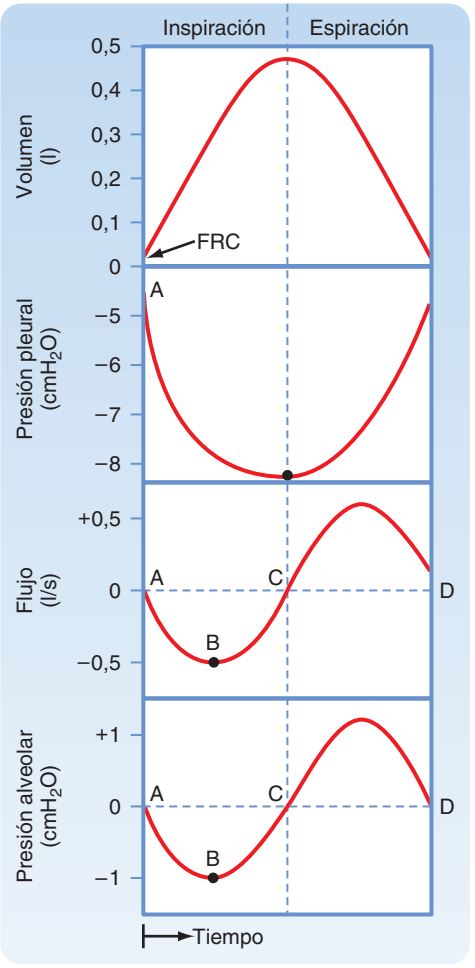
Durante la espiración, el diafragma se eleva dentro del tórax, la presión pleural aumenta (es decir, se vuelve menos negativa), la presión alveolar se hace positiva, la glotis se abre y el gas fluye de nuevo desde la presión mayor (alvéolo) a la menor (presión atmosférica). En el alvéolo, la fuerza responsable de la espiración es la suma de la retracción elástica del pulmón y la presión pleural.

de –5 cmH_2O. Por tanto, la presión en el espacio pleural es negativa en relación con la presión atmosférica (por convención, la presión atmosférica se considera 0). Esta presión negativa se genera por la presión de retracción elástica dirigida hacia dentro del pulmón, que tiende a alejar el pulmón de la pared torácica. Justo antes de que comience la inspiración, la presión alveolar será 0, porque no se produce flujo de gas y la presión no disminuye a lo largo de la vía aérea. Cuando se inicia la inspiración, los músculos del diafragma y de la pared torácica se acortan, y esto determina un descenso del diafragma con movimiento hacia fuera y arriba de la caja torácica. La presión alveolar se vuelve inferior a 0 y cuando la glotis se abre, se produce la entrada de gas a las vías aéreas.

Obsérvese que para el volumen de reposo del pulmón (CRF), la retracción elástica pulmonar reduce el volumen pulmonar, pero esta retracción que tiende a colapsar el pulmón se ve contrarrestada por la retracción con tendencia a la expansión de la pared torácica, que tiende a aumentar el volumen pulmonar. Para la CRF estas dos fuerzas son iguales y opuestas, y los músculos están relajados. Cuando se abre el tórax, como sucede en la cirugía torácica, el pulmón se retrae hasta que la presión transpulmonar es 0 y aumenta el tamaño de la pared torácica. Sin embargo, los pulmones no se quedan vacíos de aire sino que retienen aproximadamente el 10% de su CPT.

MECÁNICA DINÁMICA DEL PULMÓN

En esta sección se analizan los principios que controlan la entrada y salida de aire del pulmón. La dinámica



● **Figura 21-9.** Cambios en la presión alveolar y pleural durante una respiración con volumen corriente. La inspiración se traza a la izquierda de la línea discontinua vertical, y la espiración, a la derecha de la misma. Las presiones positivas (en relación con la atmosférica) se localizan por encima de la línea discontinua horizontal, y las negativas, por debajo. Véanse detalles en el texto. En los puntos sin flujo de aire, la presión alveolar es 0.

es la parte de la mecánica que estudia los sistemas físicos en movimiento.

Flujo de aire en las vías aéreas

El aire fluye a través de las vías aéreas cuando existe una diferencia de presión entre los dos extremos de las mismas. Durante la inspiración, el diafragma se contrae, la presión pleural se vuelve más negativa (en relación con la presión atmosférica) y el gas fluye al interior de los pulmones (desde la zona de presión mayor a la de menor). El intercambio de gases para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo depende de la velocidad de entrada de gas fresco a los alvéolos y de la rapidez a la cual se eliminan los productos metabólicos de la respiración (es decir, CO_2). Dos factores fundamentales determinan la velocidad de flujo de un gas por las vías aéreas para un cambio de presión determinado: el patrón del flujo de gas y la resistencia al flujo en las vías aéreas. A continuación, se analizan estos dos factores.

Existen dos patrones fundamentales de flujo de gas en la vía aérea: el flujo laminar y el flujo turbulento. El flujo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

laminar discurre paralelo a las vías aéreas, y está presente cuando la velocidad de flujo es baja. Al aumentar la velocidad de flujo y, sobre todo, al irse ramificando las vías aéreas, este flujo se vuelve inestable y aparecen pequeños remolinos. Cuando la velocidad es más alta, el flujo es desorganizado y aparecen turbulencias.

Las características presión-flujo del flujo laminar fueron descritas por vez primera por el físico francés Poiseuille y pueden aplicarse a los líquidos y al aire. En los tubos rectos y de sección circular la velocidad de flujo ($\dot{V}$) se define por la siguiente ecuación:

● Ecuación 21-7

$$\dot{V} = \frac{P\pi r^4}{8\eta l}$$

donde P es la presión rectora, r es el radio del tubo, η es la viscosidad del líquido y l es la longitud del tubo. Se puede observar que la presión rectora (P) es proporcional a la velocidad de flujo ($\dot{V}$); por tanto, cuanto mayor sea la presión, mayor será el flujo. La resistencia al flujo (R) en un conjunto de tubos determinado se define como el cambio de presión rectora (ΔP) dividido por la velocidad de flujo:

● Ecuación 21-8

$$R = \frac{\Delta P}{\dot{V}} = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

Las unidades en las que se mide la resistencia son $cmH_2O/l \cdot s$. Esta ecuación para el flujo laminar demuestra que el radio del tubo es el factor más importante para determinar la resistencia. Si se redujera a la mitad dicho radio, la resistencia aumentaría 16 veces. Sin embargo, si se duplicara la longitud del tubo, la resistencia sólo se duplicaría. Por tanto, el principal factor que condiciona la resistencia es el radio del tubo. Dicho de otro modo, la resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio, y directamente proporcional a la longitud del tubo y a la viscosidad del gas.

En el flujo turbulento el desplazamiento del gas se produce paralela y perpendicularmente al eje del tubo. La presión es proporcional al cuadrado de la velocidad del flujo. La viscosidad del gas aumenta al hacerlo la densidad del gas y, por tanto, la caída de presión aumenta para un flujo determinado. En general, la velocidad del gas se amortigua porque la energía se consume en generar remolinos y un movimiento caótico. En consecuencia, se necesita una mayor presión rectora para mantener un flujo turbulento determinado que para mantener el mismo flujo laminar.

El carácter laminar o turbulento del flujo a través de un tubo viene determinado por el número de Reynolds (R_e), un valor adimensional que expresa el cociente entre dos números con dimensiones físicas equivalentes (cinemática/viscosidad).

● Ecuación 21-9

$$R_e = \frac{2rvd}{\eta}$$

donde d es la densidad del líquido, v es la velocidad media, r es el radio y η la viscosidad. En los tubos rectos, se producen turbulencias cuando el número de Reynolds tiene un valor superior a 2.000. A partir de esta relación se puede observar que existe un mayor riesgo de turbulencias cuando la velocidad media del flujo del gas es alta y el radio es grande. Por el contrario, un gas de baja densidad, como el helio, tiene menos probabilidades de generar un flujo turbulento.

Aunque estas relaciones se aplican bien a tubos cilíndricos lisos, la aplicación de estos principios a un sistema de tubos complicados, como el de las vías aéreas de conducción, resulta más difícil. En consecuencia, una gran parte del flujo de la vía aérea mostrará características laminares y turbulentas. Durante la respiración tranquila, el flujo de gas en la boca se produce a 1 l/s. Se observan velocidades de gas de 150 cm/s en un adulto con un diámetro traqueal de 3 cm. Como la densidad del aire es de 0,0012 g/ml y la viscosidad es de $1{,}83 \times 10^{-4}$ g/cm/s, el número de Reynolds supera el valor de 2.000. Por tanto, se produce un flujo turbulento en la tráquea, incluso cuando se respira de forma tranquila.

Las turbulencias también resultan favorecidas por la glotis y las cuerdas vocales, que generan cierta irregularidad y obstrucción de la vía aérea. Conforme se produce un flujo más distal del aire, la sección transversal total aumenta de forma espectacular, y se observa una reducción importante de la velocidad del gas. En consecuencia, el flujo del gas será más laminar en las vías aéreas de menor calibre, incluso durante la ventilación máxima. En general, el flujo de gas en las vías aéreas de mayor calibre (nariz, boca, glotis y bronquios) es turbulento, mientras que en las vías aéreas más pequeñas es laminar. El murmullo vesicular que se ausculta con el estetoscopio indica un flujo de aire turbulento, ya que el flujo laminar es silencioso.

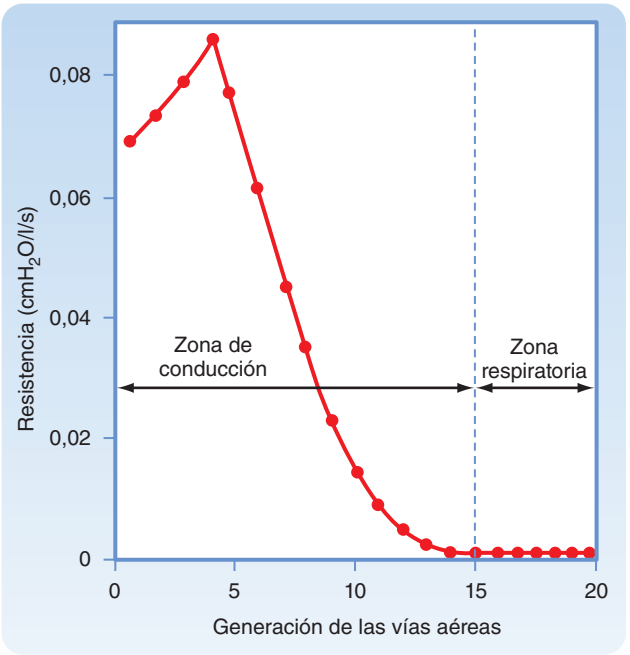
Resistencia de la vía aérea

La resistencia de la vía aérea es el segundo factor más importante que condiciona la velocidad de flujo en la vía aérea. La resistencia al flujo en las vías aéreas (R_{va}) se diferencia según el calibre de las mismas. Al pasar de la tráquea hacia los alvéolos, las vías aéreas individuales son cada vez más estrechas y se produce un aumento muy importante en el número de ramificaciones. La R_{va} es igual a la suma de las resistencias en cada una de estas vías (es decir, $R_{va} = R_{grandes} + R_{intermedias} + R_{pequeñas}$). A partir de la ecuación de Poiseuille se puede llegar a la conclusión de que la máxima resistencia del árbol bronquial se encuentra en las vías aéreas de menor calibre. Sin embargo, en realidad la máxima resistencia se encuentra en los bronquios de mayor calibre. Las vías aéreas más pequeñas tienen poca contribución a las resistencias globales en el árbol bronquial (fig. 21-10). El motivo de este fenómeno es doble. En primer lugar, la velocidad del flujo de aire se reduce de forma importante al aumentar la sección transversal (es decir, el flujo se vuelve laminar). La segunda y más importante de las razones es que las generaciones de vías aéreas se disponen en paralelo, no en serie. La resistencia de las vías aéreas dispuestas en paralelo es la inversa de la suma de las resistencias individuales, de forma que la resistencia global en las vías aéreas más pequeñas es muy pequeña. Como ejemplo, si se considera que cada uno de tres tubos tiene una resistencia de 3 cmH_2O, cuando estos tubos se disponen en serie, la resistencia total (R_{tot}) es la suma de las resistencias individuales:

● Ecuación 21-10

$$R_{tot} = R_1 + R_2 + R_3 = 3 + 3 + 3 = 9\ cmH_2O/l \cdot s$$

http://booksmedicos.org



● **Figura 21-10.** Resistencia de la vía aérea en función de la generación de la vía. En un pulmón sano, la mayor parte de la resistencia al flujo de aire tiene lugar en las ocho primeras generaciones de las vías aéreas.

Pero si los tubos se disponen en paralelo (como ocurre en las vías aéreas de pequeño calibre), la inversa de la resistencia total es la suma de las inversas de las resistencias individuales:

● **Ecuación 21-11**

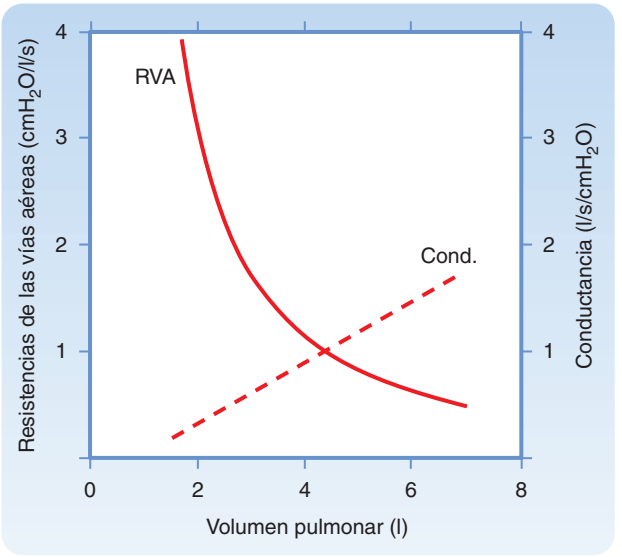
$$1/R_{tot} = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3 = 1/3 + 1/3 + 1/3$$

$$R_{tot} = 1\ cmH_2O/l \cdot s$$

Esta relación contrasta mucho con la descrita en los vasos pulmonares, en los que la mayor parte de la resistencia se encuentra en los vasos pequeños. Por tanto, al reducirse el diámetro de las vías aéreas, se produce un aumento de la resistencia generada por cada vía de forma individual, pero el gran aumento del número de vías dispuestas en paralelo reduce la resistencia en cada generación de ramas. Durante una respiración normal, el 80% de la resistencia al flujo para la CRF se genera en las vías aéreas de diámetro superior a 2 mm. Como las vías aéreas pequeñas contribuyen muy poco a la resistencia pulmonar total, la medida de la resistencia de la vía no es una buena prueba para detectar la obstrucción de las vías de pequeño calibre.

Factores que contribuyen a la resistencia de la vía aérea

En las personas sanas, la resistencia de la vía aérea tiene un valor aproximado de 1 $cmH_2O/l \cdot s$. Uno de los factores más importantes que afectan a la resistencia es el volumen pulmonar. Al aumentar el volumen pulmonar, también lo hace el calibre de las vías aéreas y, en consecuencia, se observa una reducción de la resistencia al flujo de aire al aumentar el volumen pulmonar, y un aumento de la misma cuando el volumen pulmonar se reduce. Si se representa gráficamente la relación entre el volumen pulmonar y el valor recíproco de la resistencia



● **Figura 21-11.** Resistencia (RVA) y conductancia (Cond.) de las vías aéreas en función del volumen pulmonar.

(es decir, la conductancia), se observa que esta relación es lineal (fig. 21-11). Los factores que aumentan la resistencia en la vía aérea incluyen el moco presente, el edema y la contracción del músculo liso bronquial, factores todos ellos que reducen el calibre de la vía.

La densidad y la viscosidad del gas inspirado también influyen sobre la resistencia de la vía aérea. Cuando se practica submarinismo, la densidad del gas aumenta, y se observa un incremento de la resistencia de la vía aérea. Este aumento genera problemas en los pacientes asmáticos y en los que padecen una enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Respirar un gas de baja densidad, como una mezcla de oxígeno-helio, reduce la resistencia de la vía aérea, y se ha empleado como tratamiento del **estatus asmático**, un trastorno que se asocia con un aumento de las resistencias en la vía aérea por la combinación de broncoespasmo, inflamación de la vía y moco.

Regulación neurohormonal de las resistencias en la vía aérea

Además de los efectos de la enfermedad, la resistencia en la vía aérea depende de diversos factores neurales y humorales. La estimulación de las fibras eferentes vagales, de forma directa o refleja, aumenta la resistencia de la vía aérea y reduce el espacio muerto anatómico secundario a la constricción de la vía aérea (recuérdese que el nervio vago inerva el músculo liso de las vías aéreas). Por el contrario, la estimulación de los nervios simpáticos y la liberación del neurotransmisor posganglionar noradrenalina inhibe esta constricción de la vía aérea. La estimulación refleja del nervio vago por inhalación de polvo, humo, aire frío u otros irritantes también puede ocasionar la constricción de la vía aérea con tos. Algunas sustancias, como histamina, acetilcolina, tromboxano A_2, prostaglandina F_2 y leucotrienos (LTB_4, LTC_4 y LTD_4), se liberan por las células residentes (p. ej., mastocitos y células epiteliales) y reclutadas (p. ej., neutrófilos y eosinófilos) de la vía aérea como respuesta a distintos estímulos desencadenantes, como alergenos e infecciones virales. Estos compuestos actúan de forma directa sobre el músculo liso de la vía aérea y producen su constricción y un aumento de la re-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sistencia en la vía. La inhalación de metacolina, un derivado de la acetilcolina, permite diagnosticar la hiperrespuesta en la vía aérea, una de las características más importantes del asma. Aunque todas las personas pueden responder a la metacolina, los pacientes asmáticos desarrollan una obstrucción de la vía con concentraciones muy inferiores de metacolina inhalada.

Medida del flujo espiratorio

La medida de la velocidad de flujo y los volúmenes espiratorios es una importante herramienta clínica para la valoración y el seguimiento de las enfermedades respiratorias. En las pruebas clínicas que se utilizan con frecuencia se pide al paciente que inspire al máximo hasta su CPT y luego espire con la mayor fuerza y rapidez posibles hasta el VR. Los resultados de la prueba se muestran como un **espirograma** o como una **curva/asa flujo-volumen**. Los resultados de los pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar se comparan con los resultados predichos en pacientes voluntarios sanos normales. Los valores predichos o normales dependen de la edad, el sexo, la etnia, la talla y, en menor medida, el peso (tabla 21-1). Las alteraciones en estos valores indican una afectación de la función pulmonar, y pueden emplearse para predecir alteraciones en el intercambio de gases. Estos valores pueden detectar una alteración de la función pulmonar mucho antes de que aparezcan síntomas respiratorios, por lo que permiten valorar la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

El espirograma

Un espirograma muestra el volumen de gas espirado a lo largo del tiempo (fig. 21-12, *A*) y permite medir cuatro valores fundamentales: *a*) la **capacidad vital forzada (CVF)**; *b*) el **volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1)**; *c*) el **cociente entre FEV_1 y CVF (FEV_1/CVF)**, y *d*) el **flujo espiratorio mitad del máximo promedio (FEF_{25-75})**.

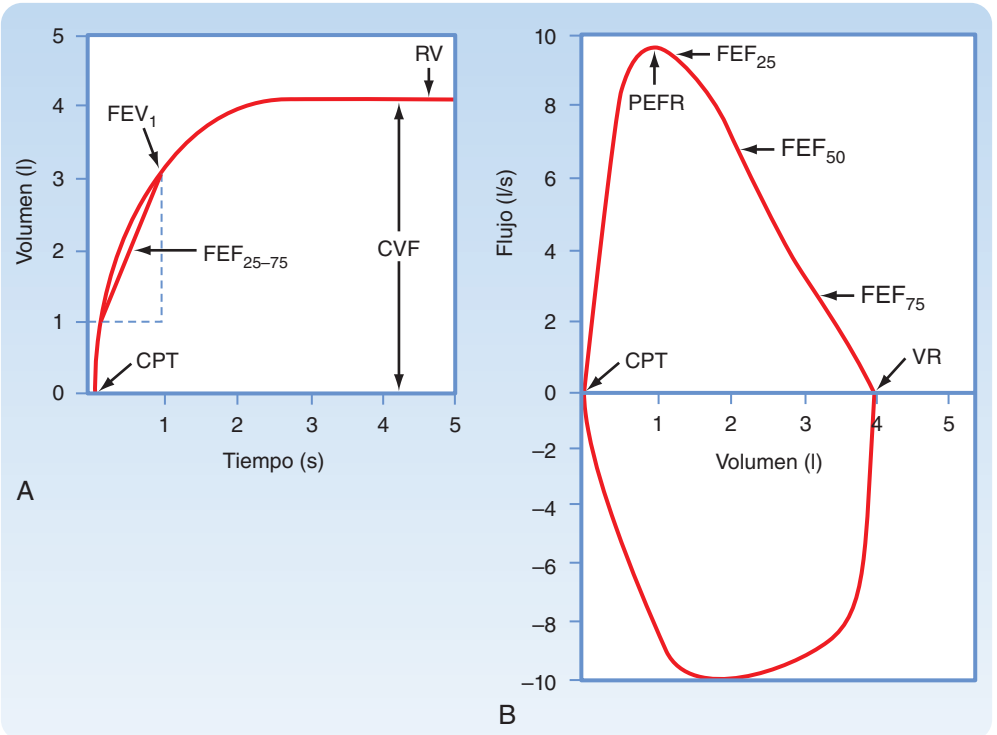
El volumen total de aire espirado durante la espiración forzada máxima desde la CPT al VR se denomina CVF. El volumen de aire que se espira durante el primer segundo de esta maniobra se denomina FEV_1. En los individuos sanos, por lo menos el 72% de la CVF se puede espirar

APLICACIÓN CLÍNICA

En la prueba de provocación con metacolina, se realizan medidas de espirometría después de que el paciente inspire concentraciones crecientes de metacolina. La prueba se interrumpe cuando FEV_1 disminuye un 20% o más, o cuando se ha inspirado una concentración máxima de metacolina (25 mg/ml). La concentración de metacolina que induce una reducción del 20% en FEV_1 se llama la CP20 (concentración de provocación). Cuanto menor es la CP20, más sensible será el individuo a la metacolina. La mayoría de los individuos asmáticos muestran una CP20 inferior a 8 mg/ml de metacolina.

● Tabla 21-1.
Valores normales (varón promedio de raza blanca)

Volúmenes pulmonares	
Capacidad residual funcional (CRF)	2,4 l
Capacidad pulmonar total (CPT)	6 l
Volumen corriente (V_c)	0,5 l
Frecuencia respiratoria (FR)	12/min
Mecánica	
Presión pleural (P_{pl}), media	–5 cmH_2O
Distensibilidad de la pared torácica (C_w) con la CRF	0,2 l/cmH_2O
Distensibilidad pulmonar (C_L) con la CRF	0,2 l/cmH_2O
Resistencia de la vía aérea (R_{VA})	2,0 cmH_2O/l/s



● Figura 21-12. Espirograma clínico (**A**) y curva flujo-volumen (**B**). El sujeto realiza una inspiración máxima, y después espira con rapidez con la máxima fuerza y profundidad posibles. El volumen espirado se representa en función del tiempo. En el espirograma que se informa en clínica el volumen espirado aumenta desde la parte inferior del trazado a la superior (**A**). Esto contrasta con la imagen que los fisiólogos registran de la misma maniobra (v. fig. 21-1), en la que el volumen espirado aumenta desde la parte superior a la inferior del trazado. Obsérvese la localización de la CPT y el VR en ambos registros.

http://booksmedicos.org

durante este primer segundo. Un cociente inferior al 72% sugiere dificultad para la espiración por obstrucción, y es la característica más importante de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El espirograma permite calcular la velocidad de flujo espiratorio, la velocidad media del flujo en la sección media de la CV. Esta velocidad de flujo espiratorio recibe diversas denominaciones, incluida **MMEF (flujo espiratorio mitad del máximo)** y $\mathbf{FEF_{25-75}}$ (flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la CV). Aunque se puede calcular a partir del espirograma, los actuales espirómetros lo calculan de forma automática.

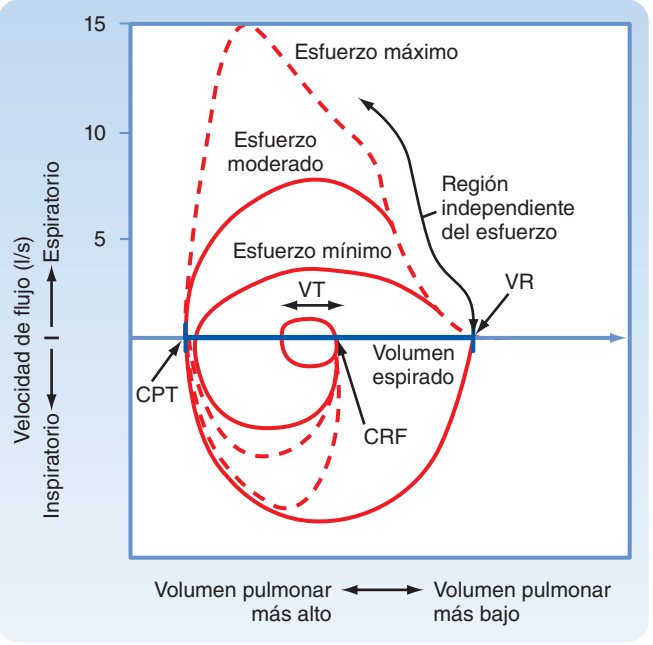
Curva flujo-volumen

Una nueva forma de medir la función pulmonar en clínica es la curva flujo-volumen. Esta curva o asa flujo-volumen se genera al representar la velocidad de flujo instantánea durante una maniobra forzada en función del volumen de gas. Esta velocidad de flujo instantánea se puede mostrar tanto durante la espiración (curva flujo-volumen espiratorio) como durante la inspiración (curva flujo-volumen inspiratorio) (fig. 21-12, *B*). Las velocidades de flujo espiratorio se representan por encima de la línea horizontal, y las inspiratorias, por debajo de la misma. La curva flujo-volumen aporta datos de tres pruebas de función pulmonar importantes: *a*) la CVF; *b*) la velocidad de flujo máxima conseguida durante la maniobra de espiración, denominada **velocidad de flujo espiratorio máxima (PEFR)**, y *c*) las velocidades de flujo espiratorio. Cuando la curva flujo-volumen espiratoria se divide en cuartos, la velocidad de flujo instantánea para la cual todavía falta por espirar un 50% de la CV se denomina $\mathbf{FEF_{50}}$ (llamada también $\dot{V}_{máx50}$), la velocidad de flujo instantánea en la que se ha espirado ya el 75% de la CV se llama $\mathbf{FEF_{75}}$ ($\dot{V}_{máx75}$) y la velocidad en la que se ha espirado el 25% de la CV, $\mathbf{FEF_{25}}$ ($\dot{V}_{máx25}$).

Determinantes del flujo máximo

La forma de la curva flujo-volumen aporta información importante sobre la fisiología normal del pulmón, que se puede alterar en las enfermedades. La inspección de la curva flujo-volumen muestra que el flujo inspiratorio máximo es igual o ligeramente superior al flujo espiratorio máximo. Tres factores son responsables del flujo inspiratorio máximo. En primer lugar, la fuerza generada por los músculos inspiratorios se reduce al aumentar el volumen pulmonar por encima del VR. En segundo lugar, la presión de retracción del pulmón aumenta al hacerlo el volumen pulmonar por encima del VR. Esta acción contrarresta la fuerza generada por los músculos inspiratorios y reduce el flujo inspiratorio máximo. Sin embargo, la resistencia en la vía aérea disminuye al aumentar el volumen pulmonar, porque aumenta el calibre de la vía aérea. La combinación de la fuerza de los músculos inspiratorios, la retracción pulmonar y los cambios en la resistencia de la vía aérea determinan que el flujo inspiratorio máximo se observe en un valor localizado a la mitad de la distancia entre la CPT y el VR.

Durante la espiración el flujo máximo se produce de forma precoz (en el primer 20%) durante la maniobra, y las velocidades de flujo disminuyen de forma progresiva hacia el VR. Aunque se aumente el esfuerzo, el flujo máximo se reduce al aproximarse al VR. Este fenómeno se denomina «limitación del flujo espiratorio», y se puede demostrar pidiendo al individuo que realice tres maniobras forzadas con un esfuerzo cada vez mayor. La figura 21-13 muestra los resultados de estas tres maniobras.



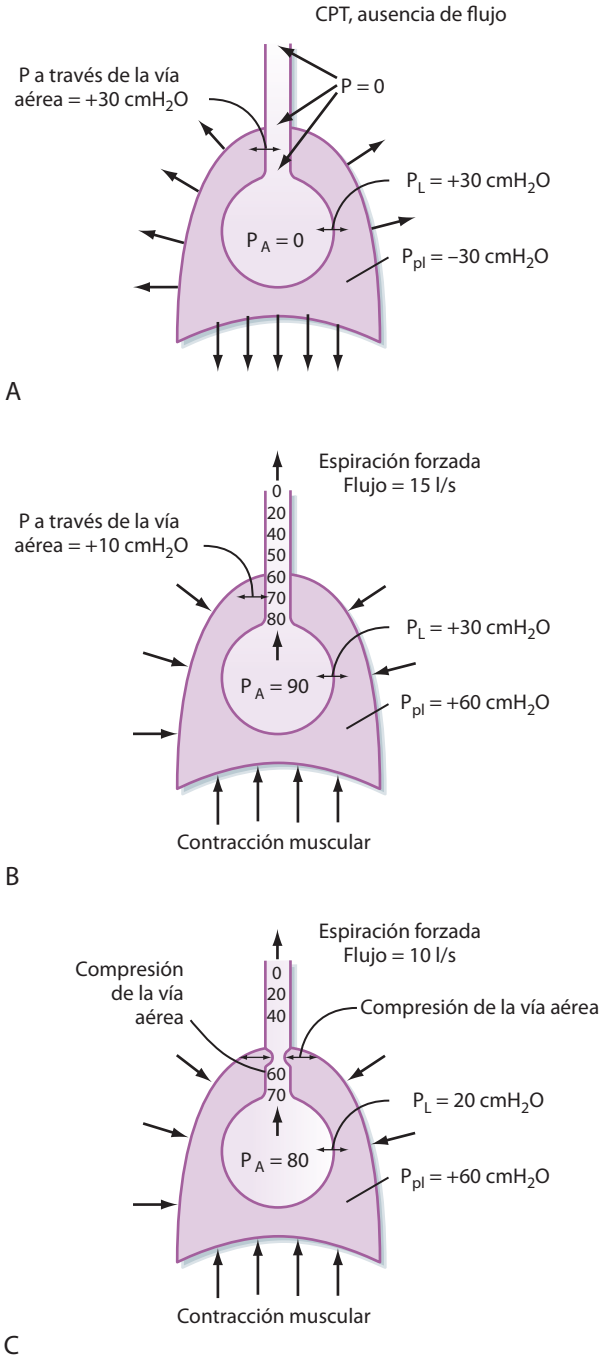
● **Figura 21-13.** Curvas isovolumétricas. Se realizan tres maniobras de flujo espiratorio superpuestas, con un esfuerzo creciente. Obsérvese que las velocidades máximas de flujo inspiratorio y espiratorio dependen del esfuerzo, mientras que las velocidades de flujo espiratorio en las fases posteriores de la espiración son independientes del esfuerzo.

Al aumentar el esfuerzo, también lo hace el flujo espiratorio máximo. Sin embargo, las velocidades de flujo convergen cuando el volumen pulmonar es menor, lo que indica que el flujo espiratorio máximo se consigue con un ligero esfuerzo. Ningún grado de esfuerzo aumentará la velocidad de flujo al reducir el volumen pulmonar. Por este motivo, las velocidades de flujo espiratorio con volúmenes pulmonares menores se consideran «independientes del esfuerzo» y «limitadas por el flujo», dado que se consigue el flujo máximo con un esfuerzo ligero, pero ningún aumento adicional del mismo conseguirá aumentar la velocidad de flujo una vez superado este límite. Por el contrario, los acontecimientos que tienen lugar en las primeras fases de la maniobra de espiración son «dependientes del esfuerzo», ya que al aumentar el esfuerzo se consigue incrementar la velocidad de flujo. En general, el 20% inicial del flujo en la curva flujo-volumen depende del esfuerzo.

Limitación del flujo y el punto de presión equivalente

¿Por qué se limita el flujo espiratorio? Los factores que limitan el flujo espiratorio son importantes, porque muchas enfermedades pulmonares los modifican, de forma que pueden influir sobre el volumen y la velocidad con la que el aire entra o sale de los pulmones. Se produce una limitación del flujo cuando las vías aéreas, que son tubos distensibles blandos de forma intrínseca, se comprimen. Esta compresión se puede encontrar cuando la presión fuera de la vía aérea supera la presión en su interior. Es importante comprender cuándo y cómo se produce este fenómeno para entender la enfermedad pulmonar. La figura 21-14 muestra los acontecimientos observados durante la limitación del flujo espiratorio para dos volúmenes pulmonares distintos. Las vías aéreas y los alvéolos se rodean del espa-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 21-14.** Limitación del flujo. **A**, Final de la inspiración, antes de empezar la espiración. **B**, Al principio de la espiración forzada. **C**, Limitación del flujo espiratorio al final de la espiración forzada. La limitación del flujo espiratorio se produce en los lugares en los que el diámetro de la vía aérea se reduce como consecuencia de la presión transmural negativa. Véase una explicación más detallada en el texto.

cio pleural y de la pared torácica. Las vías se representan como tubos afilados porque la superficie transversal total o colectiva de las vías aéreas se reduce desde los alvéolos hacia la tráquea. Al principio de la espiración, pero antes de que se produzca flujo alguno de gas, la presión dentro del alvéolo (P_A) es 0 (ausencia de flujo de aire) y la presión pleural (en este ejemplo) es de –30 cmH_2O. Por tanto, la presión transpulmonar será de +30 cmH_2O ($P_p = P_A - P_{pl}$). Como no existe flujo, la presión dentro de las vías aéreas valdrá 0, y la presión a través de las mismas (P_{av}, presión a través de las vías aéras) medirá + 30 cmH_2O [$P_{av} = P_{vía\ aérea} - P_{pl} = 0 - (-30\ cmH_2O)$]. Estas presiones transpulmonares y a través de la vía aérea positivas mantienen abiertos los alvéolos y las vías aéreas.

Cuando se inicia la espiración y los músculos espiratorios se contraen, se produce un aumento de la presión pleural hasta +60 cmH_2O (en este ejemplo). La presión alveolar también aumenta, en parte por el aumento de la presión pleural (+60 cmH_2O) y en parte por la presión de retracción elástica del pulmón para ese valor de volumen pulmonar (en este caso, 30 cmH_2O). La presión alveolar es la suma de la presión pleural y la presión de retracción elástica (es decir, $P_A = P_{el} + P_{pl}$ = 30 cmH_2O + 60 cmH_2O = 90 cmH_2O, en este caso). Ésta sería la presión rectora para el flujo espiratorio de gas. Como la presión alveolar supera la presión atmosférica, el gas empieza a fluir desde el alvéolo hacia la boca cuando se abre la glotis. Conforme va saliendo gas de los alvéolos, se produce una disminución de la presión transmural en las vías aéreas (es decir, se disipa la cabeza de presión para el flujo espiratorio de gas). Este fenómeno se explica por dos razones: *a*) se produce una reducción de la presión de resistencia, causada por una pérdida de la presión de rozamiento por el flujo (resistencia al flujo de aire espiratorio), y *b*) la superficie transversal de las vías aéreas disminuye hacia la tráquea, y esto aumenta la velocidad del gas. La aceleración del flujo del gas también reduce la presión.

Por tanto, conforme sale aire del pulmón, se observa una reducción de la presión rectora del flujo espiratorio de gas. Además, los anclajes mecánicos que mantienen la vía aérea abierta con volúmenes pulmonares altos disminuyen conforme éstos se reducen. Existe un punto entre los alvéolos y la boca en el que la presión dentro de la vía aérea es igual que la presión que las rodea, y este punto se denomina **punto de presión equivalente**. Las vías aéreas que se dirigen hacia la boca se comprimen porque la presión en el exterior es más elevada que la presión en su interior (**compresión dinámica de la vía aérea**). En consecuencia, la presión a través de la vía aérea sería negativa ($P_{av} = P_{va} - P_{pl}$) = 58 – (+60) = –2 cmH_2O, justo por encima del punto de presión). Ningún grado de intensidad del esfuerzo aumentará más el flujo, porque la presión pleural más alta tiende a colapsar la vía aérea en el punto de presión equivalente, igual que tiende a aumentar el gradiente para el flujo espiratorio de gas. En estas condiciones, el flujo de aire sería independiente de la fuerza rectora total. Por tanto, el flujo espiratorio es independiente del esfuerzo y se limita por el flujo. Este fenómeno también explica que la resistencia dentro de la vía aérea sea mayor durante la espiración que durante la inspiración. Cuando no existe una neumopatía, el punto de presión equivalente se encuentra en las vías que contienen cartílago, de forma que resisten el colapso. Sin embargo, el punto de presión equivalente no es estático. Conforme se reducen los volúmenes pulmonares y el valor de presión de retracción elástica, el punto de presión equivalente se aproxima a los alvéolos.

¿Qué sucede en los sujetos con una enfermedad pulmonar? Imaginemos un individuo con obstrucción de la vía aérea secundaria a una combinación de acumulación de moco e inflamación. Al empezar la espiración, la presión rectora del flujo de gas espiratorio es la misma que en un individuo sano, es decir, la presión es la suma de la

http://booksmedicos.org

presión de retracción elástica y la pleural. Sin embargo, conforme avanza la espiración, la disminución de la presión que ejerce la resistencia es superior a la observada en las personas sanas, porque el radio de la vía se reduce más por la acumulación de moco y la inflamación. En consecuencia, el punto de presión equivalente se localiza ahora en las vías áereas pequeñas, exentas de cartílago, y éstas tenderán al colapso. Este colapso se denomina **cierre prematuro de la vía aérea.** El cierre prematuro de la vía determina una espiración inferior a la máxima, fenómeno que se conoce como atrapamiento aéreo y que produce un aumento del volumen pulmonar. Este aumento del volumen pulmonar contribuye inicialmente a contrarrestar el aumento de la resistencia de la vía aérea asociado con la acumulación de moco y la inflamación, porque aumenta el calibre de la vía y la retracción elástica. Sin embargo, al progresar la enfermedad, la inflamación y la acumulación de moco son cada vez más importantes, aumenta todavía más la resistencia espiratoria y se reducen las velocidades máximas de flujo espiratorio.

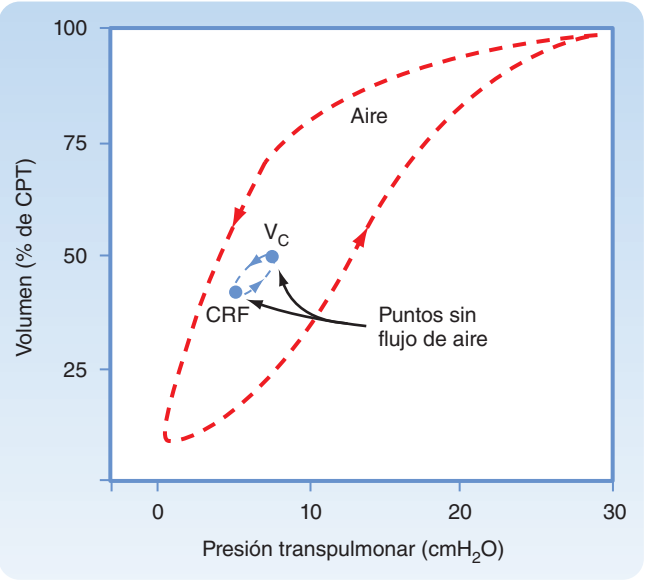
Los individuos que presentan un cierre prematuro de la vía aérea suelen sufrir **crepitantes**, también llamados **estertores**, un sonido de borboteo que se suele auscultar durante la inspiración. Estos crepitantes se deben a la apertura, durante la inspiración, de las vías aéreas que se habían cerrado (es decir, estaban comprimidas) durante la espiración previa. Los crepitantes se pueden deber a la acumulación de moco, inflamación en la vía, presencia de líquido en la misma o cualquier proceso mecánico que induzca compresión o estenosis de la vía aérea. Se observan también en pacientes con enfisema, en los que se reduce la retracción elástica. De hecho, las neumopatías agudas y crónicas pueden inducir cambios en la relación flujo-volumen espiratorio por modificar: *a*) la presión de retracción estática del pulmón; *b*) la resistencia de la vía aérea y la distribución de las resistencias a lo largo de las vías; *c*) los anclajes mecánicos de las vías intraparenquimatosas (se pierden); *d*) la rigidez o propiedades mecánicas de las vías, y *e*) la gravedad de los cambios antes descritos en distintas regiones pulmonares.

Distensibilidad dinámica

Se debe recordar otra medida de la mecánica pulmonar dinámica, antes de abandonar este tema, que es la medida de la distensibilidad dinámica. Es posible trazar una curva presión-volumen dinámica si se pide al paciente que respire en un intervalo de volúmenes pulmonares normales (en general, desde una CRF a una CRF + 1 l). La distensibilidad dinámica media del pulmón (dyn C_l) se calcula como la pendiente de la línea que une los puntos teleinspiratorio y teleespiratorio sin flujo (fig. 21-15).

La distensibilidad dinámica siempre es menor que la estática, y aumenta durante el ejercicio. Esto se explica porque cuando se respira el volumen corriente, un pequeño cambio de la superficie alveolar resulta insuficiente para atraer suficientes moléculas de surfactante hacia la superficie, y esto determina una menor distensibilidad del pulmón. Durante el ejercicio, se observa el efecto contrario: se producen cambios más importantes del volumen corriente y se incorpora más surfactante en la superficie de contacto entre el aire y el líquido. Por tanto, el pulmón es más distensible.

Al suspirar o bostezar se produce un aumento de la distensibilidad dinámica por aumento del volumen corriente y recuperación de la capa de surfactante normal. Estas dos actividades respiratorias son importantes para mantener la distensibilidad pulmonar normal. A diferencia de lo que sucede con la pulmonar, la distensibilidad dinámica de la pared torácica no es muy distinta de la mecánica.



● **Figura 21-15.** Curva presión-volumen de insuflación-desinflado. Se indica la dirección de la inspiración y la espiración mediante flechas. La diferencia entre las curvas presión-volumen durante la insuflación-desinflado se debe a la variación en la tensión superficial con los cambios de volumen pulmonar. Obsérvese la pendiente de la línea que une los puntos de ausencia de flujo. Esta curva tiene menos pendiente que la curva presión-volumen durante el desinflado, para un mismo volumen pulmonar.

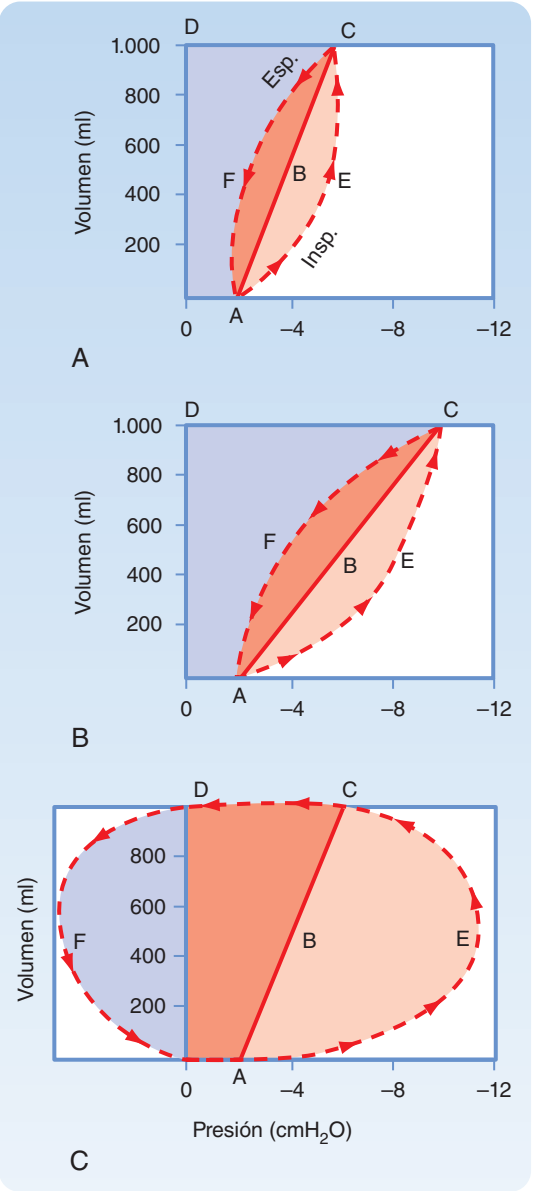
ESFUERZO RESPIRATORIO

Para respirar se deben emplear los músculos respiratorios (diafragma, intercostales, etc.), lo cual consume energía. Se necesita un esfuerzo para superar las propiedades mecánicas inherentes del pulmón (es decir, las fuerzas elásticas y que se oponen al flujo) y para mover los pulmones y la pared torácica. Este esfuerzo se denomina **esfuerzo respiratorio**. Los cambios en las propiedades mecánicas del pulmón o de la pared torácica (o en ambos) cuando existe una enfermedad condicionan un incremento del esfuerzo respiratorio. Los músculos respiratorios pueden realizar más trabajo durante largos períodos de tiempo. Sin embargo, al igual que sucede con otros músculos esqueléticos, se pueden fatigar y aparece entonces una insuficiencia respiratoria. La fatiga de los músculos respiratorios es la causa más frecuente de **insuficiencia respiratoria**, un proceso en el que el intercambio de gas resulta inadecuado para cubrir las exigencias metabólicas del cuerpo. En el aparato respiratorio se puede calcular el esfuerzo respiratorio multiplicando el cambio de volumen por la presión que se ejerce en el mismo. Es decir:

Trabajo respiratorio (T) = presión (P)
× cambio de volumen (ΔV)

Aunque no existen métodos para medir la cantidad de esfuerzo total utilizada para respirar, se puede estimar el trabajo mecánico midiendo el volumen y los cambios de

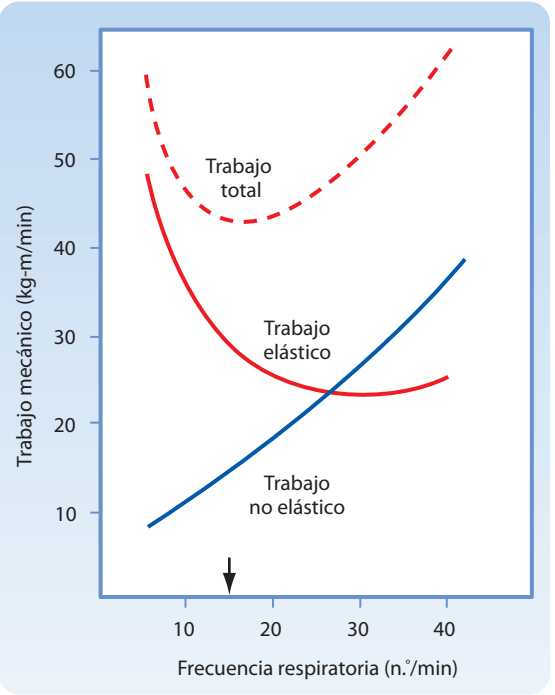
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 21-16.** Trabajo mecánico desarrollado durante un ciclo respiratorio en un pulmón sano **(A),** con distensibilidad reducida **(B)** y con aumento de la resistencia de la vía aérea **(C).**

presión durante un ciclo respiratorio. Se puede emplear el análisis de la curva presión-volumen para aclarar estos aspectos (fig. 21-16). La figura 21-16, *A* corresponde al ciclo respiratorio de un pulmón sano. La curva de insuflado-desinflado estático se representa por la línea ABC. La carga de trabajo mecánico total se representa por un área trapezoidal OAECD. La división de las áreas trapezoidales de la figura 21-16, *A* permite apreciar los aspectos individuales de la carga de trabajo, que incluyen los siguientes:

OABCD: trabajo necesario para superar la resistencia elástica,
AECF: trabajo necesario para superar la resistencia no elástica,
AECB: trabajo necesario para superar la resistencia no elástica durante la inspiración,



● **Figura 21-17.** Efecto de la frecuencia respiratoria sobre el trabajo elástico, no elástico y mecánico total de la respiración para un nivel determinado de ventilación alveolar. Los sujetos tienden a adoptar la frecuencia respiratoria en la cual el trabajo total para respirar es mínimo *(flecha).*

ABCF: trabajo necesario para superar la resistencia no elástica durante la espiración (se corresponde con la energía elástica almacenada durante la inspiración).

En las neumopatías restrictivas, como la fibrosis pulmonar, la distensibilidad pulmonar se reduce, y la curva presión-volumen se desplaza hacia la derecha, lo que se traduce en un aumento significativo del esfuerzo para respirar (fig. 21-16, *B*), según se indica por el aumento del área trapezoidal de OAECD. En las neumopatías obstructivas, como el asma o la bronquitis crónica, la resistencia de la vía aérea aumenta (fig. 21-16, *C*) y se necesitará una presión pleural más negativa para mantener las velocidades de flujo espiratorio normales. Además del aumento del esfuerzo inspiratorio total (OAECD), los pacientes con una enfermedad pulmonar obstructiva presentan un aumento de la presión pleural positiva durante la espiración debido al incremento de las resistencias y al aumento del esfuerzo espiratorio, que se reconoce en el área DFO. La energía elástica almacenada, que se representa como área ABCF en la figura 21-16, *A*, no resulta suficiente y se necesitará energía adicional para la espiración. Con el tiempo y conforme progresa la enfermedad, estos músculos respiratorios se pueden fatigar y se desarrollará una insuficiencia respiratoria. El esfuerzo para respirar también aumenta cuando se realizan respiraciones profundas (el aumento del volumen corriente obliga a vencer una resistencia elástica mayor) y cuando aumenta la frecuencia respiratoria (el aumento de la ventilación minuto obliga a superar una mayor resistencia al flujo) (fig. 21-17). Los individuos sanos y los

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

La denominación enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un término general que alude a enfermedades como el enfisema y la bronquitis crónica. La EPOC afecta con mayor frecuencia a personas que fuman, en las que pueden coexistir alteraciones de enfisema y bronquitis crónica. En los individuos con EPOC en los que predomina el enfisema, el tejido elástico alveolar y de las paredes capilares se va destruyendo de forma progresiva, lo que aumenta la distensibilidad pulmonar y reduce la retracción elástica. La reducción de la retracción elástica determina un desplazamiento del punto de equivalencia de la presión hacia el alvéolo, con cierre prematuro de las vías aéreas, lo que determina atrapamiento de aire y aumento del VR, la CFR y la CPT. También aumenta la resistencia en la vía aérea. Estos aumentos de los volúmenes pulmonares incrementan los esfuerzos necesarios para respirar, por la distensión de los músculos respiratorios, con reducción de su eficiencia.

En la bronquitis crónica, el punto de equivalencia de la presión se desplaza hacia el alvéolo por la acumulación de moco y la inflamación en la vía aérea, lo que determina el cierre prematuro de la vía aérea, con aumento de VR, CRF y CPT. La resistencia de la vía aérea y el esfuerzo para respirar aumentan, pero la distensibilidad pulmonar es normal.

En las enfermedades pulmonares restrictivas, como la fibrosis pulmonar, la distensibilidad pulmonar se reduce, los volúmenes pulmonares disminuyen, pero las velocidades de flujo son razonablemente normales. Los cambios de la función pulmonar en las enfermedades pulmonares restrictivas y obstructivas se recogen en la tabla 21-2.

Durante el tercer trimestre del embarazo, el aumento de tamaño del útero determina un incremento de la presión intraabdominal y limita el movimiento del diafragma. Esto determina una reducción de la CRF. Este cambio de volumen pulmonar condiciona una reducción de la distensibilidad pulmonar, con aumento de la resistencia de la vía aérea en las mujeres que están sanas.

Tabla 21-2.
Patrones de las alteraciones en las pruebas de función pulmonar

Medida de la función pulmonar	Enfermedad pulmonar obstructiva	Enfermedad pulmonar restrictiva
CVF (l)	Reducción	Reducción
FEV_1 (l)	Reducción	Reducción
FEV_1/CVF	Reducción	Normal
FEF_{25-75} (l/s)	Reducción	Normal a aumentada
PEFR (l/s)	Reducción	Normal
FEF_{50} (l/s)	Reducción	Normal
FEF_{75} (l/s)	Reducción	Normal
Pendiente de la curva FV	Reducción	Normal a aumentada

que tienen una neumopatía adoptan patrones respiratorios que reduzcan el esfuerzo respiratorio. Por este motivo, los individuos con fibrosis pulmonar (aumento del esfuerzo elástico) respiran de una forma más rápida y superficial, mientras que los que sufren una neumopatía obstructiva (esfuerzo elástico normal) lo hacen de forma más lenta y profunda.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Los volúmenes pulmonares están determinados por el equilibrio entre las propiedades de retracción elástica del pulmón y de los músculos de la pared torácica. Se necesita una presión transpulmonar positiva para aumentar el volumen pulmonar. La presión a través del aparato respiratorio tiene un valor 0 en los puntos que no tienen flujo (al final de la inspiración y de la espiración). Para la CRF, la diferencia de presión en el aparato respiratorio tiene un valor 0 y la presión de recuperación elástica del pulmón, que trata de reducir el volumen pulmonar, y la presión generada por la pared torácica para aumentar de tamaño, son idénticas y de sentido opuesto.
2. La distensibilidad pulmonar mide las propiedades elásticas del pulmón. En los pacientes con enfisema se produce una pérdida de esta retracción elástica, y se observa un aumento de la distensibilidad pulmonar, mientras que los procesos que determinan una fibrosis pulmonar se asocian con una reducción de la misma.
3. La resistencia al flujo es el cambio de presión por unidad de flujo. La resistencia de la vía aérea varía en función de la inversa de la cuarta potencia del radio, y es más elevada en el flujo turbulento que en el laminar. El principal sitio de resistencia en la vía aérea son las ocho primeras generaciones de vías. La resistencia de la vía aérea disminuye al aumentar el volumen pulmonar y cuando se reduce la densidad del gas.
4. El punto de presión equivalente es aquel en el que coinciden la presión dentro y fuera de la vía aérea. La localización de este punto es dinámica. En concreto, conforme se reducen el volumen pulmonar y la retracción elástica, el punto de presión equivalente se desplaza hacia el alvéolo en las personas sanas. En los enfermos con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el punto de presión equivalente para un volumen pulmonar determinado está más cerca del alvéolo.
5. Las pruebas de función pulmonar (espirometría, curva flujo-volumen, pletismografía corporal) permiten detectar alteraciones en la función pulmonar antes de que los individuos desarrollen síntomas. Se comparan los resultados de estas pruebas con los obtenidos en individuos sanos, y estos resultados dependen de la edad, la etnia, el sexo y la talla. La EPOC se caracteriza por aumentos de los volúmenes pulmonares y de la resistencia en la vía aérea, y reducción de la velocidad de flujo espiratorio. El enfisema, un tipo específico de EPOC, se caracteriza por un aumento de la distensibilidad pulmonar. Las neumopatías restrictivas se caracterizan por la disminución del volumen pulmonar, de la velocidad de flujo espiratorio normal y de la resistencia, y por una reducción muy importante de la distensibilidad pulmonar.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 22

Ventilación ($\dot{V}$), perfusión ($\dot{Q}$) y cociente $\dot{V}/\dot{Q}$

La ventilación y el flujo sanguíneo pulmonar (perfusión) son componentes importantes del intercambio de gases en el pulmón. Sin embargo, el principal determinante del intercambio de gases y, por tanto, del nivel de P_{O_2} y P_{CO_2} en la sangre es la relación entre la ventilación y la perfusión, que se denomina cociente $\dot{V}/\dot{Q}$.

VENTILACIÓN

La ventilación es el proceso mediante el cual el aire entra y sale de los pulmones. Como se comentó anteriormente, la ventilación minuto (o total; $\dot{V}_E$) es el volumen de aire que entra o sale del pulmón por minuto y se describe como:

● **Ecuación 22-1**

$$\dot{V}_E = f \times VC$$

donde f es la frecuencia o número de respiraciones por minuto, y VC es el volumen corriente o volumen de aire que se inspira (o espira) en cada respiración. El volumen corriente varía según la edad, el sexo, la postura del cuerpo y la actividad metabólica. En un adulto de tamaño medio en reposo, el volumen corriente tiene un valor de 500 ml, mientras que en los niños es de 3-5 ml/kg.

VENTILACIÓN ALVEOLAR

Composición del aire

La inspiración introduce aire ambiental a los alvéolos, en los que se recoge O_2 y se elimina CO_2. Por tanto, la ventilación alveolar se inicia con aire ambiental. El aire ambiental es una mezcla de gases que contiene N_2 y O_2 y pequeñas cantidades de CO_2, argón y gases inertes. La composición de una mezcla de gases se puede describir en función de las fracciones de los gases o de sus correspondientes presiones parciales. Dado que el aire ambiental es un gas, cumple las leyes de los gases.

Cuando se aplican las leyes de los gases al aire ambiental, se derivan dos principios fundamentales. El primero es que cuando los componentes se miden como fracciones de gas (F), la suma de las fracciones individuales de cada gas debe ser 1.

● **Ecuación 22-2**

$$1{,}0 = F_{N_2} + F_{O_2} + F_{\text{argón}} \text{ y otros gases}$$

Por tanto, la suma de las **presiones parciales** (en mmHg) o **tensiones** (en torr) de un gas debe ser igual a la presión total. A nivel del mar, donde la presión atmosférica es de 760 mmHg, la presión parcial de los gases del aire (también denominada presión barométrica, Pb) es:

● **Ecuación 22-3**

$$P_b = P_{N_2} + P_{O_2} + P_{\text{argón}} \text{ y otros gases}$$
$$760 \text{ mmHg} = P_{N_2} + P_{O_2} + P_{\text{argón}} \text{ y otros gases}$$

El segundo principio importante es que la presión parcial de un gas (P_{gas}) es igual a la fracción de dicho gas en una mezcla de gases (F_{gas}) multiplicada por la presión ambiental o total (barométrica).

● **Ecuación 22-4**

$$P_{gas} = F_{gas} \times P_b$$

El aire ambiental está constituido por un 21% de O_2 y un 79% de N_2. Por tanto, la presión parcial de O_2 en el aire ambiental (P_{O_2}) valdrá:

● **Ecuación 22-5**

$$P_{O_2} = F_{O_2} \times P_b$$
$$P_{O_2} = 0{,}21 \times 760 \text{ mmHg}$$
$$= 159 \text{ mmHg o } 159 \text{ torr}$$

Ésta es la tensión de O_2 (es decir, la presión parcial de O_2) en el aire ambiental a nivel de la boca cuando se inicia la inspiración. La tensión de O_2 en la boca puede modificarse por dos mecanismos: modificando la fracción de O_2 o cambiando la presión barométrica (atmosférica). Por tanto, es posible aumentar la tensión de O_2

APLICACIÓN CLÍNICA

Tres importantes leyes de los gases regulan el aire ambiental y la ventilación alveolar: la **ley de Boyle la ley de Dalton** y **la ley de Henry**. La ley de Boyle afirma que cuando la temperatura es constante, existe una relación inversa entre la presión (P) y el volumen (V), de forma que:

$$P_1V_1 = P_2V_2$$

La ley de Dalton afirma que la presión parcial de un gas en una mezcla de gases es aquella presión que el gas ejercería si ocupara todo el volumen de la mezcla en ausencia de los otros componentes. La ley de Henry afirma que la concentración de un gas disuelto en un líquido es proporcional a la presión parcial del mismo.

http://booksmedicos.org

● **Tabla 22-1.**
Presiones totales y parciales de los gases respiratorios en un gas alveolar ideal y en la sangre a nivel del mar (760 mmHg)

	Aire ambiental (seco)	Aire traqueal humedecido	Gas alveolar (R = 0,8)	Sangre arterial sistémica	Sangre venosa mixta
P_{O_2}	159	150	102	90	40
P_{CO_2}	0	0	40	40	46
P_{H_2O}, 37 °C	0	47	47	47	47
P_{N_2}	601	563	571*	571	571
P_{TOTAL}	760	760	760	760	704**

*P_{N_2} está aumentada en el gas alveolar en un 1% porque R es inferior a 1 en condiciones normales.
**P_{TOTAL} es inferior en la sangre venosa que en la arterial, porque P_{O_2} ha disminuido más de lo que ha aumentado P_{CO_2}.

ambiental mediante la administración de suplementos de O_2, y su valor se reduce en las grandes alturas.

Cuando se inica la inspiración, el aire ambiental penetra en la vía aérea, en la que se calienta hasta la temperatura corporal y se humidifica. Los gases inspirados se saturan de vapor de agua, que ejerce una presión parcial y diluye las presiones totales de los otros gases. La presión de vapor de agua a temperatura corporal es de 47 mmHg. Para calcular la presión parcial de un gas en una mezcla humidificada se debe restar la presión parcial de vapor de agua de la presión barométrica total. Por tanto, la presión parcial de O_2 en las vías aéreas de conducción es:

● **Ecuación 22-6**

$$\begin{aligned} PO_{2\text{tráquea}} &= (P_b - P_{H_2O}) \times F_{O_2} \\ &= (760 - 47\ \text{mmHg}) \times 0{,}21 \\ &= 150\ \text{mmHg} \end{aligned}$$

y la presión parcial de N_2:

● **Ecuación 22-7**

$$\begin{aligned} PN_{2\text{tráquea}} &= (760 - 47\ \text{mmHg}) \times 0{,}79 \\ &= 563\ \text{mmHg} \end{aligned}$$

Obsérvese que la presión total sigue siendo de 760 mmHg (150 + 563 + 47 mmHg). Sin embargo, la presión de vapor de agua ha reducido las presiones parciales del O_2 y del N_2. Las vías aéreas de conducción no participan en el intercambio de gases. Por tanto, las presiones parciales de O_2, N_2 y vapor de agua no experimentan cambios en las mismas hasta que el gas alcanza el alvéolo.

Composición del gas alveolar

Cuando el gas inspirado llega al alvéolo, el O_2 se transporta a través de la membrana alveolar y el CO_2 pasa del lecho capilar al alvéolo. Este proceso se describe en el capítulo 23. Al final de la inspiración y cuando la glotis está abierta, la presión total del alvéolo es igual a la atmosférica; por tanto, las presiones parciales de los gases dentro del alvéolo deben ser iguales a la presión total, que en este caso se corresponde con la atmosférica. Sin embargo, la composición de la mezcla de gases ha cambiado y se puede describir como:

● **Ecuación 22-8**

$$1{,}0 = F_{N_2} + F_{O_2} + F_{H_2O} + F_{CO_2} + F_{\text{argón}}\ \text{y otros gases}$$

El nitrógeno y el argón son gases inertes, de forma que su fracción en el alvéolo no se modifica con el tiempo. La fracción de vapor de agua tampoco se modifica, porque el gas está totalmente saturado de vapor de agua y se encuentra a la temperatura corporal cuando llega a la tráquea. Como consecuencia del intercambio de gases, se produce una reducción de la fracción de O_2 en el alvéolo, mientras que la fracción de CO_2 en el alvéolo aumenta. A la vista de estos cambios en las fracciones de O_2 y CO_2, las presiones parciales que ejercen estos gases también cambian. La presión parcial de O_2 en el alvéolo (P_{AO_2}) se puede calcular mediante la **ecuación de los gases alveolares**, también denominada **ecuación del oxígeno alveolar ideal**:

● **Ecuación 22-9**

$$\begin{aligned} P_{AO_2} &= P_{IO_2} - \frac{P_{ACO_2}}{R} \\ &= (P_b - P_{H_2O}) \times F_{IO_2} - \frac{P_{ACO_2}}{R} \end{aligned}$$

donde P_{IO_2} es la presión parcial inspirada de O_2, que equivale a la fracción (F) de oxígeno inspirado (F_{IO_2}) multiplicada por la presión barométrica (P_b), menos la presión de vapor de agua (P_{H_2O}). P_{ACO_2} es la tensión de CO_2 del gas alveolar, y R es el cociente de intercambio respiratorio o **cociente respiratorio**. El cociente respiratorio es el cociente entre el CO_2 excretado ($\dot{V}_{CO_2}$) y el O_2 captado ($\dot{V}_{O_2}$) por los pulmones. Este cociente equivale a la cantidad de CO_2 que se produce en relación con la cantidad de O_2 que se consume por el metabolismo, y depende de la ingesta calórica. El cociente respiratorio oscila entre 0,7 y 1, de forma que el valor 0,7 se encuentra en situaciones de metabolismo exclusivo de ácidos grasos, y 1 en el metabolismo exclusivo de los hidratos de carbono. En condiciones dietéticas normales, se asume que el cociente respiratorio tiene un valor de 0,8. Por tanto, la cantidad de O_2 que se capta supera la cantidad de CO_2 liberada en los alvéolos.

En la tabla 22-1 se indican las presiones parciales de O_2, CO_2 y N_2 del aire ambiental en el alvéolo.

La fracción de CO_2 en el alvéolo es una función de la velocidad de producción de CO_2 por las células durante el metabolismo y la velocidad a la que se elimina CO_2 en el alvéolo. Este proceso de eliminación de CO_2 se denomina **ventilación alveolar**. La relación entre la producción de CO_2 y la ventilación alveolar se define por la **ecuación del dióxido de carbono alveolar**:

● **Ecuación 22-10**

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_A \times F_{ACO_2}$$

donde $\dot{V}_{CO_2}$ es la velocidad de producción de CO_2 en el organismo, $\dot{V}_A$ es la ventilación alveolar, y F_{ACO_2} es la fracción de CO_2 en el gas alveolar seco. Esta relación demues-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tra que la velocidad de eliminación de CO_2 en el alvéolo se relaciona con la ventilación alveolar y con la fracción de CO_2 en el mismo. La P_{ACO_2} se define por la siguiente:

● **Ecuación 22-11**

$$P_{ACO_2} = F_{ACO_2} \times (P_b - P_{H_2O})$$

Por tanto, se puede sustituir en la ecuación previa para demostrar la siguiente relación:

● **Ecuación 22-12**

$$P_{ACO_2} = V_{CO_2} \times \frac{P_b - P_{H_2O}}{V_A}$$

Esta ecuación demuestra varias relaciones importantes. En primer lugar, existe una relación inversa entre la presión parcial de CO_2 en el alvéolo (P_{ACO_2}) y la ventilación alveolar ($\dot{V}_A$), independientemente del CO_2 espirado. En particular, si se duplica la ventilación, la P_{ACO_2} se reduce en un 50%. Por el contrario, si se reduce la ventilación a la mitad, la presión parcial de CO_2 en el alvéolo será el doble. En segundo lugar, cuando la ventilación alveolar ($\dot{V}_A$) es constante, la duplicación de la producción metabólica de CO_2 ($\dot{V}_{CO_2}$) duplica la presión parcial de CO_2 en el alvéolo. La relación entre la ventilación alveolar y la P_{CO_2} alveolar se muestra en la figura 22-1.

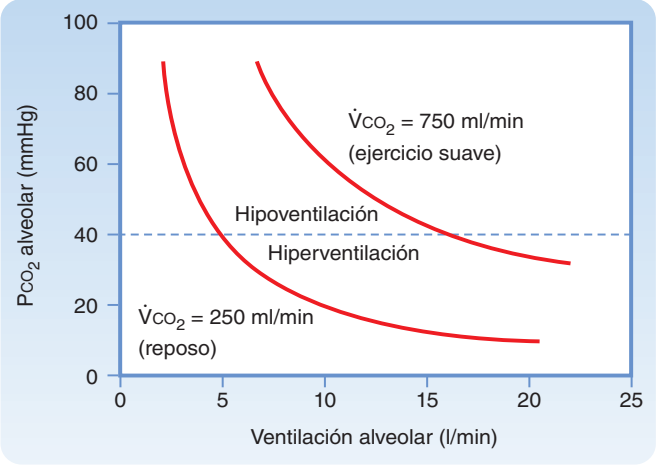
Composición del gas arterial

En los individuos sanos existe una estrecha regulación de la P_{CO_2} arterial, que se mantiene en unos 40 mmHg. Los aumentos o reducciones de la P_{CO_2} arterial, sobre todo cuando van acompañados de cambios en el pH arterial, ejercen un profundo efecto sobre la función celular, incluida la actividad enzimática y de las proteínas de transporte. Los quimiorreceptores especializados controlan la P_{CO_2} en la sangre arterial y el tronco del encéfalo (v. capítulo 24), y la ventilación minuto se modifica según el nivel de P_{CO_2}.

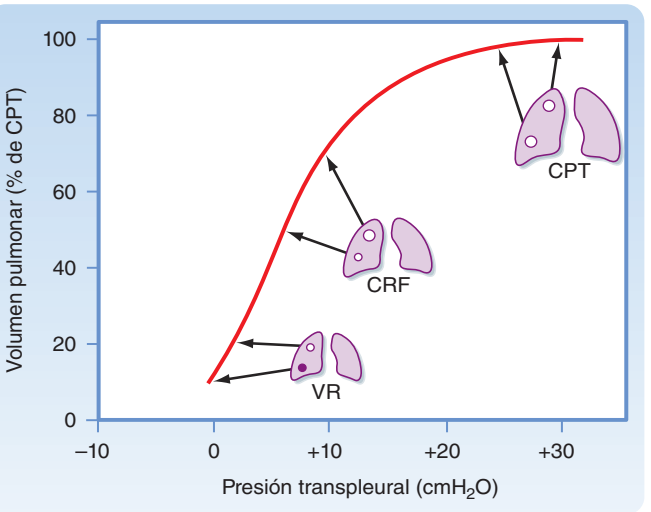
Un aumento de la P_{CO_2} arterial determina una **acidosis respiratoria** (pH < 7,35), mientras que una reducción de la misma se asocia con una **alcalosis respiratoria** (pH > 7,45). La **hipercapnia** se define como la elevación de la P_{CO_2} arterial, y es secundaria a una ventilación alveolar inadecuada (hipoventilación) en relación con la producción de CO_2. Por el contrario, se habla de hiperventilación cuando la ventilación alveolar supera la producción de CO_2, lo que se traduce en una reducción de la P_{CO_2} arterial (**hipocapnia**).

Distribución de la ventilación

La ventilación no se distribuye de forma uniforme dentro del pulmón, en gran parte por los efectos de la gravedad. En posición erecta, los alvéolos situados cerca del vértice del pulmón se encuentran más expandidos que los basales. La gravedad tira del pulmón hacia abajo y tiende a alejarlo de la pared torácica. Por tanto, la presión pleural es menor en el vértice que en las bases pulmonares, y la presión transpulmonar estática ($P_P = P_A - P_{pl}$) es mayor, lo que determina un aumento del volumen alveolar en el vértice. Dadas las diferencias del volumen alveolar entre el vértice y la base de los pulmones (fig. 22-2), los alvéolos de la base se localizan en la zona de mayor pendiente de la curva presión-volumen, y reciben más ventilación (es decir, su distensibilidad es mayor). Por el contrario, los alvéolos del vértice están más próximos a la parte alta de la curva presión-volumen, mos-



● **Figura 22-1.** P_{CO_2} alveolar en función de la ventilación alveolar pulmonar. Cada línea se corresponde con un metabolismo determinado, asociado con una producción constante de CO_2 (línea isometabólica $\dot{V}_{CO_2}$). En condiciones normales, la ventilación alveolar está controlada para mantener una P_{CO_2} alveolar de unos 40 torr. Por tanto, en reposo, cuando $\dot{V}_{CO_2}$ tiene un valor aproximado de 250 ml/min, la ventilación alveolar de 5 ml/min determina una P_{CO_2} alveolar de 40 mmHg. Una reducción del 50% de la ventilación en reposo (p. ej., cambio de 5 a 2,5 l/min) determina una duplicación de la P_{CO_2} alveolar. Durante el ejercicio, la producción de CO_2 aumenta ($\dot{V}_{CO_2}$ = 750 ml/min), y para mantener una P_{CO_2} normal, se deberá aumentar la ventilación (en este caso, hasta 15 ml/min). Sin embargo, también en este caso la reducción del 50% de la ventilación (de 15 a 7,5 ml/min) determinará una duplicación de la P_{CO_2}.



● **Figura 22-2.** Distribución regional de los volúmenes pulmonares, incluido el tamaño alveolar y la localización en la curva presión-volumen pulmonar para distintos volúmenes pulmonares. Dada la suspensión del pulmón en posición erecta, la presión pleural (P_{pl}) y la presión transpulmonar (P_P) de las unidades del vértice es superior a la presente en las bases. Estas unidades pulmonares tienen un tamaño mayor para cualquier volumen pulmonar que las unidades de la base. Este efecto es máximo con el volumen residual (VR), menor con la capacidad residual funcional (CRF) y desaparece cuando la capacidad pulmonar es total (CPT). Obsérvese además que, dada su localización en la curva presión-volumen, el aire inspirado se distribuye de forma diferencial por estas unidades pulmonares; las unidades pulmonares del vértice son menos distensibles y reciben un menor porcentaje del aire inspirado, en comparación con las unidades de la base, que son más distensibles (es decir, se localizan en la parte con mayor pendiente de la curva presión-volumen).

http://booksmedicos.org

trando una menor distensibilidad, y reciben un porcentaje menor del volumen corriente. Los efectos de la gravedad son menos llamativos cuando el paciente está en posición supina que cuando está en bipedestación, y todavía menores cuando el paciente se encuentra en decúbito prono en comparación a cuando está en supino. Esto se debe a que el diafragma es empujado en dirección cefálica en supino, y esto afecta al tamaño de todos los alvéolos.

Además de los efectos de la gravedad sobre la distribución de la ventilación, la ventilación de las unidades respiratorias terminales tampoco es uniforme, debido a la variabilidad de la resistencia de la vía aérea (R) o la distensibilidad (C). Esto se puede describir de forma cuantitativa mediante la **constante de tiempo** (τ):

● **Ecuación 22-13**

$$\tau = R \times C$$

Las unidades alveolares con constantes de tiempo largas se llenan y vacían lentamente. Por tanto, una unidad alveolar con un aumento de la resistencia en la vía o una mayor distensibilidad tarda más en llenarse y en vaciarse. En los adultos sanos la frecuencia respiratoria es de 12 veces por minuto, el tiempo inspiratorio dura unos 2 segundos y el espiratorio unos 3 segundos. En los individuos sanos este tiempo resulta suficiente para alcanzar el equilibrio (fig. 22-3). Cuando aumentan las resistencias o la distensibilidad, en estas condiciones no se consigue llegar al equilibrio.

Prueba de respiración única de nitrógeno

La prueba de respiración única de N_2 se puede emplear para valorar la uniformidad de la ventilación. El paciente respira una vez al máximo O_2 al 100%. Durante la espiración posterior se mide la [N_2] en el aire espirado. El aire (O_2 al 100% y 0% de N_2) sale de las vías aéreas de conducción inicialmente y luego empieza a aumentar la [N_2] conforme aumenta el vaciamiento alveolar. Por último, se observa una meseta de la [N_2] cuando sólo se vacían los alvéolos que contienen N_2 (fig. 22-4).

ESPACIO MUERTO

En cada respiración el aire llena las vías aéreas de conducción y los alvéolos. La ventilación del espacio muerto es la ventilación hacia las vías aéreas que no participan en el intercambio de gases. Existen dos tipos de espacio muerto: el espacio muerto anatómico y el fisiológico. El **espacio muerto anatómico** (V_D) está constituido por el volumen de gas que rellena las vías aéreas de conducción. Por tanto:

● **Ecuación 22-14**

$$V_C = V_D + V_A$$

donde V indica volumen y los subíndices C, D y A indican, respectivamente, corriente, muerto y alveolar. El punto encima de la V indica que se trata de un volumen por unidad de tiempo (n), de forma que:

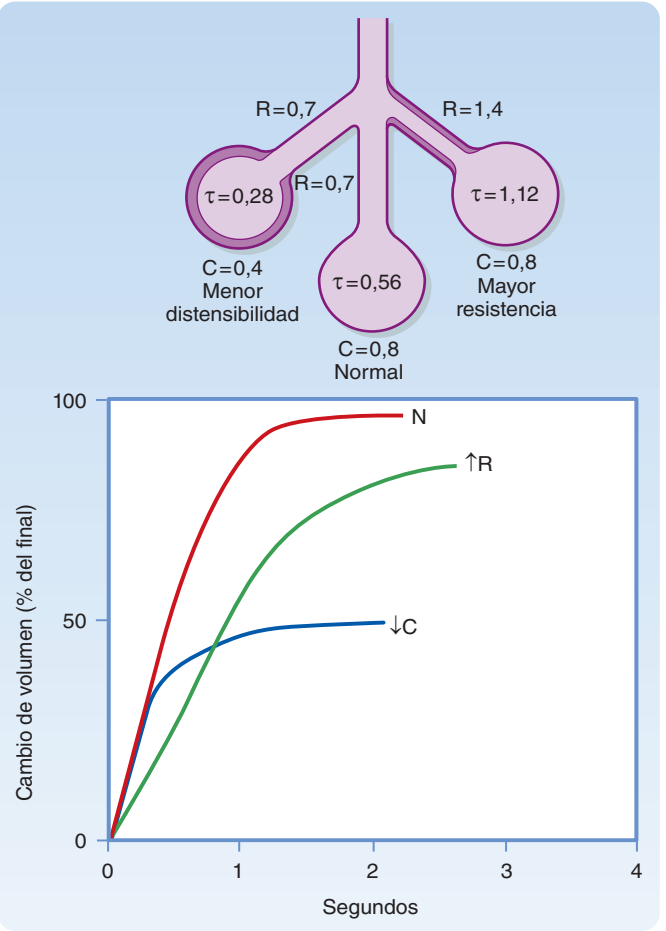
● **Ecuación 22-15**

$$V_C \times n = (V_D \times n) + (V_A \times n)$$

o bien:

● **Ecuación 22-16**

$$\dot{V}_E = \dot{V}_D + \dot{V}_A$$

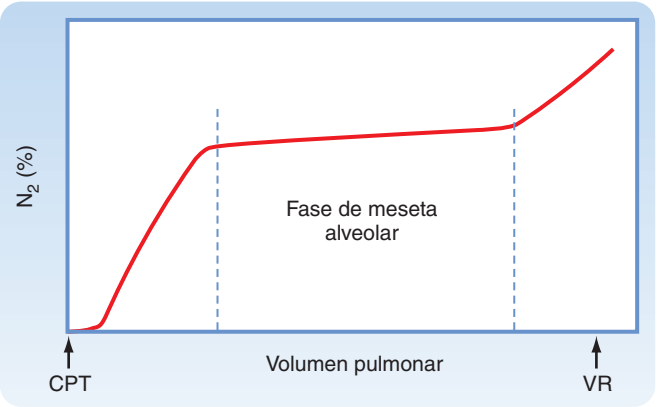


● **Figura 22-3.** Ejemplos de regulación local de la ventilación como consecuencia de las variaciones en la resistencia (R) o la distensibilidad (C) de las unidades pulmonares individuales. En la ilustración superior se muestran las resistencias y la distensibilidad individuales de tres unidades pulmonares distintas. En el gráfico inferior se muestran los volúmenes de estas tres unidades pulmonares en función del tiempo. En el esquema superior el pulmón normal tiene una constante de tiempo (τ) de 0,56 segundos. Esta unidad alcanza el 97% del equilibrio final en 2 segundos, el tiempo de inspiración normal, según se muestra en el gráfico inferior. La unidad de la derecha muestra unas resistencias dobles, de forma que la constante de tiempo también se duplica. Esta unidad se rellena de forma más lenta, y sólo alcanza el 80% del equilibrio durante una respiración normal ( ). Esta unidad estará infraventilada. La unidad de la izquierda tiene una distensibilidad reducida (rígida), que reduce su constante de tiempo. Esta unidad se rellena con mayor rapidez que la normal, pero sólo recibe la mitad de ventilación de la unidad normal.

donde $\dot{V}_E$ es el volumen minuto espirado, $\dot{V}_D$ es el espacio muerto por minuto y $\dot{V}_A$ es la ventilación alveolar por minuto.

En un adulto sano, el volumen de gas contenido dentro de las vías aéreas de conducción con la capacidad residual funcional (CRF) equivale aproximadamente a 100-200 ml, en contraste con los 3 litros de gas de todo el pulmón. El cociente entre el volumen de las vías aéreas de conducción (espacio muerto) y el volumen corriente describe el porcentaje de cada respiración que se «malgasta» en rellenar las vías aéreas de conducción. Este volumen se relaciona con el volumen corriente (V_C) y con la ventilación minuto ($\dot{V}_E$) de la siguiente forma:

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 22-4.** La curva de lavado tras una sola respiración de N_2 es una sencilla prueba de función pulmonar útil para valorar la distribución regional de la ventilación. Demuestra de forma clara que no todas las unidades pulmonares tienen la misma $\dot{V}/\dot{Q}$. Las unidades bien ventiladas (constante de tiempo corta) se vacían con mayor rapidez que las unidades menos ventiladas (constante de tiempo larga). La parte de la curva situada hasta la primera línea discontinua vertical representa el lavado del aire del espacio muerto mezclado con gas alveolar. La prolongada meseta alveolar se eleva lentamente (< 2%) si la distribución de la ventilación es relativamente uniforme, como se muestra en este caso. La fase final, después de la segunda línea vertical, muestra los alvéolos que se vacían de forma lenta y tardía. Esta fase se acentúa con la edad.

APLICACIÓN CLÍNICA

Si el espacio muerto es de 150 ml y se produce un aumento del volumen corriente de 500 a 600 ml para la misma ventilación minuto, ¿qué efecto tendrá sobre la ventilación del espacio muerto?

$$V_C = 500 \text{ ml}$$

$$V = \frac{150 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times \dot{V}$$

$$= 0{,}30 \times \dot{V}_E$$

$$V_D = \frac{150 \text{ ml}}{600 \text{ ml}} \times \dot{V}_E$$

$$= 0{,}25 \times \dot{V}_E$$

Al aumentar el volumen corriente, la ventilación del espacio muerto disminuye a igualdad de ventilación minuto.

● **Ecuación 22-17**

$$\dot{V}_D = \frac{V_D}{V_C} \times \dot{V}_E$$

Por tanto, la ventilación del espacio muerto (V_D) varía de forma inversa en función del volumen corriente (V_C). Cuanto mayor es el volumen corriente, menor será la ventilación del espacio muerto. En condiciones normales, el cociente V_D/V_C representa el 20-30% de la ventilación minuto.

Ventilación del espacio muerto fisiológico

El segundo tipo de espacio muerto es el fisiológico. En los pulmones enfermos suelen encontrarse alvéolos que se perfunden, pero no se ventilan. El volumen **total** de gas en cada respiración que no participa en el intercambio de gases se llama **ventilación del espacio muerto fisiológico**. En este volumen se incluye el espacio muerto anatómico y el espacio muerto secundario a los alvéolos que se ventilan, pero no reciben perfusión. El espacio muerto fisiológico siempre es, por lo menos, igual de extenso que el espacio muerto anatómico, pero en los procesos patológicos puede ser mucho mayor.

APLICACIÓN CLÍNICA

El espacio muerto pulmonar puede determinarse midiendo la P_{CO_2} en el gas alveolar y en gas espirado mixto. El gas espirado se recoge en una bolsa durante un período de tiempo, y se miden la P_{CO_2} arterial (que equivale a la P_{CO_2} alveolar) y la P_{CO_2} en la bolsa de recogida (P_{ECO_2}). El CO_2 en el gas espirado mixto está diluido en relación con el gas alveolar, y la importancia de esta dilución es función de la ventilación perdida. El volumen del espacio muerto en función del volumen corriente (V_D/V_C) se puede describir con la siguiente ecuación:

$$\frac{V_D}{V_C} = 1 - \frac{P_{ECO_2}}{P_{ACO_2}}$$

Esta relación se denomina ecuación del espacio muerto de Bohr, en honor al fisiólogo Christian Bohr.

La ventilación del espacio muerto se puede medir también con el método de Fowler. El paciente respira una sola vez O_2 al 100% y después espira dentro de un tubo que mide de forma continua la concentración de N_2 en el gas espirado. Cuando el paciente espira, el espacio muerto anatómico se vacía primero. Este volumen contiene un 100% de oxígeno y 0% de nitrógeno, porque no ha participado en el intercambio de gases. Conforme los alvéolos se empiezan a vaciar, la presión parcial de oxígeno disminuye y empieza a aumentar la presión parcial de nitrógeno. Por último, la presión parcial de nitrógeno se vuelve casi uniforme y se corresponde con el gas alveolar casi por completo. Esta fase de la espiración se llama meseta alveolar. El volumen que inicialmente tenía un 0% de nitrógeno más la mitad del volumen creciente de N_2 es igual al espacio muerto anatómico.

Los métodos de Bohr y Fowler no miden de forma exacta lo mismo. El método de Fowler mide el volumen de las vías aéreas de conducción hasta el nivel en el cual el gas inspirado se diluye con rapidez con el gas que ya existía en los pulmones. Por tanto, el método de Fowler mide el espacio muerto anatómico, mientras que el método de Bohr mide el volumen de pulmón que no elimina CO_2. Por tanto, es una medida del espacio muerto fisiológico.

PERFUSIÓN

La **perfusión** es el proceso mediante el cual la sangre desoxigenada atraviesa el pulmón y se reoxigena.

La circulación pulmonar

La circulación pulmonar comienza en la aurícula derecha. La sangre desoxigenada de la aurícula derecha entra en el ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide y después se bombea a baja presión (9-24 mmHg) hacia la arteria pulmonar atravesando la válvula pulmonar. La arteria pulmonar (tronco de la pulmonar), que mide unos 3 cm de diámetro, se ramifica pronto (a 5 cm del ventrículo derecho) en las arterias pulmonares principales derecha e izquierda, que irrigan los pulmones derecho e iz-

http://booksmedicos.org

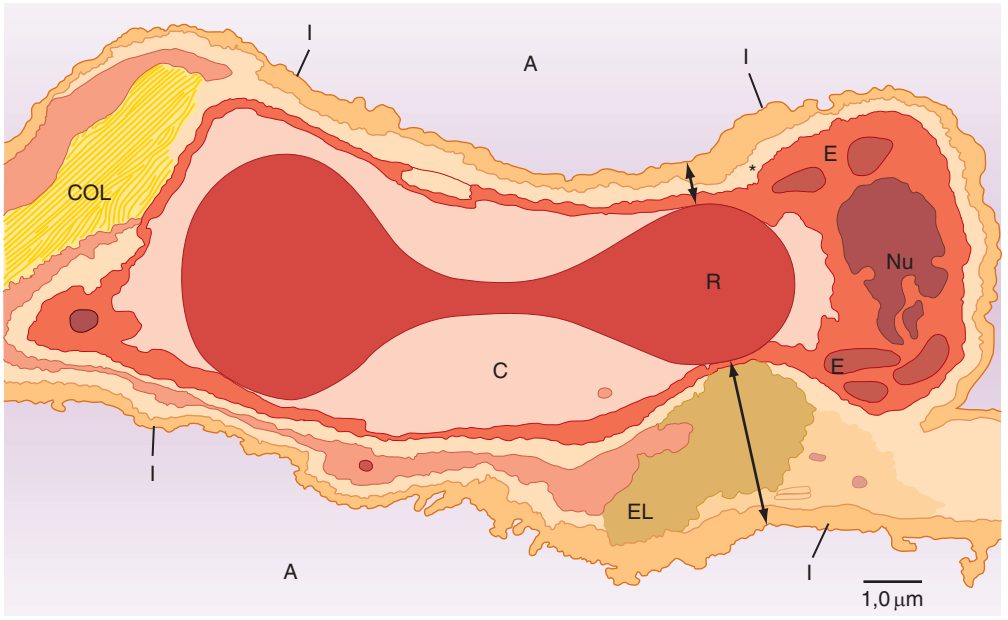
quierdo, respectivamente. **Las arterias de la circulación pulmonar son las únicas de todo el cuerpo que transportan sangre desoxigenada**. La sangre desoxigenada de las arterias pulmonares va atravesando una serie de vasos ramificados de calibre cada vez menor (diámetros de los vasos: arterias > 500 µm; arteriolas, 10-200 µm; capilares, < 10 µm) y que acaban en una red compleja de capilares a modo de trama (v. capítulo 20, fig. 20-7). La ramificación secuencial de las arterias pulmonares sigue el mismo patrón que la ramificación de la vía aérea. La función del sistema circulatorio pulmonar es: *a*) reoxigenar la sangre y eliminar el CO_2; *b*) ayudar al equilibrio de líquidos pulmonares, y *c*) distribuir los productos metabólicos desde los pulmones y hacia ellos. La oxigenación de los hematíes se produce en los capilares que rodean a los alvéolos, donde el lecho capilar pulmonar y los alvéolos entran en contacto a través de la pared alveolar mediante una configuración única para el intercambio óptimo de los gases (fig. 22-5). El intercambio de gases se produce a través de esta red alvéolo-capilar.

El volumen total de sangre de la circulación pulmonar es de unos 500 ml, que representa el 10% del volumen circulante total. Aproximadamente, existen en cada momento unos 75 ml de sangre en la red alvéolo-capilar de los adultos sanos. Durante el ejercicio, este volumen de sangre aumenta hasta 150-200 ml por el reclutamiento de nuevos capilares secundario a un aumento de la presión y el flujo. Este proceso de reclutamiento de nuevos capilares es una característica única del pulmón, que le permite realizar ajustes y adaptarse al estrés, como se observa durante el ejercicio. La sangre oxigenada abandona el alvéolo mediante una red de pequeñas vénulas pulmonares (15-500 µm de diámetro) y venas. Estos pequeños vasos coalescen con rapidez para generar unas venas pulmonares de mayor calibre (> 500 µm de diámetro), mediante las cuales la sangre oxigenada regresa a la aurícula izquierda del corazón. A diferencia de las arterias, arteriolas y capilares, que siguen de forma estricta el patrón de ramificación de las vías aéreas, las vénulas y las venas tienen un trayecto bastante alejado de las vías aéreas.

Características estructurales de la circulación pulmonar y bronquial

Estructura de la circulación pulmonar

Las arterias de la circulación pulmonar tienen una pared delgada con mínimo músculo liso. Son siete veces más distensibles que los vasos sistémicos, y se distienden con facilidad. Esta situación de alta distensibilidad de las arterias pulmonares determina que se necesite menos presión en la circulación pulmonar que en la sistémica, cuyas arterias son más musculares y menos distensibles. En condiciones normales, los vasos de la circulación pulmonar están dilatados y tienen un diámetro mayor que las arterias parecidas del sistema sistémico. Todos estos factores contribuyen a su mayor distensibilidad y menor resistencia, lo que facilita el flujo de sangre a través de la circulación pulmonar gracias a la acción de bombeo relativamente débil que realiza el ventrículo derecho. Este sistema de baja resistencia y esfuerzo también explica que el ventrículo derecho esté menos musculado que el izquierdo. El gradiente de presión para la circulación pulmonar entre la arteria pulmonar y la aurícula izquierda sólo es de 6 mmHg (14 mmHg en la arteria pulmonar, menos 8 mmHg en la aurícula izquierda) (fig. 22-6). Este gradiente de presión es casi 15 veces inferior al que se observa en la circulación sistémica, con un valor de 87 mmHg (90 mmHg en la aorta, menos 3 mmHg en la aurícula derecha).

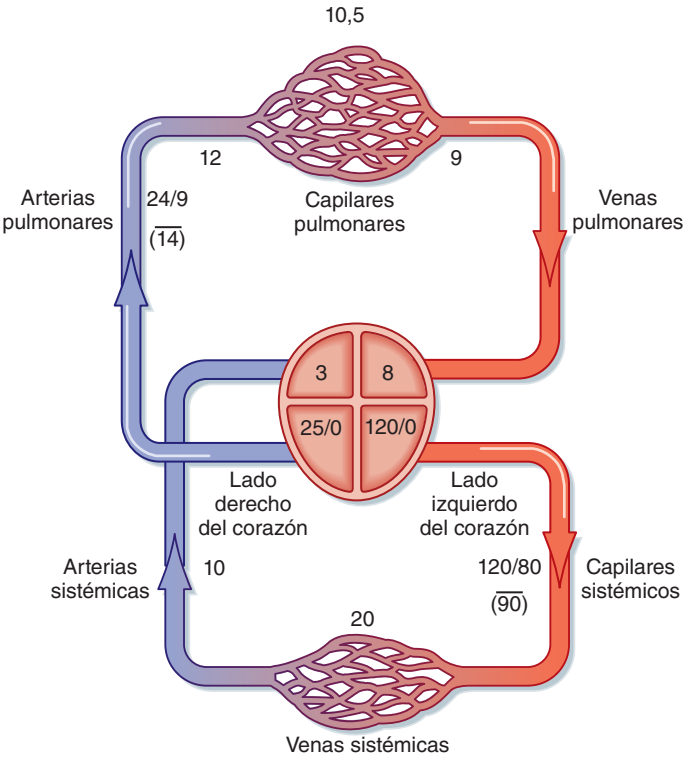


● **Figura 22-5.** Corte transversal de una pared alveolar que muestra el trayecto de difusión del O_2 y el CO_2. La vertiente delgada de la barrera alveolar (*flecha doble corta*) está constituida por epitelio de tipo I (I), intersticio (*) formado por la fusión de las láminas basales de las células epiteliales y endoteliales, el endotelio capilar (E), el plasma en los capilares alveolares (C) y, por último, el citoplasma de los hematíes (R). La parte gruesa de la barrera de intercambio de gases (*flecha doble larga*) muestra una acumulación de elastina (EL), colágeno (COL) y matriz, que separan en conjunto el epitelio alveolar del endotelio capilar alveolar. Mientras los hematíes sigan fluyendo, la difusión de O_2 y CO_2 posiblemente tenga lugar a través de ambos lados de la barrera hematoaérea. A: alvéolo; N: núcleo de la célula endotelial capilar.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Estructura de los vasos extraalveolares y alveolares y la microcirculación pulmonar

Aunque no está bien definido a nivel anatómico, los vasos de la circulación pulmonar se pueden clasificar en tres grupos (extraalveolares, alveolares y de microcirculación), según las diferencias en sus propiedades fisiológicas. Los vasos extraalveolares (arterias, arteriolas, venas y vénulas) son más grandes que sus equivalentes sistémicos. No están influidos por los cambios de presión alveolar, pero sí se afectan por los cambios de la presión intrapleural e intersticial. Por tanto, el calibre de los vasos extraalveolares está condicionado por el volumen pulmonar y la elastina del pulmón. Cuando existen unos volúmenes pulmonares altos, la reducción de la presión pleural aumenta el calibre de los vasos extraalveolares, mientras que para los volúmenes pulmonares bajos, el aumento de la presión pleural reduce el calibre vascular. Por el contrario, los capilares alveolares se localizan dentro de los tabiques interalveolares y son muy sensibles a los cambios en la presión alveolar, pero no en las presiones intersticial o pleural. La ventilación con presión positiva aumenta la presión alveolar y comprime estos capilares, de forma que se bloquea el flujo de sangre. Este efecto se comentará más adelante en este capítulo. Por último, la microcirculación pulmonar corresponde a los vasos pequeños implicados en el intercambio de líquidos y solutos para mantener el equilibrio hídrico pulmonar.



● **Figura 22-6.** Representación esquemática de las presiones fásicas y medias dentro de las circulaciones sistémica y pulmonar en una persona adulta sana, que se halla en reposo en decúbito supino. Los números corresponden a milímetros de mercurio (mmHg) para facilitar la comparación. La presión rectora en el circuito sistémico es $P_{ao} - P_{ad} = 90 - 3 = 87$ mmHg, mientras que la presión rectora en el circuito pulmonar es Pap – Pai = 14 – 8 = 6 mmHg. El gasto cardíaco debería ser igual en ambos circuitos en la fase estacionaria, porque se encuentran colocados en serie. La resistencia al flujo a través de los pulmones es inferior al 10% de la presente en el resto del cuerpo. Obsérvese que la presión en las cámaras cardíacas izquierdas es más elevada que en las derechas. Cualquier comunicación congénita entre el lado derecho y el izquierdo del corazón favorece una derivación de izquierda a derecha.

Estructura de la red alvéolo-capilar

La ramificación secuencial de las arterias pulmonares culmina en una densa red a modo de entramado de capilares que rodean a los alvéolos. Esta red alvéolo-capilar está constituida por delgadas células epiteliales del alvéolo y por las células endoteliales de los vasos y su matriz de soporte, y tiene una superficie de unos 70 m^2 (aproximadamente, el tamaño de una pista de tenis). La matriz estructural y los componentes tisulares de esta red alvéolo-capilar representan la única barrera entre el gas de la vía aérea y la sangre del capilar. Las células de esta barrera, que mide 1-2 µm de espesor, incluyen células epiteliales alveolares de tipo I, células endoteliales capilares y sus correspondientes membranas basales, que están frente a frente. Esta red alvéolo-capilar, que se rodea principalmente por aire, crea el entorno ideal para el intercambio de gases. Los hematíes atraviesan el componente capilar de esta red en fila india en menos de 1 segundo, lo que supone un tiempo suficiente para el intercambio de CO_2 y O_2.

Además del intercambio de gases, esta red alvéolo-capilar regula la cantidad de líquido dentro del pulmón. A nivel del capilar pulmonar, el equilibrio entre las presiones hidrostática y oncótica a través de la pared de los capilares se traduce en un pequeño desplazamiento neto de líquido desde los vasos al espacio intersticial. Después, el líquido es eliminado del intersticio pulmonar por el sistema linfático y entra en la circulación a través de la vena cava en la región del hilio pulmonar. En los adultos sanos, cada hora regresa una media de 30 ml de líquido a la circulación por esta vía.

La ecuación de Starling ilustra las fuerzas que condicionan la salida neta de líquido de los capilares pulmonares (fig. 22-7). Las células epiteliales alveolares de tipo I y II establecen una estrecha barrera, que limita la entrada de líquido al espacio aéreo. Esta barrera tiene gran importancia, porque cualquier líquido dentro del espacio aéreo interferiría en la difusión de los gases. La red alvéolo-capilar es muy frágil y susceptible de sufrir diversas lesiones. Las células de tipo I están muy predis-

APLICACIÓN CLÍNICA

La ecuación de Starling se emplea para calcular el movimiento de líquido a través de los capilares:

$$\text{Flujo (en ml/min)} = K_{fc}\,[(P_{lv} - P_{is}) - \sigma_d\,(\pi_{lv} - \pi_{is})]$$

donde:

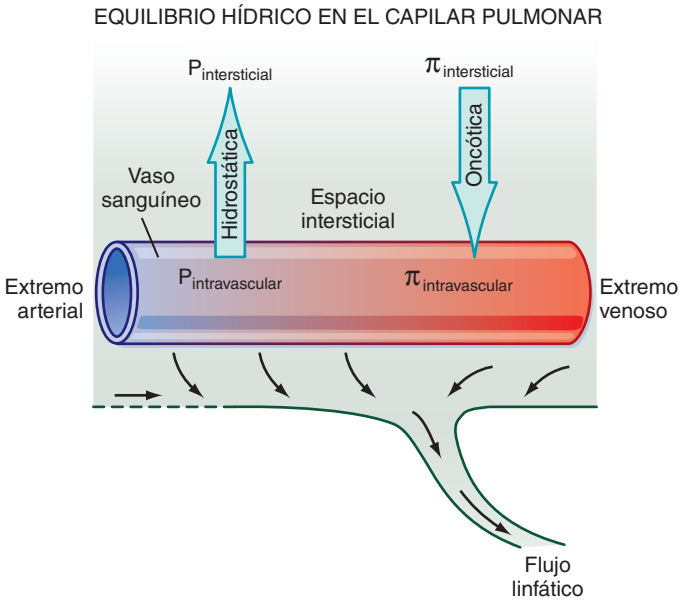
K_{fc} = coeficiente de filtración capilar para el número total de capilares perfundidos.
P_{lv} = presión hidrostática intravascular.
P_{ls} = presión hidrostática intersticial.
σ_d = coeficiente de reflexión (refleja la permeabilidad de la membrana a las proteínas).
π_{lv} = presión coloidosmótica intravascular.
π_{ls} = presión coloidosmótica intersticial.

http://booksmedicos.org

puestas a lesionarse por su forma elongada y delgada y su extensa superficie. En las neumopatías intersticiales, las células de tipo I mueren, lo que deja un epitelio alveolar denudado, con mayor permeabilidad, y que permite un mayor desplazamiento de líquido hacia los espacios aéreos, con la consiguiente alteración del intercambio de gases. Las lesiones de las células de tipo I también determinan una proliferación de las células epiteliales cúbicas de tipo II, con diferenciación a células de tipo I, lo que permite recuperar la arquitectura y permeabilidad normales del pulmón.

La circulación bronquial

La circulación bronquial es un sistema circulatorio distinto del pulmón, que aporta la sangre arterial sistémica a la tráquea, vías respiratorias altas, células secretoras superficiales, nervios, glándulas, superficie de la pleura visceral, ganglios linfáticos, arterias pulmonares y venas pulmonares. La circulación bronquial es responsable de la perfusión del aparato respiratorio superior, y no llega a los bronquiolos terminales o respiratorios ni al alvéolo. La sangre venosa de los capilares de la circulación bronquial fluye hacia el corazón a través de unas venas bronquiales verdaderas o de las venas broncopulmonares. Las venas bronquiales verdaderas se localizan en la región del hilio pulmonar, y la sangre fluye hacia las venas ácigos, hemiácigos o intercostales antes de llegar a la aurícula derecha. Las venas broncopulmonares se forman a través de una red de tributarias de los vasos circulatorios bronquiales y pulmonares, que se anastomosan y crean unos vasos con mezcla de sangre de ambos sistemas circulatorios. La sangre de estos vasos anastomosados regresa a la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares. Aproximadamente dos terceras partes de la circulación bronquial total regresan al corazón a través de las venas pulmonares y de estas anastomosis. La circulación bronquial recibe sólo el 1% del gasto cardíaco, lo que contrasta con casi el 100% recibido por la circulación pulmonar.



● **Figura 22-7.** Factores que condicionan el equilibrio hídrico pulmonar. La ecuación de Starling resume el equilibrio de fuerzas que favorecen la entrada o salida de líquido de los vasos pulmonares. En condiciones normales, se produce un flujo neto de salida de los vasos hacia el intersticio, que es drenado desde el espacio intersticial por el sistema linfático.

RESISTENCIA VASCULAR PULMONAR

El flujo de sangre en la circulación pulmonar es pulsátil y está condicionado por la resistencia vascular pulmonar (RVP), la gravedad, la presión alveolar y el gradiente entre la presión venosa y la arterial. La RVP es igual a la diferencia de presiones entre la arteria pulmonar (P_{AP}) y la aurícula izquierda (P_{AI}), dividida entre el flujo (Q_T), que es el gasto cardíaco;

● **Ecuación 22-18**

$$RVP = \frac{P_{AP} - P_{AI}}{Q_T}$$

En condiciones normales:

● **Ecuación 22-19**

$$RVP = \frac{14\ mmHg - 8\ mmHg}{6\ l/min} = 1{,}0\ mmHg/l/min$$

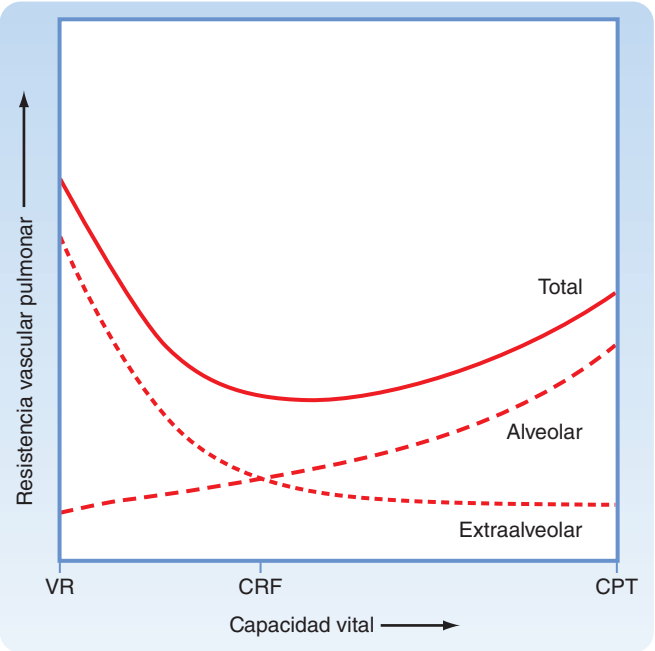
La resistencia es unas 10 veces inferior a la que se observa en la circulación sistémica. La circulación pulmonar muestra dos características únicas, descritas antes, que le permiten aumentar el flujo si es preciso, sin aumentar la presión. En primer lugar, cuando aumentan las necesidades, como durante el esfuerzo o con el ejercicio, se reclutan los vasos pulmonares que están cerrados en condiciones normales. En segundo lugar, los vasos de la circulación pulmonar son muy distensibles, y aumentan de diámetro con un aumento mínimo de la presión arterial pulmonar.

El volumen pulmonar afecta a la RVP mediante su influencia sobre los capilares alveolares (fig. 22-8). Al final de la inspiración, los alvéolos rellenos de aire comprimen los capilares alveolares y aumentan la RVP. A diferencia de lo que sucede en los lechos capilares de la circulación sistémica, el lecho capilar pulmonar representa el 40% de la RVP. Los vasos extraalveolares de mayor calibre aumentan de diámetro al final de la inspiración por la tracción radial y la retracción elástica, y su RVP es tanto menor cuanto mayor es el volumen pulmonar. Durante la espiración, los alvéolos desinflados ejercen una resistencia mínima sobre los capilares alveolares, y la RVP disminuye, mientras que la mayor presión pleural durante la espiración aumenta la RVP de los vasos extraalveolares. Dados estos efectos contrapuestos del volumen pulmonar sobre la RVP, la RVP pulmonar total es mínima cuando existe una CRF.

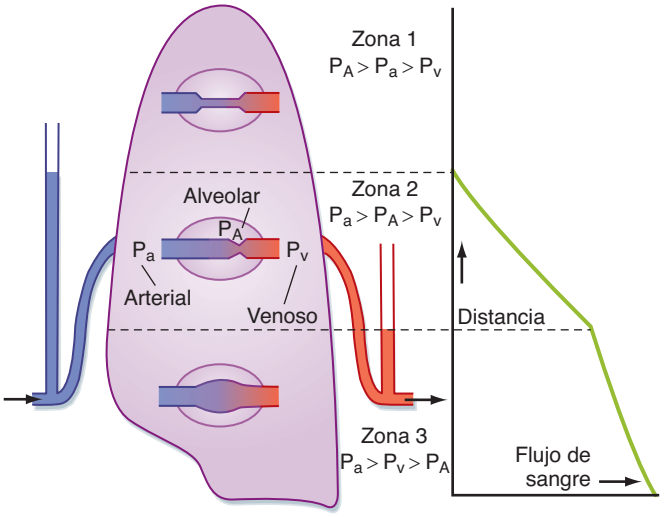
DISTRIBUCIÓN DEL FLUJO PULMONAR

Como la circulación pulmonar es un sistema de baja resistencia y baja presión, está mucho más influida por la gravedad que la circulación sistémica. Este efecto de la gravedad contribuye a una distribución irregular del flujo dentro del pulmón. En los pacientes en reposo, sanos y en bipedestación, el flujo de sangre aumenta desde el vértice del pulmón hacia la base, donde es máximo. Del mismo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 22-8.** Representación esquemática de los efectos de los cambios en la capacidad vital sobre la resistencia vascular pulmonar total y las contribuciones al total aportado por los vasos alveolares y extraalveolares. Durante la insuflación a partir del volumen residual (VR) hasta la capacidad pulmonar total (CPT), la resistencia al flujo a través de los vasos alveolares aumenta, mientras que la resistencia a través de los vasos extraalveolares disminuye. Por tanto, los cambios de la resistencia vascular pulmonar total adoptan una forma de U durante la insuflación pulmonar, que tiene su mínimo en la CRF.



● **Figura 22-9.** Modelo para explicar la distribución irregular del flujo de sangre en el pulmón según las presiones que afectan a los capilares. (De West JB et al: J Appl Physiol 19:713, 1964.)

modo, en los pacientes en decúbito supino, el flujo es menor en la región más alta (anterior), y es máximo en la región más declive (posterior). En condiciones de estrés, como durante el ejercicio, la diferencia del flujo de sangre entre el vértice y la base del pulmón en bipedestación es menor, sobre todo por el aumento de la presión arterial.

Cuando la sangre sale de la arteria pulmonar, tiene que desplazarse en contra de la gravedad hacia el vértice del pulmón en las personas en bipedestación. Por cada incremento de 1 cm en la altura por encima del corazón, se produce una disminución correspondiente en la presión hidrostática de 0,74 mmHg. Por tanto, la presión en un segmento de la arteria pulmonar situado 10 cm por encima del corazón es 7,4 mmHg menor que en un segmento situado al nivel del corazón. Por el contrario, en un segmento de la arteria pulmonar situado 5 cm por debajo del corazón se observa un aumento de 3,7 mmHg de la presión arterial pulmonar. Este efecto de la gravedad sobre el flujo de sangre afecta por igual a arterias y venas, y determina amplias variaciones en las presiones arteriales y venosas entre el vértice y la base del pulmón. Estas variaciones influyen sobre el flujo y sobre la relación ventilación-perfusión.

Además del gradiente entre la presión en la arteria pulmonar (P_a) y la presión en la vena pulmonar (P_v), las diferencias en la presión alveolar pulmonar (P_A) también influyen sobre el flujo pulmonar de sangre. Clásicamente, el pulmón se ha dividido en tres zonas funcionales (fig. 22-9). La zona 1 corresponde al vértice del pulmón, donde la P_a es tan baja que la P_A vale más. Los capilares se colapsan por el mayor valor de la P_A externa, y se interrumpe el flujo de sangre. En condiciones normales, esta zona no existe; sin embargo, se puede alcanzar esta situación durante la ventilación mecánica con presión positiva o cuando la P_a se reduce suficientemente (como puede ocurrir con una reducción notable del volumen de sangre). En la zona 2 o tercio superior del pulmón, la P_a tiene un valor más alto que la P_A, cuyo valor es superior al de la P_v. Como P_A vale más que P_v, la mayor P_A externa colapsa de forma parcial los capilares y realiza un efecto «de dique». Este fenómeno suele denominarse de «cascada». En la zona 3, P_a vale más que P_v, pero el valor de esta última es superior al de P_A, y el flujo en esta región se corresponde con los gradientes de presión. Por tanto, el flujo de sangre pulmonar es mayor en la base del pulmón, porque la mayor presión transmural distiende los vasos y reduce las resistencias.

REGULACIÓN ACTIVA DEL FLUJO DE SANGRE

El flujo pulmonar de sangre está regulado principalmente por los mecanismos pasivos antes descritos. Sin embargo, existen varios mecanismos activos que regulan el flujo. Aunque el músculo liso que rodea los vasos pulmonares es mucho más delgado que el que rodea los vasos sistémicos, resulta suficiente para modificar el calibre de los mismos y la RVP. Los niveles de oxígeno influyen de forma importante sobre el flujo. Se produce una **vasoconstricción hipóxica** como respuesta a una reducción de la P_{O_2} alveolar. La respuesta es local, y puede ser una respuesta protectora para derivar el flujo desde las regiones hipóxicas a otras bien perfundidas en un esfuerzo para aumentar el intercambio de gases. La hipoxia local aislada no modifica la RVP; aproximadamente el 20% de los vasos tienen que estar hipóxicos antes de que se pueda detectar un cambio medible en la RVP. Unos bajos niveles de O_2 en el aire inspirado como consecuencia de una gran altura tendrán un mayor efecto sobre la RVP, dado que se afec-

http://booksmedicos.org

tan todos los vasos. Una alta concentración de O_2 en el aire inspirado puede dilatar los vasos pulmonares y reducir la RVP. Otros factores y algunas hormonas (tabla 22-2) pueden influir sobre el calibre vascular, pero suele tratarse de efectos locales, de corta duración y que sólo adquieren importancia en situaciones patológicas.

RELACIONES VENTILACIÓN-PERFUSIÓN

La ventilación ($\dot{V}$) y la perfusión ($\dot{Q}$) pulmonares son elementos esenciales para la función pulmonar normal, pero son insuficientes para garantizar un intercambio normal de gases. El cociente ventilación-perfusión (o cociente $\dot{V}/\dot{Q}$) se define como el cociente entre la ventilación y el flujo de sangre. Este cociente se puede definir para un solo alvéolo, para un grupo de ellos o para todo el pulmón. En el caso de un solo alvéolo, el cociente se calcula dividiendo la ventilación alveolar ($\dot{V}_A$) por el flujo capilar. A nivel del pulmón, se define como la ventilación alveolar total dividida por el gasto cardíaco. En los individuos sanos, la ventilación alveolar normal es de unos 4 l/min, y el flujo de sangre pulmonar, de unos 5 l/min. Por tanto, en el pulmón normal el cociente ventilación-perfusión global es 0,8, aunque los valores del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ varían mucho según las unidades pulmonares. Cuando la ventilación supera a la perfusión, el cociente ventilación/perfusión tendrá un valor superior a 1 ($\dot{V}/\dot{Q} > 1$), mientras que cuando la perfusión es mayor que la ventilación este cociente valdrá menos de 1 ($\dot{V}/\dot{Q} < 1$). El desajuste entre el flujo de sangre pulmonar y la ventilación determina una alteración de la transferencia de O_2 y CO_2. En los individuos con enfermedad cardiopulmonar, el desajuste entre la circulación pulmonar y la ventilación alveolar es la causa más frecuente de **hipoxemia arterial** (reducción de la P_{O_2} de la sangre).

La existencia de un cociente ventilación-perfusión normal no implica que la ventilación y la perfusión de una unidad pulmonar sean normales; sólo indica que lo es la relación entre ambas. Por ejemplo, en la neumonía lobular la ventilación del lóbulo afectado se reduce. Si la perfusión de esta zona no sufriera cambios, la perfusión sería mayor que la ventilación, y el cociente ventilación/perfusión sería inferior a 1 ($\dot{V}/\dot{Q} < 1$). Sin embargo, al reducirse la ventilación de esta zona se produce una vasoconstricción hipóxica en los lechos capilares que irrigan este lóbulo, lo que determina una reducción de la perfusión de la zona afectada y un cociente ventilación/perfusión más «normal». En cualquier caso, ni la ventilación ni la perfusión de la zona serían normales (ambas estarían reducidas), aunque la relación entre ambos parámetros fuera casi normal.

● Tabla 22-2.
Factores y hormonas que regulan el flujo de sangre pulmonar

Vasoconstrictores pulmonares
P_{AO_2} baja
Tromboxano A_2
Catecolaminas α-adrenérgicas
Angiotensina
Leucotrienos
Neuropéptidos
Serotonina
Endotelina
Histamina
Prostaglandinas
CO_2 elevado
Vasodilatadores pulmonares
P_{AO_2} elevada
Prostaciclinas
Óxido nítrico
Acetilcolina
Bradicinina
Dopamina
Catecolaminas β-adrenérgicas

Diferencias regionales en los cocientes ventilación-perfusión

El cociente ventilación-perfusión es distinto en diferentes regiones del pulmón. En los sujetos en bipedestación, la ventilación aumenta más lentamente que el flujo desde el vértice del pulmón hacia la base. Por ello, el cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ en el vértice del pulmón es muy superior a 1, mientras que en la base es mucho menor de 1. La relación entre la ventilación y la perfusión desde el vértice hacia la base del pulmón se representa en la figura 22-10.

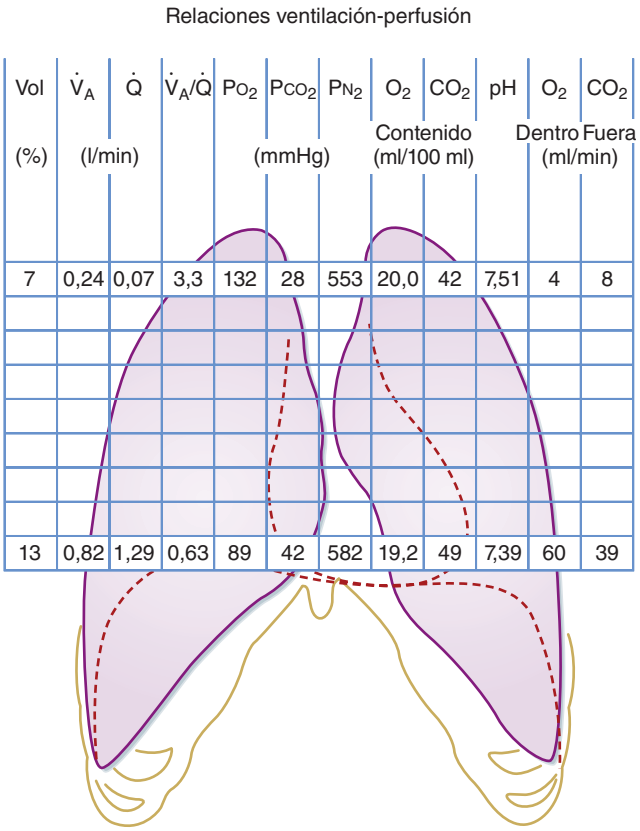
Diferencia alvéolo-arterial de P_{O_2}

Los valores de CO_2 arterial y alveolar son iguales, algo que no sucede en el caso del O_2. Incluso en individuos sanos, el O_2 alveolar es ligeramente superior al arterial. La diferencia entre el O_2 alveolar (P_{AO_2}) y la P_{O_2} arterial (P_{aO_2}) se denomina diferencia alvéolo-arterial de P_{O_2} (AaD_{O_2}). Un aumento de esta diferencia es característico de un intercambio alterado del O_2. Esta pequeña diferencia no se debe a que el intercambio de gases sea «imperfecto», sino a un pequeño número de venas que no atraviesan el pulmón y se vacían de forma directa en la circulación arterial. Las venas de Tebesio del miocardio ventricular izquierdo drenan de forma directa al ventrículo izquierdo (en lugar de hacerlo en el seno coronario de la aurícula derecha), y algunas venas mediastínicas y bronquiales drenan en las venas pulmonares. Esto determina una mezcla venosa y una reducción de la P_{O_2} arterial (se trata de un ejemplo de cortocircuito anatómico; v. más adelante). El 2-3% del gasto cardíaco se **deriva** de este modo.

A nivel clínico, la eficacia del intercambio de gases se valora mediante la determinación del O_2 y del CO_2 en la sangre arterial. La P_{O_2} alveolar se calcula a partir de la ecuación del aire alveolar. La diferencia entre la P_{O_2} alveolar calculada y la P_{O_2} arterial medida se corresponderá con la AaD_{O_2}. En los individuos sanos que respiran aire ambiental, la AaD_{O_2} es inferior a 15 mmHg. Los valores medios aumentan aproximadamente 3 mmHg por cada década de la vida. Por tanto, se considera que el límite máximo de la normalidad es una AaD_{O_2} inferior a 25 mmHg.

Se pueden producir alteraciones de la P_{O_2} arterial asociadas o no a alteraciones de la AaD_{O_2}. Por tanto, la relación entre la Pa_{O_2} y la AaD_{O_2} es útil para determinar la causa de una alteración de la Pa_{O_2} y poder predecir la respuesta al tratamiento (sobre todo la administración de oxígeno suplementario). Las causas de la reducción de la P_{O_2} arterial (hipoxemia arterial) y sus efectos sobre la AaD_{O_2} se muestran en la tabla 22-3. Todos estos factores se comentan con mayor detalle a continuación.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 22-10.** Diferencias regionales en el intercambio de gases en un pulmón sano. Sólo se muestran los valores apicales y basales, para facilitar la comprensión.

APLICACIÓN CLÍNICA

Un individuo con neumonía recibe un suplemento de oxígeno al 30% a través de una mascarilla facial. El pH de la sangre arterial es 7,40, la $PaCO_2$ es 44 mmHg y la Pa_{O_2} es 70 mmHg. ¿Cuál será la AdD_{O_2}? (se asume que el paciente está a nivel del mar y su cociente respiratorio es 0,8). Usando la ecuación del aire alveolar:

$$P_{AO_2} = F_{IO_2}(P_b - P_{H_2O}) - P_{AO_2}/R$$
$$P_{AO_2} = 0{,}3\ (760 - 47) - 40/0{,}8$$
$$= 164 \text{ mmHg}$$
$$AaD_{O_2} = P_{AO_2} - Pa_{O_2}$$
$$= 164 - 70 = 94 \text{ mmHg}$$

Este aumento de la AaD_{O_2} sugiere que el paciente sufre una enfermedad pulmonar (en este caso, una neumonía).

ALTERACIONES DE LOS GASES EN LA SANGRE ARTERIAL

La **hipoxemia arterial** se define como una P_{O_2} arterial inferior a 80 mmHg en un adulto que respira aire ambiental a nivel del mar. Se produce **hipoxia** cuando existe una cantidad de O_2 insuficiente para realizar las funciones metabólicas; la hipoxia se produce con frecuencia cuando la P_{O_2} arterial es inferior a 60 mmHg. La **hipercapnia** se define como un aumento de la P_{CO_2} arterial por encima de los valores normales (40 ± 2 mmHg), y la **hipocapnia** es una reducción anormal de la P_{CO_2} arterial (en general, por debajo de 35 mmHg).

● **Tabla 22-3. Causas de hipoxemia**

Causa	P_{O_2} arterial	AaD_{O_2}	Respuesta de la P_{O_2} ante la administración de O_2 al 100%
Cortocircuito anatómico	Reducida	Aumentada	No se observan cambios significativos
Disminución de la F_{IO_2}	Reducida	Normal	Aumentada
Cortocircuito fisiológico	Reducida	Aumentada	Disminuida
Baja relación ventilación-perfusión	Reducida	Aumentada	Aumentada
Alteraciones de la difusión	Reducida	Aumentada	Aumentada
Hipoventilación	Reducida	Normal	Aumentada

VENTILACIÓN-PERFUSIÓN EN UN SOLO ALVÉOLO

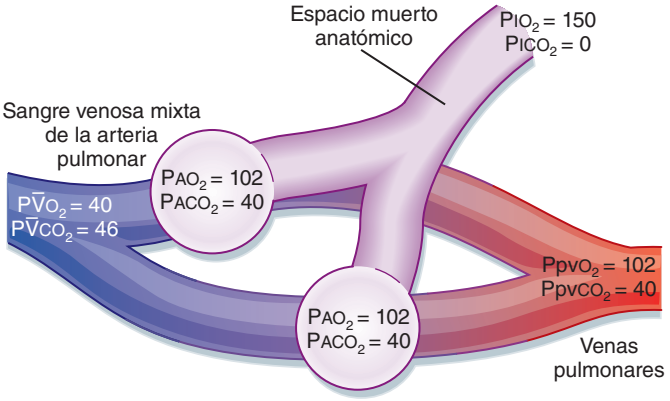
Cortocircuito anatómico

Una forma útil de valorar la relación entre la ventilación y la perfusión es el modelo de dos unidades pulmonares (fig. 22-11). Dos alvéolos están ventilados y cada uno de ellos recibe riego del corazón. Cuando la ventilación es uniforme, la mitad del gas inspirado se dirige a cada alvéolo, y cuando la perfusión también lo es, la mitad del gasto cardíaco llegaría a cada alvéolo. En esta unidad normal, la relación ventilación-perfusión de cada alvéolo es idéntica y vale 1. Los alvéolos están perfundidos por sangre venosa mixta desoxigenada y que muestra un aumento de la P_{CO_2} arterial. El O_2 alveolar es mayor que el O_2 venoso mixto, y esto genera un gradiente para el desplazamiento del oxígeno hacia la sangre. Por el contrario, es superior el CO_2 en la sangre venosa mixta que en el alvéolo, y esto genera un gradiente para el desplazamiento del CO_2 hacia el alvéolo. Obsérvese que en este modelo ideal los valores de O_2 entre el alvéolo y las arterias no son distintos.

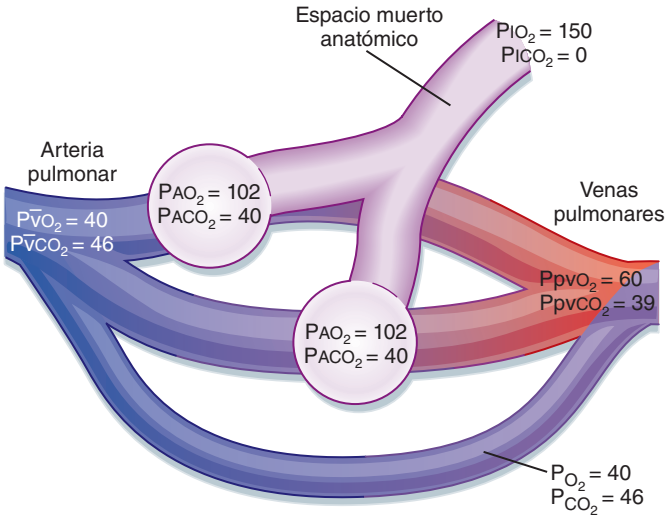
Se produce un cortocircuito anatómico cuando la sangre venosa mixta evita la unidad de intercambio de gases y se dirige de forma directa a la circulación arterial (fig. 22-12). La ventilación alveolar, la distribución del gas alveolar y la composición del mismo son normales, pero la distribución del gasto cardíaco ha cambiado. Parte del gasto cardíaco atraviesa el lecho capilar pulmonar que irriga las unidades de intercambio de gases, mientras que el resto del mismo evita el paso por estas unidades y se dirige de forma directa a la sangre arterial. La sangre que «esquiva» la unidad de intercambio de gases se «deriva», y como la sangre está desoxigenada, este modelo se llama **cortocircuito derecha-izquierda**. La mayor parte de estos cortocircuitos anatómicos se producen dentro del corazón, y se deben a que la sangre desoxigenada de la aurícula o el ventrículo derecho atraviesan el tabique y se mezclan con la sangre de las cámaras izquierdas. El efecto de este cortocircuito derecha-izquierda es que se mezcla la sangre desoxigenada con la oxigenada, y esto genera grados variables de hipoxemia arterial.

Un rasgo importante de este cortocircuito anatómico es que se amortigua la respuesta del individuo cuando

http://booksmedicos.org



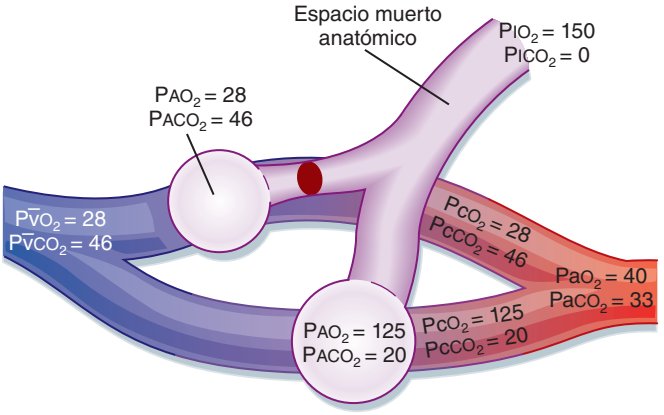
● **Figura 22-11.** Modelo pulmonar simplificado que muestra dos unidades pulmonares sanas en paralelo. Ambas unidades reciben igual cantidad de aire fresco y sangre para su tamaño. Las presiones parciales de los gases en sangre y a nivel alveolar, P, corresponden a los valores normales en una persona en reposo.



● **Figura 22-12.** Cortocircuito derecha-izquierda. La ventilación alveolar es normal, pero una parte del gasto cardíaco evita el paso por el pulmón y se mezcla con sangre oxigenada. La P_{AO_2} variará según el tamaño del cortocircuito.

respira oxígeno al 100%. La sangre que evita las unidades de intercambio de gases nunca queda expuesta al oxígeno enriquecido y sigue estando desoxigenada. La P_{O_2} de la sangre que no está derivada aumenta y se mezcla con la sangre desoxigenada. Por tanto, el grado de hipoxemia que persiste a pesar de la administración de oxígeno al 100% varía según la cantidad de sangre que se deriva. En condiciones normales, la hemoglobina de la sangre que perfunde los alvéolos ventilados está saturada casi por completo. Por tanto, gran parte del oxígeno añadido se encuentra en forma de oxígeno disuelto (v. capítulo 24).

La P_{CO_2} arterial en un cortocircuito anatómico no suele aumentar aunque la sangre derivada tenga una concentración de CO_2 elevada. La razón de este fenómeno es que los quimiorreceptores centrales responden a cualquier elevación de la CO_2 con un aumento de la ventilación, y esto reduce la P_{CO_2} arterial a valores normales. Si la hipoxemia es grave, el aumento del estímulo respiratorio secundario



● **Figura 22-13.** Esquema de un cortocircuito fisiológico (mezcla venosa). Obsérvese la marcada reducción de la P_{O_2} arterial en comparación con la P_{CO_2}. La $AaDo_2$ es de 85 mmHg.

a la hipoxemia aumenta la ventilación y puede reducir la P_{CO_2} arterial por debajo de los valores normales.

Cortocircuito fisiológico

Se puede producir un cortocircuito fisiológico (también denominado mezcla venosa) cuando falta la ventilación de las unidades pulmonares en presencia de una perfusión mantenida (fig. 22-13). En el modelo de dos unidades pulmonares, toda la ventilación se dirigiría ahora hacia la otra unidad pulmonar, mientras que la perfusión se seguiría distribuyendo por igual entre ambas. La unidad pulmonar no ventilada, pero perfundida, tendría una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ de 0. La sangre que perfunde esta unidad sería de tipo venoso mixto; dado que no estaría ventilada, no se produciría intercambio de gases en esta unidad, y la sangre que saldría de la misma sería de tipo venoso mixto. El efecto de este cortocircuito fisiológico sobre la oxigenación es similar al que produce un cortocircuito anatómico, de forma que la sangre desoxigenada evitaría el paso por la unidad intercambiadora de gas y se mezclaría con la sangre arterial. A nivel clínico, la **atelectasia** (obstrucción de la ventilación en una unidad intercambiadora de gas, con la consiguiente pérdida de volumen) es un ejemplo de relación $\dot{V}/\dot{Q}$ igual a 0 en una región del pulmón. Las causas de atelectasia incluyen los tapones de moco, el edema en la vía aérea, los cuerpos extraños y los tumores de la vía.

DESAJUSTE VENTILACIÓN-PERFUSIÓN: $\dot{V}/\dot{Q}$ BAJO

El desajuste entre la ventilación y la perfusión es la causa más frecuente de hipoxemia arterial en los pacientes con trastornos respiratorios. En el ejemplo más frecuente, la composición de la sangre venosa mixta, el flujo total de sangre (gasto cardíaco) y la distribución de la sangre son normales. Sin embargo, cuando la ventilación alveolar se distribuye de forma irregular entre las dos unidades intercambiadoras de gases (fig. 22-14) y el flujo de sangre se distribuye por igual, la unidad de menor ventilación tiene una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ inferior a 1, mientras que la unidad más ventilada tiene una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ superior a 1. Esto condiciona variaciones en las composiciones del gas alveolar y en el extremo capilar. El contenido de O_2

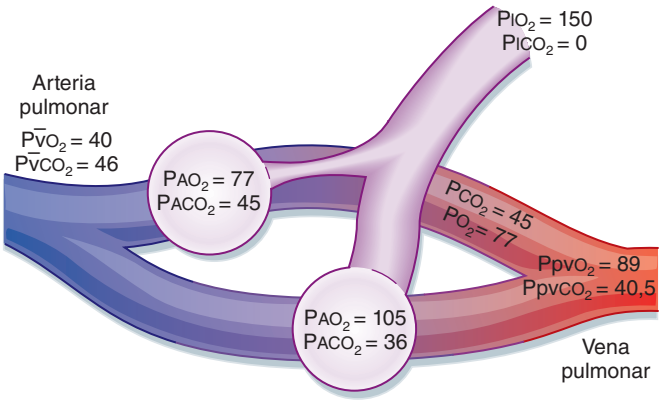
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y CO_2 arterial es anormal en la sangre procedente de la unidad menos ventilada ($\dot{V}/\dot{Q}$ <<< 1). La unidad más ventilada ($\dot{V}/\dot{Q}$ > 1) tiene un valor de CO_2 más bajo y un valor de O_2 más alto, porque está sobreventilada. La P_{O_2} y P_{CO_2} arteriales reales serán variables según la contribución relativa de cada una de estas unidades a la sangre arterial. El gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (AaD_{O_2}) aumenta, porque la hiperventilación relativa de una unidad no compensa por completo (mediante la adición de más oxígeno o la eliminación de más CO_2) la infraventilación de la otra. La incapacidad de compensación es más importante en el caso del O_2 que del CO_2, porque la parte superior de la curva de disociación de la oxihemoglobina es más plana que la pendiente de la curva de disociación del CO_2 (v. capítulo 23). Dicho de otro modo, el aumento de la ventilación aumenta la P_{O_2} alveolar, pero añade poco oxígeno adicional a la sangre, porque la hemoglobina se encuentra saturada casi al 100% en las zonas hiperventiladas. Esto no sucede en el caso del CO_2, porque la pendiente de la curva para este gas es más pronunciada y esto permite eliminar más CO_2 cuando aumenta la ventilación. Por tanto, como el CO_2 se desplaza mediante difusión, siempre que se mantenga el gradiente de CO_2 se producirá su difusión.

HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR

El O_2 alveolar está determinado por el equilibrio entre la velocidad de captación del O_2 y la velocidad de reposición del mismo por la ventilación. La captación del O_2 depende del flujo de sangre por el pulmón y de las necesidades metabólicas de los tejidos. Si se reduce la ventilación, la P_{O_2} alveolar disminuye, y también lo hará la P_{O_2} arterial. Además, la ventilación alveolar y el CO_2 alveolar guardan una relación directa. Cuando se reduce la ventilación a la mitad, el contenido de CO_2 alveolar, y de forma secundaria el arterial, se duplicarán (v. ecuación 22-8). La ventilación que resulta insuficiente para mantener unas concentraciones de CO_2 normales se denomina **hipoventilación**. La hipoventilación siempre reduce la Pa_{O_2} y aumenta la Pa_{CO_2}.

Una de las características de la hipoventilación es un valor normal de la AaD_{O_2}. La hipoventilación reduce el O_2 alveolar, lo que se traduce en una reducción del O_2 arterial. Como el intercambio de gases es normal, la diferencia entre el oxígeno alveolar y el arterial sigue siendo normal. La hipoventilación se produce en pacientes con trastornos asociados con la debilidad muscular, y también cuando se administran fármacos que disminuyen el estímulo respiratorio. Cuando existe hipoventilación, se producen con rapidez áreas de atelectasia; la atelectasia crea regiones con un cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ de 0 y esto incrementa la AaD_{O_2}.



● **Figura 22-14.** Efectos del desajuste ventilación-perfusión sobre el intercambio de gases. La reducción de la ventilación a una unidad pulmonar podría deberse a la obstrucción por moco, edema en la vía aérea, broncoespasmo, cuerpo extraño o tumor.

ALTERACIONES DE LA DIFUSIÓN

Las alteraciones de la difusión de O_2 a través de la barrera alvéolo-capilar podrían determinar una hipoxia tisular. El equilibrio en el contenido alveolar y capilar de O_2 y CO_2 se consigue con rapidez y en el tiempo que tardan los hematíes en atravesar la red capilar pulmonar. Por tanto, en los sujetos sanos casi siempre se consigue un equilibrio en la difusión, incluso durante el ejercicio, cuando el tiempo de paso de los hematíes a través de los pulmones aumenta de forma significativa. La diferencia de P_{O_2} alvéolo-arterial atribuible a una difusión incompleta (**desequilibrio de difusión**) se ha observado en individuos sanos que practican ejercicio a gran altura (5.000 metros o más). Incluso en los individuos con una capacidad de difusión anormal, es infrecuente el desequilibrio de la difusión en reposo, aunque puede observarse cuando practican ejercicio y en las alturas. El **bloqueo capilar alveolar** o engrosamiento de la barrera alvéolo-capilar es una causa poco frecuente de hipoxemia. Incluso cuando esta pared está engrosada, se dispone de suficiente tiempo para la difusión del gas, salvo que se aumente el tiempo de tránsito de los hematíes.

MECANISMOS DE LA HIPERCAPNIA

Dos mecanismos fundamentales conducen al desarrollo de **hipercapnia** (elevación de la P_{CO_2}): hipoventilación y ventilación malgastada. Como se ha comentado antes, la ventilación alveolar y el CO_2 alveolar se relacionan de forma inversa. Cuando se reduce a la mitad la ventilación, el CO_2 alveolar y arterial se duplica. La hipoventilación reduce siempre la Pa_{O_2} y aumenta la Pa_{CO_2}, provocando una hipoxemia que responderá a una fuente de oxígeno enriquecida. La ventilación desperdiciada o de espacio muerto se produce cuando se interrumpe el flujo pulmonar en presencia de una ventilación normal. Esto se asocia sobre todo con una embolia pulmonar que obstruye el flujo de sangre. El émbolo detiene el flujo de sangre hacia áreas del pulmón de ventilación normal ($\dot{V}/\dot{Q}$ = ∞). En esta situación, la ventilación se desperdicia porque no consigue oxigenar nada de sangre venosa mixta. La ventilación hacia las regiones perfundidas del pulmón es inferior a la ideal (es decir, se produce una relativa «hipoventilación» de esta zona, porque ahora recibe toda la sangre pulmonar con ventilación «normal»). Si no se produce una compensación, la Pa_{CO_2} aumentará y la Pa_{O_2} se reducirá. Sin embargo, la compensación tras una embolia pulmonar empieza de forma casi inmediata, se produce una broncoconstricción local y la distribución de la ventilación se desplaza hacia regiones que reciben riego. En consecuencia, se consigue reducir al mínimo los cambios de la CO_2 y la O_2 arterial.

http://booksmedicos.org

EFECTO DEL OXÍGENO AL 100% SOBRE LAS ALTERACIONES DE LOS GASES ARTERIALES

Una de las formas de distinguir el cortocircuito derecha-izquierda de otros tipos de hipoxemia es pedir al individuo que respire oxígeno al 100% a través de una mascarilla con un sistema que evita el retorno durante unos 15 minutos. Cuando el sujeto respira oxígeno al 100%, todo el nitrógeno del alvéolo se sustituye por oxígeno. Por tanto, el O_2 alveolar de la ecuación del aire alveolar será:

● Ecuación 22-20

$$\begin{aligned} Pao_2 &= 1{,}0\ (P_b - PH_2O) - Paco_2/0{,}8 \\ &= 1{,}0\ (760 - 47) - 40/0{,}8 \\ &= 663\ mmHg \end{aligned}$$

En un pulmón normal el contenido alveolar de oxígeno aumenta con rapidez, y esto genera el gradiente para la transferencia del oxígeno a la sangre capilar. Esto se sigue de un aumento importante del contenido en oxígeno arterial (tabla 22-3). Del mismo modo, durante el período de 15 minutos de respiración de oxígeno enriquecido, incluso las áreas de cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ muy bajo desarrollan una elevada presión alveolar de oxígeno, porque el nitrógeno se sustituye por oxígeno. Cuando la perfusión de estas áreas es normal, se genera un gradiente para el intercambio de gases y la sangre del extremo capilar está enriquecida en oxígeno. Por el contrario, cuando existe un cortocircuito derecha-izquierda, la oxigenación no se corrige, porque la sangre venosa mixta sigue fluyendo por el cortocircuito y se mezcla con la sangre que han perfundido las unidades normales. Esta sangre mal oxigenada del cortocircuito reducirá el contenido arterial de oxígeno y mantendrá la $AaDo_2$. El incremento de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno durante una prueba de administración de oxígeno al 100% bien realizada indica la presencia de un cortocircuito derecha-izquierda, y es posible emplear la magnitud de esta diferencia para valorar el porcentaje del gasto cardíaco que se está derivando.

EFECTO DE LOS CAMBIOS EN EL GASTO CARDÍACO

Los cambios en el gasto cardíaco son el único factor no respiratorio que puede modificar el intercambio de gases. Al reducir el gasto cardíaco, también disminuye el contenido de O_2 y aumenta el contenido de CO_2 en la sangre venosa mixta. Un aumento del gasto cardíaco tiene el efecto contrario. Este cambio del contenido de O_2 y CO_2 afecta poco a los niveles de O_2 y CO_2 arteriales cuando el paciente tiene unos pulmones normales, salvo que el gasto cardíaco sea extremadamente bajo. Cuando existe una enfermedad pulmonar secundaria a un desajuste de la relación ventilación-perfusión o un cortocircuito anatómico, la composición de la sangre venosa mixta influye de forma notable en las concentraciones arteriales de O_2 y CO_2. Para cualquier grado de alteración de $\dot{V}/\dot{Q}$, la reducción del gasto cardíaco se asocia con una Pao_2 cada vez más anormal.

DIFERENCIAS REGIONALES

Ya se han comentado las diferencias regionales en la ventilación y la perfusión, y la relación entre ambos valores. También se ha analizado el efecto de diversos trastornos fisiológicos (p. ej., el cortocircuito, el desajuste $\dot{V}/\dot{Q}$ y la hipoventilación) sobre los valores de O_2 y CO_2 arteriales. Sin embargo, antes de abandonar este tema, hay que recordar que, como el cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ varía en distintas regiones del pulmón, la sangre capilar que sale de estas regiones tendrá unas concentraciones de O_2 y CO_2 distintas. Estas diferencias se muestran en la figura 22-10 y confirman la complejidad de los pulmones. En primer lugar, hay que recordar que el volumen del pulmón es menor a nivel del vértice que en la base. Como se describió antes, la ventilación y la perfusión son menores en el vértice que en la base, pero las diferencias de perfusión son más importantes que las de ventilación. Por tanto, el cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ será mayor en el vértice y menor en la base. Esta diferencia en los cocientes $\dot{V}/\dot{Q}$ se asocia con una diferencia en el contenido alveolar de O_2 y CO_2 entre la base y el vértice. El contenido alveolar de O_2 es más alto, y el de CO_2 más bajo, en el vértice que en la base, y esto determina diferencias en el contenido capilar de estos gases. La Po_2 capilar es más baja y, por tanto, el contenido de oxígeno también es menor en la sangre del extremo capilar de las bases pulmonares que en los vértices. Además, se produce una variación significativa del pH de la sangre en los capilares de estas regiones, por variaciones en el contenido de CO_2. Durante el ejercicio, el flujo de sangre hacia el vértice aumenta y se hace más uniforme dentro del pulmón y, en consecuencia, las diferencias en el contenido de gases entre el vértice y la base se reducen con el ejercicio.

■ CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. La suma de las presiones parciales de un gas es igual a la presión total. La presión parcial de un gas (P_{gas}) es igual a la fracción del gas dentro de la mezcla de gases (F_{gas}) multiplicada por la presión total (P_{tot}). Las vías aéreas de conducción no participan en el intercambio de gases, de forma que las presiones parciales de oxígeno, nitrógeno y vapor de agua en el aire humidificado no sufren cambios en las vías aéreas hasta que llegan al alvéolo. La presión parcial de O_2 en el alvéolo está determinada por la ecuación del aire alveolar. Esta ecuación se emplea para calcular la $AaDo_2$, la medida más útil de las alteraciones del O_2 arterial.
2. La relación entre la producción de CO_2 y la ventilación alveolar se define por la ecuación de CO_2 alveolar. Existe una relación inversa entre la presión parcial de CO_2 en el alvéolo ($Paco_2$) y la ventilación alveolar (V_A), independientemente de la cantidad de CO_2 espirado. En los individuos sanos, la $Paco_2$ alveolar se regula de forma estricta para mantener un valor constante de unos 40 mmHg.
3. El volumen de aire en las vías aéreas de conducción se denomina espacio muerto anatómico. La ventilación del espacio muerto (V_D) varía de forma inversa con el volumen corriente (V_C). El volumen total de gas de cada respiración que no participa en el intercambio de gases se denomina ventilación del espacio

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

muerto fisiológico. Incluye el espacio muerto anatómico y el espacio muerto secundario a alvéolos que se ventilan, pero que no se perfunden.

4. La circulación pulmonar es un sistema de baja presión y baja resistencia. Las arterias de la circulación pulmonar tienen paredes delgadas y muestran un mínimo músculo liso. Los vasos pulmonares muestran una distensibilidad siete veces mayor que los sistémicos. El reclutamiento de capilares nuevos es una característica única del pulmón que permite realizar ajustes en situaciones de estrés, como sucede durante el ejercicio. La resistencia vascular pulmonar es el cambio de presión desde la arteria pulmonar (P_{AP}) a la aurícula izquierda (P_{AI}) dividido por el gasto cardíaco (Q_T). Esta resistencia es unas 10 veces menor que la sistémica.

5. Existen diferencias regionales en la ventilación y la perfusión, que se deben en gran medida a los efectos de la gravedad. El cociente ventilación-perfusión (también denominado cociente $\dot{V}/\dot{Q}$) se define como el cociente entre la ventilación y el flujo de sangre. En el pulmón normal, este cociente mide 0,8. Cuando la ventilación supera a la perfusión, el valor de este cociente es superior a 1 ($\dot{V}/\dot{Q} > 1$), y cuando la perfusión es mayor que la ventilación es inferior a 1 ($\dot{V}/\dot{Q} < 1$). El cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ es mayor en la parte superior de los pulmones (tiene una ventilación aumentada en relación con un flujo muy escaso), mientras que en la parte basal de los mismos el cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ es muy bajo. En los individuos sanos que respiran aire ambiental, la AaD_{O_2} es inferior a 15 mmHg.

6. Existen cinco mecanismos de hipoxemia arterial: cortocircuito anatómico; cortocircuito fisiológico; desajuste $\dot{V}/\dot{Q}$; alteraciones de la difusión, e hipoventilación. Existen dos mecanismos para la hipercapnia: aumento del espacio muerto e hipoventilación. Un cambio en el gasto cardíaco es el único factor no respiratorio que influye en el intercambio de gases.

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 23

Transporte del oxígeno y del dióxido de carbono

Los sistemas circulatorio y respiratorio funcionan juntos para transportar suficiente oxígeno (O_2) de los pulmones a los tejidos para mantener la actividad celular normal y devolver el dióxido de carbono (CO_2) desde los tejidos a los pulmones para la espiración. El CO_2, un producto del metabolismo celular activo de la glucosa, se transporta de los tejidos a través de las venas sistémicas hacia los pulmones, para su espiración (fig. 23-1). Para facilitar la captación y el transporte de estos gases entre los pulmones y los tejidos se han desarrollado mecanismos especializados (p. ej., la unión de la hemoglobina con el O_2, el transporte del CO_2 con HCO_3^-) que permiten que la captación de O_2 y la espiración de CO_2 se produzcan de forma simultánea. Además, estos mecanismos especializados facilitan la captación del O_2 y la espiración del CO_2. Para comprender los mecanismos implicados en el transporte de estos gases, se deben tener en consideración las propiedades de la difusión de los gases y los mecanismos de transporte y distribución.

DIFUSIÓN DE UN GAS

El desplazamiento de un gas por el aparato respiratorio se produce principalmente mediante difusión. Los sistemas circulatorio y respiratorio muestran varias características anatómicas y fisiológicas únicas para facilitar la difusión del gas: *a*) superficies extensas para el intercambio de gases (barreras alvéolo-capilar y entre el capilar y la membrana tisular); *b*) notables diferencias de gradiente de presiones parciales, y *c*) gases con propiedades ventajosas para la difusión. El transporte de oxígeno de los pulmones a los tejidos, y al contrario en el caso del CO_2, depende de las leyes básicas de la difusión de los gases.

Los gases pulmonares difunden de las regiones de presión parcial más alta a las de menor presión

El proceso de difusión del gas es pasivo y se parece independientemente de que la difusión tenga lugar en estado líquido o gaseoso. La velocidad de difusión de un gas a través de un líquido se establece por la **ley de Graham**, que afirma que la velocidad es directamente proporcional al coeficiente de solubilidad del gas e inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso molecular. El cálculo de las propiedades de difusión del O_2 y el CO_2 muestra que el CO_2 difunde a una velocidad 20 veces mayor que el O_2. Las velocidades de difusión del oxígeno desde los pulmones a la sangre y de la sangre a los tejidos (y al contrario, en el caso del CO_2) pueden predecirse a partir de la **ley de Fick** para la difusión de los gases (fig. 23-2). La ley de Fick establece que la difusión de un gas (V_{gas}) a través de una lámina de tejido está directamente relacionada con la superficie (A) del tejido, con la constante de difusión (D) del gas específico y con la diferencia de presión parcial (P_1-P_2) del gas a cada lado del tejido, y de forma inversa con el grosor del tejido (T). Por tanto:

● Ecuación 23-1

$$\dot{V}_{gas} = A \times D \times \frac{P_1 - P_2}{T}$$

El cociente (A · D)/T representa la conductancia de un gas del alvéolo a la sangre. La capacidad de difusión del pulmón (D_L) es su conductancia ([A · D]/T) cuando se considera el pulmón entero; por tanto, aplicando la ley de Fick se puede calcular D_L de la siguiente forma:

● Ecuación 23-2

$$\dot{V} = A \cdot D \frac{\Delta(P_1 - P_2)}{T}$$

$$\dot{V} = D_L (P_1 - P_2)$$

$$D_L = \frac{\dot{V}}{P_1 - P_2}$$

La ley de difusión de Fick se podría emplear para valorar las propiedades de difusión del oxígeno en el pulmón, pero no es posible medir la ΔP (P_{O_2} alveolar – P_{O_2} capilar) porque no se puede medir la P_{O_2} capilar. Esta limitación puede superarse utilizando monóxido de carbono (CO) en lugar de O_2. Dado que el CO muestra una baja solubilidad en la membrana capilar, la velocidad de equilibración de CO a través del capilar es lenta, y la presión parcial de CO en la sangre capilar está próxima a 0. Esto contrasta con la elevada solubilidad del CO en la sangre. Por tanto, la única limitación para la difusión del CO es la membrana alvéolo-capilar, lo que condiciona que el CO sea un gas útil para medir D_L. La presión parcial capilar (P_2 antes) es básicamente 0 en el caso del CO, y es posible medir D_L a partir de V_{CO} y la presión parcial media de CO en el alvéolo. Es decir:

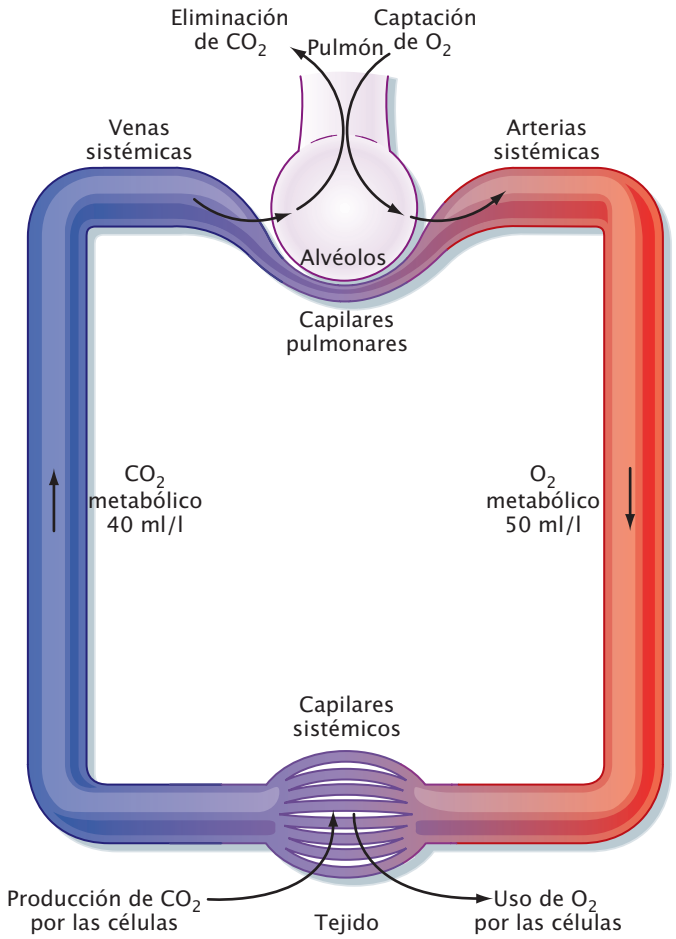
● Ecuación 23-3

$$\dot{V}_{co} = D_L (P_1 - P_2)$$

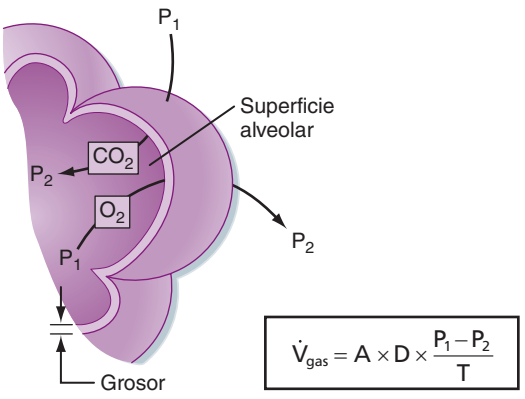
$$D_{LCO} = \frac{\dot{V}_{co}}{P_1 - P_2} = \frac{\dot{V}_{co}}{P_{ACO}}$$

La medida de D_{LCO} se ha convertido en la forma clásica de medir la barrera de difusión de la membrana alvéolo-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 23-1.** Transporte del oxígeno y del CO_2 en la sangre arterial y venosa. El oxígeno de la sangre arterial se transfiere desde los capilares arteriales a los tejidos. Las velocidades de flujo de O_2 y CO_2 se muestran para un litro de sangre. El cociente entre la producción de CO_2 y el consumo de O_2 es el cociente de intercambio respiratorio (R) que, en reposo, mide aproximadamente 0,8.



● **Figura 23-2.** La ley de Fick establece que la difusión de un gas a través de una capa de tejido está en relación directa con la superficie del tejido, la constante de difusión de dicho gas específico y con la diferencia de presión parcial del gas a cada lado del tejido, y en relación inversa con el grosor del tejido.

APLICACIÓN CLÍNICA

Un paciente con fibrosis intersticial pulmonar (enfermedad pulmonar restrictiva) respira de una sola vez CO al 0,3% desde el volumen residual a la capacidad pulmonar total. Mantiene la respiración durante 10 segundos y, luego, espira. Tras desechar el gas espirado del espacio muerto, se obtiene una muestra representativa de gas alveolar de la última fase de la espiración. La presión media de CO alveolar es de 0,1 mmHg, y se ha captado una media de 0,25 ml de CO. La capacidad de difusión de CO de este paciente es:

$$D_{LCO} = \frac{V_{CO}}{P_{ACO}} = 0{,}25\,ml\ /10\,s \times \frac{60\,s/min}{0{,}1\ mmHg}$$
$$= 15\,ml/min/mmHg$$

Los valores normales de D_{LCO} son de 20-30 ml/min por mmHg. Los pacientes con fibrosis intersticial pulmonar tienen una respuesta inflamatoria alveolar inicial con posterior formación de una cicatriz dentro del espacio intersticial. La inflamación y el tejido cicatricial engruesan el espacio intersticial y dificultan la difusión de los gases, lo que reduce la D_{LCO}. Ésta es una característica clásica de ciertos tipos de neumopatía restrictiva, en las que el gas entra con facilidad en el alvéolo, pero no puede difundir hacia la sangre.

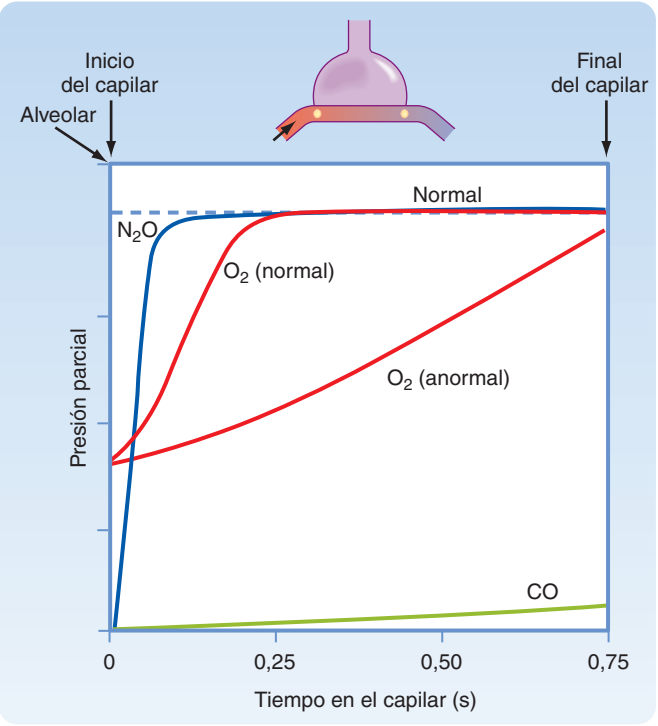
capilar. Resulta útil para el diagnóstico diferencial de los procesos obstructivos y restrictivos pulmonares, como la fibrosis intersticial pulmonar y el enfisema.

El intercambio de oxígeno y dióxido de carbono en el pulmón está limitado por la perfusión

Los diferentes gases muestran distintos factores de solubilidad. Los gases que son solubles en la sangre (p. ej., gases anestésicos, óxido nitroso y éter) no se combinan a nivel químico con las proteínas de la sangre, y se equilibran con rapidez entre el gas alveolar y la sangre. La equilibración se produce en menos de 0,75 segundos, que es el tiempo que el hematíe pasa en el lecho capilar (tiempo de tránsito capilar). La difusión de los gases insolubles entre el gas alveolar y la sangre se considera **limitada por la perfusión** porque la presión parcial del gas en la sangre que sale del capilar ha llegado al equilibrio con los gases alveolares, y sólo está limitada por la cantidad de sangre que perfunde el alvéolo. Por el contrario, los **gases que se limitan por la difusión**, como el CO, muestran una baja solubilidad en la membrana alvéolo-capilar, pero una elevada solubilidad en la sangre por su alta afinidad por la **hemoglobina** (Hb). Estas características impiden que el CO alcance el equilibrio entre el gas alveolar y la sangre durante el tiempo de tránsito de los hematíes.

La elevada afinidad del CO por la Hb permite que una gran cantidad de CO sea captado por la sangre, con un incremento nulo o pequeño de su presión parcial. Los gases que se unen de forma química a la Hb no ejercen presión parcial en la sangre. Al igual de lo que le sucede al CO, el CO_2 y el O_2 muestran una solubilidad relativamente baja en la membrana alvéolo-capilar, y relativamente elevada en la sangre porque se pueden ligar a la

http://booksmedicos.org



● **Figura 23-3.** Captación de óxido nitroso (N_2O), CO y O_2 en la sangre en relación con las presiones parciales y con el tiempo de tránsito de un hematíe por el capilar. En el caso de los gases que se limitan por la perfusión (N_2O y O_2), las presiones parciales se equilibran con la presión alveolar antes de abandonar el capilar. Por el contrario, la presión parcial de CO, un gas limitado por la difusión, no alcanza el equilibrio con la presión alveolar. En algunas situaciones poco frecuentes, la captación de O_2 se puede limitar por la difusión.

Hb. Sin embargo, la velocidad de equilibrado es lo bastante rápida para ser completa durante el tiempo de paso de los hematíes por el capilar. El equilibrio de O_2 y CO_2 suele producirse en 0,25 segundos. Por tanto, en condiciones normales, la transferencia de estos dos gases está limitada por la perfusión. La presión parcial de un gas limitado por la difusión (p. ej., CO) no alcanza el equilibrio con la presión alveolar durante el tiempo que invierte dentro de los capilares (fig. 23-3). Aunque la velocidad de difusión del CO_2 en la sangre es mayor que la del O_2, el cociente de solubilidad en la membrana-sangre es menor, y por esto tarda aproximadamente el mismo tiempo en equilibrarse en la sangre.

La limitación por difusión del O_2 y el CO_2 se podría producir si los hematíes estuvieran menos de 0,25 segundos en el lecho capilar. Esto puede ocurrir en deportistas bien entrenados durante el ejercicio enérgico y en sujetos sanos que practican ejercicio en grandes alturas.

TRANSPORTE DE OXÍGENO

El oxígeno se transporta en la sangre de dos formas: O_2 disuelto y O_2 unido a la hemoglobina. La forma disuelta se mide clínicamente con una gasometría arterial como Pa_{O_2}. Sólo un pequeño porcentaje del O_2 de la sangre está disuelto, y su contribución al transporte de oxígeno en condiciones normales se considera casi despreciable. Sin embargo, el oxígeno disuelto puede tener importancia en situaciones con hipoxia grave. La unión del O_2 a la Hb para crear la **oxihemoglobina** dentro de los hematíes es la principal forma de transporte del O_2. La Hb que no está ligada al O_2 se llama desoxihemoglobina o Hb reducida. La capacidad de transporte de oxígeno de la sangre aumenta unas 65 veces por su capacidad de ligarse a la Hb.

Hemoglobina

La Hb es la principal molécula transportadora del O_2. La molécula de Hb es una proteína con dos componentes fundamentales: cuatro grupos hem no proteicos, cada uno de los cuales contiene hierro en forma ferrosa reducida (Fe^{++}) y que son el lugar de unión para el O_2, y una molécula de globina, constituida por cuatro cadenas polipeptídicas. Los adultos sanos tienen dos cadenas de globina α y dos cadenas β (HbA), mientras que los niños menores de un año tienen hemoglobina fetal (HbF) con dos cadenas α y dos γ. Esta diferencia en la estructura de la HbF aumenta la afinidad por el O_2 y facilita el transporte del mismo a través de la placenta. Además, la HbF no se inhibe por el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), un producto de la glucólisis, lo que aumenta todavía más la captación de O_2.

La unión del O_2 a la Hb altera la capacidad de ésta para absorber la luz. Este efecto del O_2 sobre la Hb es responsable del cambio de color que sufre la sangre oxigenada arterial (rojo brillante) respecto de la sangre venosa desoxigenada (rojo-azulada oscura). La unión y la disociación del O_2 de la Hb se producen en milisegundos, lo que facilita el transporte de O_2, dado que los hematíes pasan 0,75 segundos en los capilares. Cada hematíe contiene unos 280 millones de moléculas de Hb, lo que supone un mecanismo eficiente para el transporte de O_2. La mioglobina, que es una proteína de estructura y función similar a la Hb, sólo tiene una subunidad de la molécula de Hb, y ayuda a la transferencia del O_2 de la sangre a las células musculares y al almacenamiento de O_2, que tiene especial importancia en las situaciones con carencia de oxígeno.

Se producen alteraciones en la molécula de Hb cuando existen mutaciones en la secuencia de aminoácidos (p. ej., drepanocitosis) o en la disposición espacial de las cadenas polipeptídicas de globina, y esto determina un trastorno funcional. Algunos compuestos, como el CO, los nitritos (óxido nítrico [NO]) y el cianuro, pueden oxidar la molécula de hierro en el grupo hem y cambiarla de forma ferrosa reducida a forma férrica (Fe^{+++}), lo que reduce la capacidad del O_2 para ligarse a la Hb.

La curva de disociación de la oxihemoglobina

La mayor parte del O_2 dentro de los alvéolos difunde con rapidez al interior de los hematíes en el plasma y se liga de forma química a la Hb. Este proceso es reversible, de forma que la Hb libera el O_2 al tejido. La curva de disociación de la oxihemoglobina ilustra la relación entre la PO_2 en la sangre y el número de moléculas de O_2 ligadas a la Hb (fig. 23-4). La forma de «S» de la curva muestra la dependencia de la saturación de la Hb de la PO_2, sobre todo cuando las presiones parciales son inferiores a 60 mmHg. La importancia clínica de la parte plana de la curva de disociación de la oxihemoglobina (> 60 mmHg) es que cuando la PO_2 cae a un amplio intervalo de valores de presiones parciales (entre 100 y 60 mmHg), su efecto sobre la saturación de Hb será mínimo, porque ésta sigue siendo del 90-100%, un nivel suficiente para el transporte y reparto adecuado del oxígeno. La importancia clínica de esta porción con elevada pendiente de la curva (< 60 mmHg)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

Los pacientes con una enfermedad hereditaria homocigótica denominada drepanocitosis muestran una sustitución de aminoácidos (valina por ácido glutámico) en la cadena β de la molécula de Hb. Esto genera una Hb drepanocítica (HbS), que cuando no está unida al oxígeno (desoxihemoglobina o Hb desaturada) puede transformarse en una materia gelatinosa, que altera la forma bicóncava normal del eritrocito para que adopte forma de semiluna u hoz. Este cambio de forma aumenta la tendencia de los hematíes a formar trombos o coágulos, que obstruyen los vasos pequeños y dan lugar a una situación clínica denominada «episodio drepanocítico agudo». Los síntomas de este tipo de episodios varían según la localización de la obstrucción (ictus, infarto pulmonar), aunque en general se asocian con un dolor intenso. El bazo es un lugar frecuente de infarto, y las lesiones tisulares que aparecen interfieren con la capacidad inmunitaria de los individuos y éstos son susceptibles de sufrir infecciones repetidas. En la forma homocigota, esta enfermedad acorta la supervivencia, pero los heterocigotos muestran resistencia al paludismo. Por tanto, los individuos heterocigotos para la drepanocitosis muestran una ventaja de supervivencia en regiones del mundo en las que el paludismo es muy prevalente, y esto explicaría que la mutación de la drepanocitosis se haya conservado durante la evolución. La mayor afinidad de la HbF por el oxígeno aporta ventajas a los individuos con drepanocitosis, en el sentido de que las células no se desaturan tanto cuando se libera oxígeno desde la Hb al tejido, y existe menos riesgo de que formen hematíes drepanocíticos. La drepanocitosis es más prevalente en pacientes de origen afroamericano, pero también se encuentra en hispanos, turcos, asiáticos y otros grupos étnicos.

es que se libera una gran cantidad de O_2 de la Hb con un cambio pequeño de la PO_2, lo que facilita la liberación y difusión del O_2 hacia los tejidos. El punto de la curva en el que el 50% de la Hb está saturada de O_2 se denomina P_{50} y mide 27 mmHg en los adultos sanos (v. fig. 23-4).

Factores fisiológicos que desplazan la curva de disociación de la oxihemoglobina

La curva de disociación de la oxihemoglobina puede desplazarse, en múltiples situaciones clínicas, a la derecha o la izquierda (fig. 23-5). La curva se desplaza hacia la derecha cuando disminuye la afinidad de la Hb por el O_2, lo que fomenta su disociación. Esto determina una menor unión de la Hb al O_2 para un valor de PO_2 determinado, con el consiguiente aumento de la P_{50}. Cuando la afinidad de la Hb por el O_2 aumenta, la curva se desplaza a la izquierda, lo que reduce la P_{50}. En esta situación, se produce una inhibición de la disociación y llegada del oxígeno a los tejidos. Los desplazamientos a la derecha o la izquierda de la curva de disociación tienen poco efecto cuando se producen a unas presiones parciales de O_2 dentro de los valores normales (80-100 mmHg). Sin embargo, cuando las presiones parciales de O_2 son inferiores a 60 mmHg (parte con mayor pendiente de la curva), los desplazamientos de la curva de disociación de la oxihemoglobina pueden influir de forma espectacular sobre el transporte de O_2.

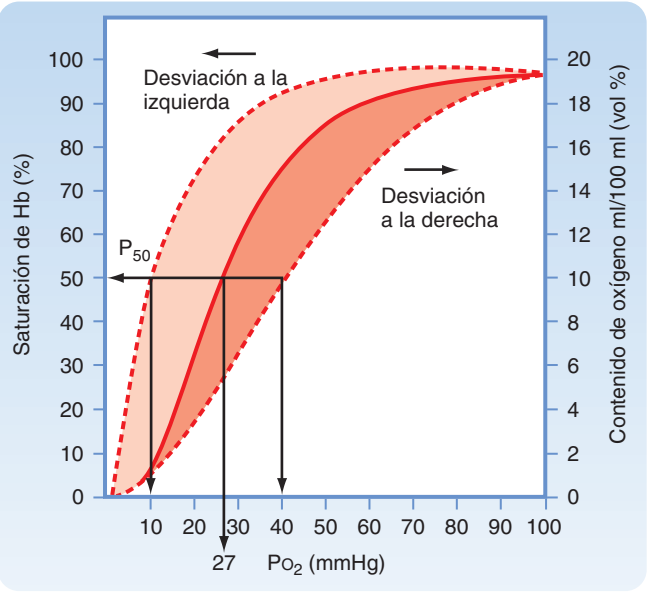


Figura 23-4. Curva de disociación de la oxihemoglobina que muestra la relación entre la presión parcial del O_2 en la sangre y el porcentaje de sitios de unión de la Hb ocupados por moléculas de oxígeno (porcentaje de saturación). La hemoglobina adulta (HbA) está saturada al 50% cuando la P_{O_2} es de 27 mmHg, al 90% cuando es de 60 mmHg, y al 98% cuando se llega a los 100 mmHg. La P_{50} es la presión parcial a la cual la Hb está saturada al 50% con oxígeno. Cuando la curva de disociación del oxígeno se desplaza a la derecha, el valor de P_{50} aumenta, mientras que al desplazarse hacia la izquierda, disminuye.

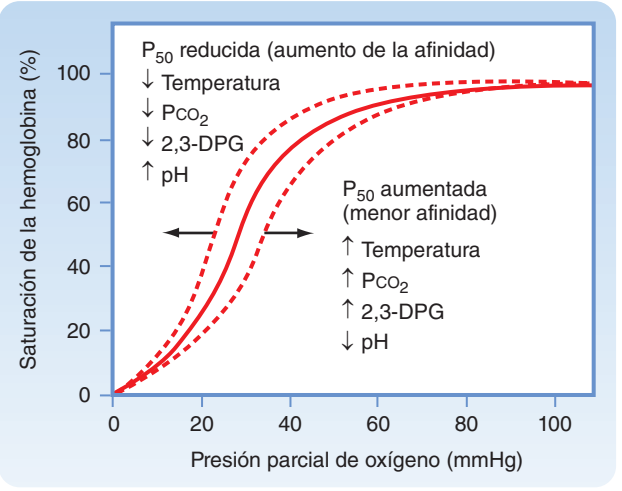


Figura 23-5. Factores que desplazan la curva de disociación de la oxihemoglobina.

pH y CO_2

Los cambios en el pH de la sangre desplazan la curva de disociación de la oxihemoglobina. Un aumento de la producción de CO_2 por los tejidos y su liberación a la sangre determina la formación de hidrogeniones (H^+) y la consiguiente reducción del pH. Este efecto desplaza la curva de disociación hacia la derecha, lo que se traduce en un efecto beneficioso, porque contribuye a la liberación de oxígeno de la Hb y su consiguiente difusión hacia los tejidos. El desplazamiento a la derecha de la curva de disociación se

http://booksmedicos.org

debe a una reducción del pH y al efecto directo del CO_2 sobre la Hb. Este efecto del CO_2 sobre la afinidad de la Hb por el O_2 se conoce como **efecto Bohr**, y sirve para potenciar la captación de O_2 por los pulmones y su aporte a los tejidos. Por el contrario, cuando la sangre atraviesa los pulmones, se espira CO_2, y esto determina un aumento del pH, lo que desplaza la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la izquierda. El aumento de la temperatura corporal, como se produce durante el ejercicio, desplaza la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha, permitiendo que se libere más oxígeno hacia los tejidos en los que se necesita, porque las demandas aumentan. Durante el tiempo frío, la reducción de la temperatura corporal, sobre todo en las extremidades (labios, dedos de manos y pies, y orejas), desplaza la curva de disociación del O_2 hacia la izquierda (mayor afinidad por la Hb). En este caso, la Pa_{O_2} puede ser normal, pero la liberación de O_2 en estas extremidades no se facilita, y por ello estas regiones anatómicas muestran una coloración azulada cuando se exponen al frío.

2,3-difosfoglicerato

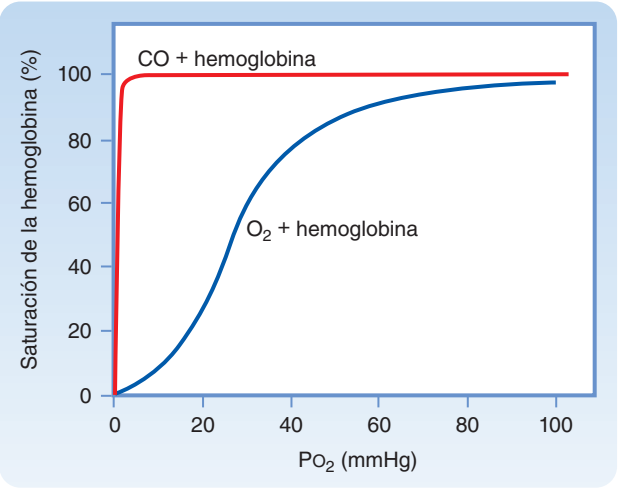
Los hematíes maduros no tienen mitocondrias y respiran mediante glucólisis anaeróbica. Se forman grandes cantidades de un metabolito intermedio, 2,3-DPG, en los hematíes durante la glucólisis, y la afinidad de la Hb por el O_2 disminuye conforme aumentan las concentraciones de 2,3-DPG. Por tanto, la curva de disociación de la oxihemoglobina se desplaza hacia la derecha. Aunque los sitios de unión para 2,3-DPG y O_2 en la molécula de Hb son distintos, la unión de 2,3-DPG se asocia con un efecto alostérico que inhibe la unión de O_2. Los trastornos que aumentan 2,3-DPG incluyen la hipoxia, la disminución de la Hb y el aumento del pH. Se produce una reducción del 2,3-DPG en las muestras de sangre almacenadas, lo que puede plantear problemas en las transfusiones por la mayor afinidad de la Hb por el O_2, con la consiguiente inhibición de su liberación a nivel tisular.

Hemoglobina fetal

Como se ha comentado anteriormente, la Hb fetal muestra una mayor afinidad por el oxígeno en comparación con la adulta. La Hb fetal desplaza la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la izquierda.

Monóxido de carbono

El monóxido de carbono (CO) se liga al grupo hem de la molécula de Hb en el mismo lugar que el O_2 y forma la molécula de **carboxihemoglobina** (HbCO). Una diferencia fundamental entre la capacidad de unirse a la Hb del CO frente al CO_2 puede apreciarse comparando las curvas de disociación de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina. La afinidad del CO por la Hb es unas 200 veces superior a la afinidad que muestra el O_2 (fig. 23-6). Por tanto, una cantidad pequeña de CO puede influir en gran medida sobre la unión del O_2 con la Hb. Cuando existe CO, la afinidad de la Hb por el O_2 aumenta, y esto desplaza la curva de disociación hacia la izquierda, lo que impide todavía más la descarga y el reparto del O_2 a los tejidos. Si la P_{CO_2} de la sangre se aproximara a 1,0 mmHg, todos los lugares de unión de la Hb estarían ocupados por CO, y la Hb sería incapaz de ligarse al O_2. Esta situación es incompatible con la vida, y es la causa de muerte en las personas que se intoxican por CO. En las personas sanas, HbCO ocupa el 1-2% de los sitios de unión de la Hb; sin embargo, en los fumadores y en las



● **Figura 23-6.** Curvas de disociación de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina.

personas que viven en áreas urbanas con tráfico denso, la ocupación de los sitios de unión de la Hb puede llegar al 10%. Unos niveles del 5-7% se consideran peligrosos. El tratamiento de los individuos con altos niveles de CO, como se observa cuando se inhala el humo de un coche o el generado por un edificio en llamas, consiste en la administración de altas concentraciones de O_2 para desplazar el CO de la Hb. Aumentar la presión ambiental por encima de la presión atmosférica mediante una cámara barométrica incrementa de forma notable la tensión de O_2, lo que facilita la disociación del CO de la Hb. Otro gas, el NO, muestra una elevada afinidad (200.000 veces superior a la del O_2) por la Hb, y se liga de forma irreversible a ésta en el mismo lugar que el O_2. Las células endoteliales sintetizan NO, con propiedades vasodilatadoras. Por tanto, es posible utilizar NO de forma terapéutica como inhalador en pacientes con hipertensión pulmonar para reducir la presión. Aunque no es frecuente la intoxicación por NO, se debe tener cuidado si se administra este tratamiento durante mucho tiempo. El CO y NO ligados a la Hb se denominan metahemoglobina. En condiciones normales, sólo el 1-2% de la Hb está ligada a CO y NO.

Saturación, contenido y reparto de oxígeno

Cada molécula de Hb se puede ligar hasta con cuatro átomos de O_2 y cada gramo de Hb se puede ligar hasta con 1,34 ml de O_2. El término **saturación** de O_2 (S_{O_2}) se refiere a la cantidad de oxígeno ligada a la Hb en relación con la cantidad máxima posible de O_2 (capacidad de O_2 al 100%) que se puede ligar a ella. Cuando la capacidad de O_2 es del 100%, los grupos hem de todas las moléculas de Hb están saturados por completo de oxígeno, mientras que para una S_{O_2} del 75% sólo estarán saturados tres de cada cuatro grupos hem. La unión de O_2 a cada grupo hem aumenta la afinidad de la molécula de Hb para unirse a más O_2. El contenido de oxígeno en la sangre sería la suma del que va ligado a la Hb y el que se encuentra disuelto. El contenido de oxígeno se reduce cuando hay un aumento de CO_2 y CO en individuos con anemia (fig. 23-7).

El aporte de oxígeno desde los pulmones a los tejidos depende de varios factores, como el gasto cardíaco, el contenido de Hb en la sangre y la capacidad del pulmón

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 23-1. Hipoxia tisular

Tipo de hipoxia	Causa	Pa_{O_2}	Ca_{O_2}	Cantidad de O_2 aportado	Cantidad de O_2 empleado
Hipóxica	Enfermedad pulmonar con ↓ Pa_{O_2} ↓ cociente $\dot{V}/\dot{Q}$	Baja	Bajo	Baja	Normal
Circulatoria	Enfermedad vascular Cortocircuito arteriovenoso	Normal	Normal	Baja	Normal
Anémica	Intoxicación por CO Anemia	Normal	Bajo	Normal	Normal
Histotóxica	Intoxicación por cianuro Ácido sódico	Normal	Normal	Normal	Baja

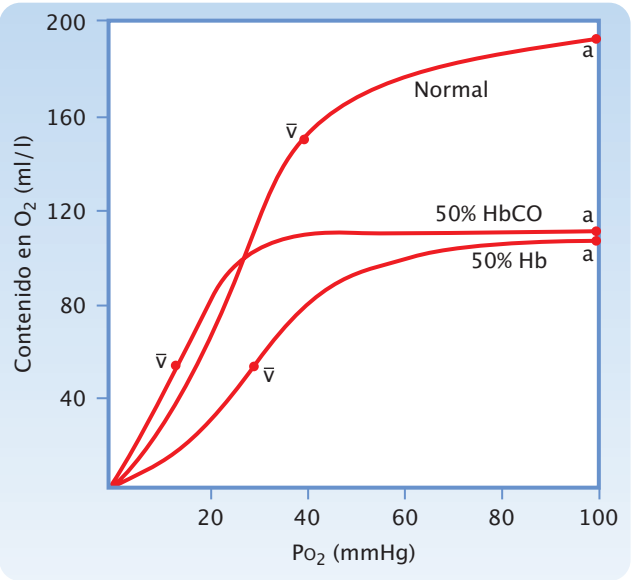


Figura 23-7. Comparación entre las curvas de contenido de oxígeno en tres situaciones, que muestra por qué HbCO reduce de forma muy importante el sistema de transporte de oxígeno. El 50% de HbCO representa la unión al CO de la mitad de la hemoglobina circulante. Las curvas de 50% de Hb y de HbCO muestran la misma reducción del contenido de oxígeno en la sangre arterial. Sin embargo, CO ejerce un profundo efecto al reducir la Po_2 venosa. Se muestran los puntos arterial (a) y venoso mixto ($\bar{v}$) del gasto cardíaco constante.

de oxigenar la sangre. No todo el O_2 que se transporta en la sangre se descarga a nivel tisular. El O_2 que se extrae en realidad de la sangre a nivel de los tejidos es la diferencia entre el contenido de O_2 arterial y venoso multiplicado por el gasto cardíaco. En condiciones normales, la Hb sale del pulmón saturada en un 75% de oxígeno, pero los tejidos sólo emplean el 25%, aproximadamente. La hipotermia, la relajación del músculo esquelético y el aumento del gasto cardíaco reducen el consumo de O_2. Por el contrario, la reducción del gasto cardíaco, la anemia, la hipertermia y el ejercicio aumentan este consumo.

El término **hipoxia tisular** alude a un trastorno en el que se dispone de una cantidad de O_2 insuficiente para satisfacer el metabolismo aerobio de forma adecuada. Por tanto, se estimula el metabolismo anaerobio, y esto se traduce en la formación de lactato e H^+ con la consiguiente formación de ácido láctico. El resultado neto puede ser una reducción notable del pH de la sangre. En los casos de hipoxia grave, las extremidades, los dedos de los pies y los dedos de las manos pueden aparecer azul-grisáceos (**cianóticos**) porque falta O_2 y aumenta la desoxihemoglobina. Existen cuatro tipos fundamentales de hipoxia tisular (tabla 23-1), que se pueden producir mediante diversos mecanismos, entre los cuales destacan la **hipoxia hipóxica** como el más frecuente. La hipoxia hipóxica se produce por diversas enfermedades pulmonares (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfermedades neuromusculares), que determinan una reducción de la Pa_{O_2}, la Ca_{O_2} o ambas, con la consiguiente disminución del aporte tisular de O_2. La **hipoxia circulatoria (de estasis)** se debe a la reducción del flujo de sangre a un órgano y, en general, se relaciona con una enfermedad vascular o cortocircuito arteriovenoso. La **hipoxia anémica** se debe a la incapacidad de la sangre para transportar una cantidad suficiente de O_2 por una disminución de la concentración de Hb (anemia) o por la incapacidad de la misma de transportar O_2 (como sucede en los casos de intoxicación por CO). La **hipoxia histotóxica** se debe a venenos (p. ej., cianuro, sodio acídico y algunos pesticidas), que bloquean la cadena de transporte de electrones en las mitocondrias e impiden el uso de O_2 por las células.

Eritropoyesis

La oxigenación tisular depende de la concentración de Hb y del número de hematíes disponibles en la circulación. La producción de hematíes (**eritropoyesis**) en la médula está controlada por la hormona **eritropoyetina**, que se sintetiza a nivel renal por las células corticales intersticiales. Aunque las concentraciones de Hb suelen ser muy estables, la menor cantidad de O_2, una baja concentración de Hb y una Pa_{O_2} baja estimulan la secreción de eritropoyetina. Esto aumenta la producción de hematíes. Las nefropatías crónicas determinan lesiones de las células corticales intersticiales y suprimen su capacidad de sintetizar eritropoyetina. Esto provoca anemia, además del descenso de Hb por falta de eritropoyetina. El tratamiento de reposición de la eritropoyetina aumenta de forma eficaz la producción de hematíes.

TRANSPORTE DE CO_2

Metabolismo de la glucosa y producción del CO_2

El CO_2 se produce a una velocidad aproximada de 200 ml por min en condiciones normales de salud, de forma que se espiran 80 moléculas de CO_2 por el pulmón por cada 100 moléculas de O_2 que entran en el lecho capilar. El cociente entre la cantidad de CO_2 espirado y la de O_2 captado se conoce como **cociente de intercambio respiratorio** y, en condiciones normales, es 0,8 (80 de CO_2 por cada 100 de O_2). Este cociente es similar en los tejidos y en el compartimento sanguíneo, donde se denomina **cociente respiratorio**.

http://booksmedicos.org

El organismo dispone de una mayor capacidad de almacenar CO_2 que O_2, por lo que la Pao_2 es mucho más sensible a los cambios de la ventilación que la $Paco_2$. Aunque la Pao_2 depende de varios factores, además de la ventilación alveolar, la $Paco_2$ arterial depende exclusivamente de la ventilación alveolar y de la producción de CO_2. Existe una relación inversa entre la ventilación alveolar y la $Paco_2$.

Transporte de bicarbonato y CO_2

El CO_2 de la sangre se transporta en los hematíes principalmente en forma de bicarbonato (HCO_3^-), pero también en forma de CO_2 disuelto y como complejos de proteínas carbamino (es decir, el CO_2 se liga a las proteínas plasmáticas y la Hb) (fig. 23-8). Cuando el CO_2 difunde a través de los tejidos y penetra en el plasma se disuelve con rapidez. La reacción entre el CO_2 y el H_2O para generar ácido carbónico (H_2CO_3) es la principal vía de generación de HCO_3^- en los hematíes (ecuación 23-4).

● Ecuación 23-4

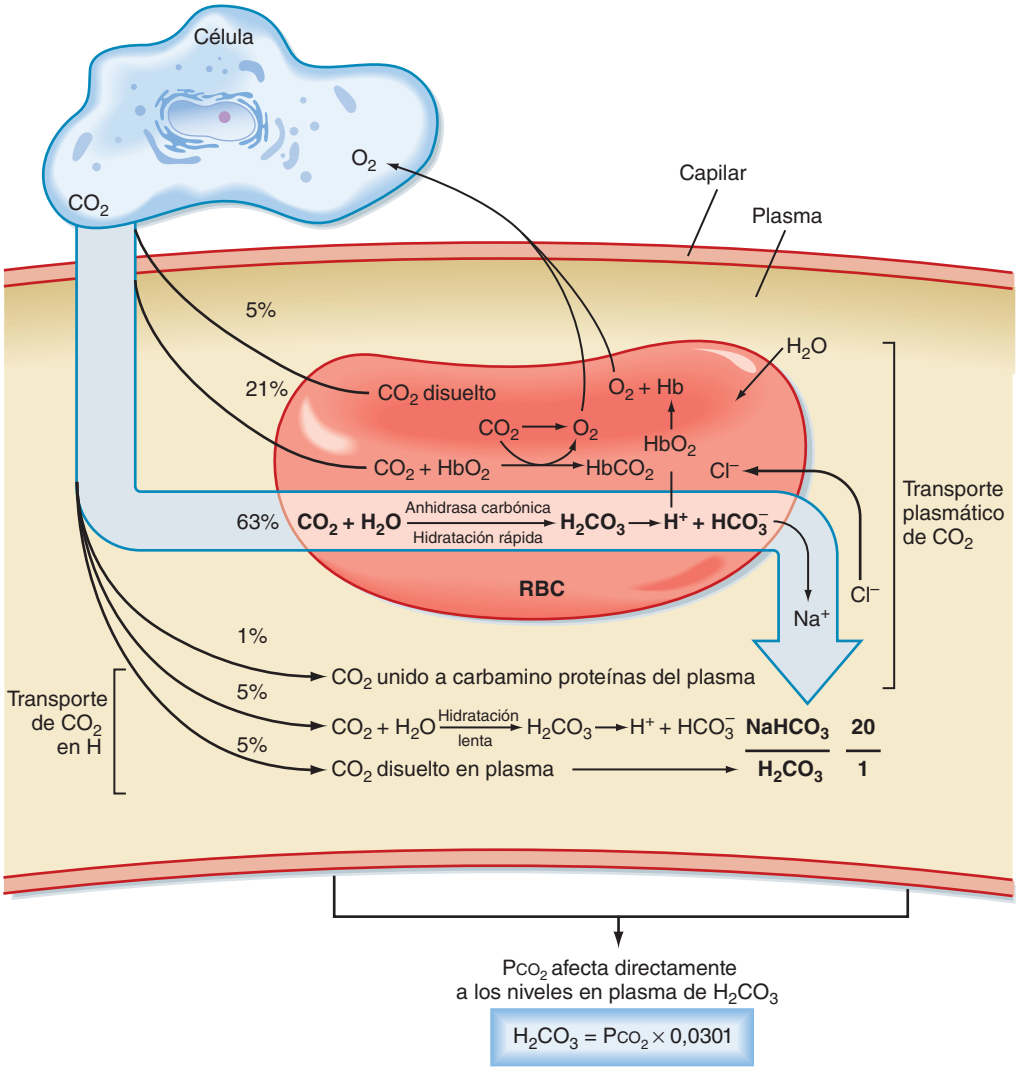
$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Esta reacción suele producirse de forma bastante lenta; sin embargo, dentro de los hematíes es catalizada por la enzima **anhidrasa carbónica**. El HCO_3^- se difunde de los hematíes en intercambio con el cloro, mediante el **desplazamiento de cloro**, lo que ayuda a la célula a mantener el equilibrio osmótico.

La reacción química que se acaba de describir y se muestra en la figura 23-8 es reversible, y puede desplazarse hacia la derecha para generar más HCO_3^- como respuesta a la entrada de más CO_2 en la sangre desde los tejidos, pero también puede desplazarse hacia la izquierda cuando se espira CO_2 en los pulmonares, lo que reduce el HCO_3^-. Los hidrogeniones libres son rápidamente tamponados dentro de los hematíes mediante la unión a la Hb. El taponamiento de los hidrogeniones resulta esencial para mantener esta reacción en el sentido de síntesis de HCO_3; una elevada concentración de hidrogeniones libres (pH bajo) desplaza esta reacción hacia la izquierda.

REGULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE HIDROGENIONES Y DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

La concentración de hidrogeniones (pH) tiene un efecto muy importante sobre todos los procesos metabólicos



● Figura 23-8. Mecanismos de transporte del CO_2 en la sangre. El principal mecanismo mediante el cual se transporta CO_2 de los tejidos a los pulmonares es en forma de HCO_3^-. H: hematíe.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

intracelulares, y la regulación del pH resulta fundamental para la homeostasia normal. En clínica, el pH de la sangre se determina para valorar la concentración de hidrogeniones, y sus valores normales en adultos oscilan entre 7,35 y 7,45. Se mantienen por los sistemas de taponamiento pulmonares, renales y químicos (v. capítulo 36). En el aparato respiratorio, la conversión del CO_2 a HCO_3^-, según se indica más adelante, es un mecanismo fundamental para tamponar y regular la concentración de hidrogeniones (pH):

● **Ecuación 23-5**

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$
$$\updownarrow$$
$$H^+ + Hb \leftrightarrow H \times Hb$$

Conforme se modifica la $Paco_2$, también lo hace el HCO_3^- y el H_2CO_3, además de la $Paco_2$.

La ecuación de **Henderson-Hasselbalch** se emplea para calcular cómo influyen sobre el pH los cambios de CO_2 y HCO_3^-.

● **Ecuación 23-6**

$$pH = pK' + \frac{\log[HCO_3^-]}{\alpha P_{co_2}}$$

o

● **Ecuación 23-7**

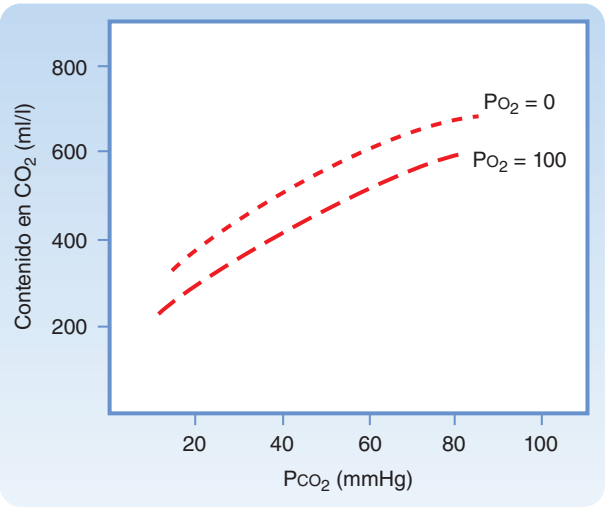
$$pH = 6,1 + \frac{\log[HCO_3^-]}{0,03P_{co_2}}$$

En estas ecuaciones la cantidad de CO_2 se determina a partir de la presión parcial de CO_2 (Pco_2) y su solubilidad (α) en solución. Para un plasma a 37 °C, el valor de α es 0,03. Por tanto, el pK' es el logaritmo negativo de la constante de disociación global para la reacción, y su valor para el plasma a 37 °C es de 6,1.

La hiperventilación aguda secundaria al ejercicio o a la ansiedad reduce la Pco_2 y, de este modo, incrementa el pH (alcalosis respiratoria). Por el contrario, si se produce un aumento de la Pco_2 por hipoventilación secundaria a una sobredosis de un fármaco con acción depresora de la respiración, el pH se reducirá (acidosis respiratoria). Los desequilibrios acidobásicos se deben también a trastornos metabólicos, como la acidosis metabólica (p. ej., acidosis láctica, cetoacidosis, fracaso renal; v. capítulo 36) y la alcalosis metabólica (p. ej., hipopotasemia, hipocloremia, vómitos, dosis altas de esteroides; v. capítulo 36).

LA CURVA DE DISOCIACIÓN DEL CO_2

A diferencia de lo que sucede con el O_2, la curva de disociación para el CO_2 en la sangre es lineal y se relaciona de forma directa con la Pco_2 (fig. 23-9). El grado de saturación de la Hb con O_2 influye de forma muy importante sobre la curva de disociación del CO_2. Aunque el O_2 y el CO_2 se unen a la Hb en sitios distintos, la Hb desoxigenada muestra una mayor afinidad por el CO_2 que la Hb oxigenada. Por tanto, la Hb desoxigenada (sangre venosa) se une de forma libre al CO_2 y lo transporta más que la sangre arterial oxigenada. La Hb desoxigenada forma con mayor facilidad compuestos carbamino, y también se liga con mayor facilidad a hidrogeniones libres liberados durante la formación del HCO_3^-. El efecto de los cambios de la saturación de la oxihemoglobina sobre la relación entre el contenido de CO_2 y la Pco_2 se denomina **efecto Haldane** y se invierte en los pulmones en los que se transporta O_2 desde los alvéolos a los hematíes. Este efecto se ilustra por el desplazamiento de la curva de disociación de CO_2 hacia la izquierda en la sangre venosa en comparación con la sangre arterial.



● **Figura 23-9.** Curvas de equilibrio de CO_2 en la sangre (arterial y venosa). La sangre venosa puede transportar más CO_2 que la arterial para un valor de Pco_2 determinado. Cuando se comparan con la curva de equilibrio de HbO_2, las curvas de CO_2 son básicamente líneas rectas entre una Pco_2 de 20 y 80 mmHg.

■ CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. La difusión y el transporte de O_2 y CO_2 están determinados por las leyes básicas de la difusión de los gases, y dependen de los gradientes de presión diferencial.
2. Los gases (óxido nitroso, éter, helio) que tienen una rápida velocidad de equilibrado entre el aire y la sangre están limitados por la perfusión. Los gases (CO) que tienen una velocidad de equilibrado lenta se limitan por la difusión. En condiciones normales, el transporte de O_2 se limita por la perfusión, aunque en algunas situaciones puede estar limitado por la difusión.
3. D_{LCO} es una medida clásica de la capacidad de difusión de la membrana alvéolo-capilar. Es útil para el diagnóstico de las neumopatías restrictivas, como la fibrosis intersticial pulmonar, y para distinguir entre la bronquitis crónica y el enfisema.
4. El principal mecanismo de transporte del oxígeno en la sangre es dentro de los hematíes unido a la Hb y, en el caso del CO_2, dentro de los hematíes en forma de HCO_3^-.
5. La hipoxia tisular se produce cuando la cantidad de oxígeno que llega al tejido es insuficiente para poder cubrir los niveles normales de metabolismo aerobio.

http://booksmedicos.org

6. La reacción reversible de unión entre el CO_2 y el H_2O para formar H_2CO_3 con la consiguiente disociación en HCO_3^- y H^+ viene catalizada por la enzima anhidrasa carbónica dentro de los hematíes, y es la vía principal de generación de HCO_3^-.
7. La curva de disociación del CO_2 en la sangre es lineal, y se relaciona de forma directa con la P_{CO_2}. La P_{CO_2} depende exclusivamente de la ventilación alveolar y la producción de CO_2.
8. La curva de disociación de O_2 tiene forma de S. En la superficie de la meseta (por encima de 60 mmHg) los aumentos o reducciones de la P_{O_2} tendrán un efecto mínimo sobre la saturación de Hb entre 100 y 60 mmHg. Esto garantiza una saturación adecuada de Hb a lo largo de una amplia gama de valores de P_{O_2}.
9. La vía de CO_2 a HCO_3^- desempeña un papel esencial en la regulación de los hidrogeniones y el mantenimiento del equilibrio acidobásico corporal.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 24

Control de la respiración

Aunque respiramos sin pensarlo, podemos modificar el patrón respiratorio a demanda e incluso aguantar la respiración. El control de la ventilación, que se expone en este capítulo, incluye la generación y regulación de las respiraciones rítmicas en el centro respiratorio y su modificación por la información originada en los centros cerebrales superiores y los receptores sistémicos. El objetivo de la respiración, desde una perspectiva mecánica, es reducir el trabajo y, desde la perspectiva fisiológica, mantener los gases de la sangre y, en particular, regular la P_{CO_2} arterial. Otro objetivo de la respiración es mantener el equilibrio acidobásico cerebral mediante la regulación de la P_{CO_2} arterial. La respiración automática empieza desde el nacimiento. Dentro del útero es la placenta, en lugar del pulmón, el órgano de intercambio respiratorio para el feto. Sus microvellosidades se interdigitan con la circulación uterina materna, y el transporte de oxígeno y la eliminación de CO_2 del feto se producen mediante difusión pasiva a través de la circulación materna.

CONTROL VENTILATORIO: INTRODUCCIÓN

El control ventilatorio se realiza en cuatro sitios principales: *a*) el **centro de control respiratorio**; *b*) los **quimiorreceptores centrales**; *c*) los **quimiorreceptores periféricos**, y *d*) los **mecanorreceptores pulmonares/nervios sensitivos**. El centro del control respiratorio se localiza en el bulbo raquídeo del tronco encefálico y está constituido por múltiples núcleos que generan y modifican el ritmo ventilatorio básico. El centro está constituido por dos partes fundamentales: *a*) el generador del patrón ventilatorio, que ajusta el patrón de ritmo, y *b*) el integrador, que controla la generación de este patrón, procesa la información de los centros cerebrales superiores y los quimiorreceptores, y controla la velocidad y la amplitud del patrón de la ventilación. Los estímulos que se dirigen al integrador se originan en los centros cerebrales superiores, incluidos la corteza cerebral, el hipotálamo, la amígdala, el sistema límbico y el cerebelo.

Los quimiorreceptores centrales se localizan en el SNC, justo por debajo de la superficie ventrolateral del bulbo. Estos quimiorreceptores centrales detectan los cambios en la P_{CO_2} y el pH del líquido intersticial del tronco y modulan la ventilación. Los quimiorreceptores periféricos se encuentran en células especializadas del cayado aórtico (**cuerpos aórticos**) y en la bifurcación de las arterias carótidas interna y externa (**cuerpos carotídeos**) en el cuello. Estos quimiorreceptores periféricos perciben la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH de la sangre arterial y aportan información a los núcleos integradores del bulbo a través de los nervios vagos y de los nervios del seno carotídeo, que son ramas de los nervios glosofaríngeos. La estimulación de los mecanorreceptores pulmonares y los nervios sensitivos como respuesta a la insuflación pulmonar o la estimulación por irritantes o la liberación de mediadores locales en las vías aéreas, modifica el patrón ventilatorio.

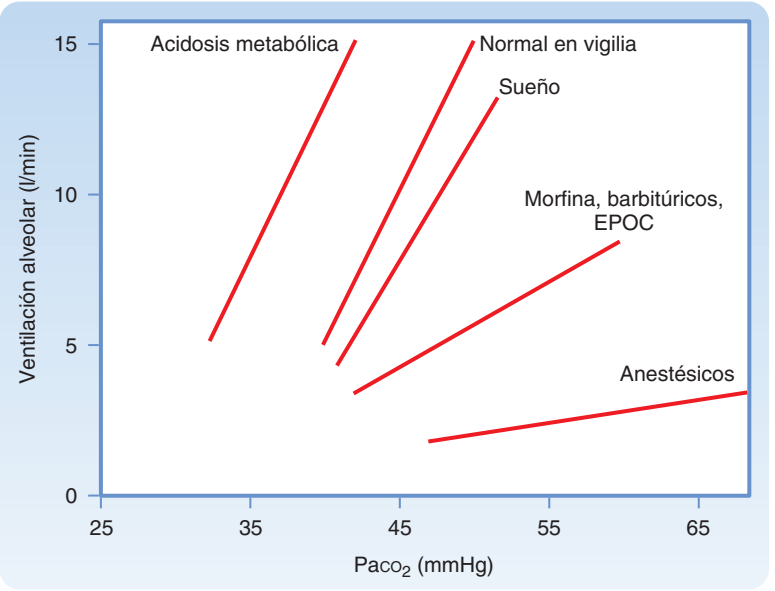
Los estímulos colectivos del centro de control respiratorio hacia las motoneuronas localizadas en el asta anterior de la columna medular controlan los músculos de la respiración, y esta información determina el patrón de respiración automático. Las motoneuronas localizadas en la región cervical de la médula espinal controlan la actividad del diafragma a través de los **nervios frénicos**, mientras que otras motoneuronas localizadas en la región torácica vertebral controlan los músculos intercostales y respiratorios accesorios.

A diferencia de la respiración automática, la respiración voluntaria evita el centro de control respiratorio bulbar. La actividad neural que controla la respiración voluntaria se origina en la corteza motora, y sus señales pasan de forma directa a las motoneuronas de la médula a través de las **vías corticoespinales**. Las motoneuronas de los músculos respiratorios son el sitio final de integración entre los sistemas de control voluntario (tracto corticoespinal) y automático (tractos ventrolaterales) de la ventilación. El control voluntario de estos músculos compite con las influencias automáticas a nivel de las motoneuronas medulares, y esta competición se pone de manifiesto cuando se mantiene la respiración. Cuando se empieza esta maniobra, el control voluntario domina las motoneuronas vertebrales. Sin embargo, si se sigue manteniendo la respiración, al final el control ventilatorio automático supera el esfuerzo voluntario y limita la duración de esta pausa de la respiración. Las motoneuronas también inervan los músculos de la vía aérea superior. Estas neuronas se localizan dentro del bulbo raquídeo, cerca del centro de control respiratorio. Inervan los músculos de las vías aéreas superiores a través de los pares craneales. Cuando se activan, dilatan la faringe y las vías aéreas de mayor calibre al comienzo de la inspiración.

RESPUESTA AL CO_2

La ventilación está regulada por la P_{CO_2}, la P_{O_2} y el pH de la sangre arterial. La P_{CO_2} arterial es el factor regulador más importante. La velocidad y la profundidad de la respiración se controlan de forma que la P_{aCO_2} se mantenga cerca de 40 mmHg. En un individuo sano despierto, se observa un incremento lineal de la ventilación cuando la P_{CO_2} se aproxima y supera los 40 mmHg (fig. 24-1). Los cambios de la P_{aCO_2} son percibidos por los quimiorreceptores centrales y periféricos, que transmiten esta in-

http://booksmedicos.org



● Figura 24-1. Relación entre $Paco_2$ y la ventilación alveolar en los estados de vigilia normales, durante el sueño, tras la ingesta de narcóticos y en la anestesia profunda y en la acidosis metabólica. Se modifican la pendiente de la respuesta (sensibilidad) y la posición de las curvas de respuesta (umbral, punto en el que la curva se cruza con el eje de las x), lo que indica diferencias en la respuesta ventilatoria y los umbrales de respuesta.

formación a los centros respiratorios bulbares. El centro de control respiratorio regula a su vez la ventilación minuto, lo que le permite mantener la Pco_2 arterial dentro de los valores normales. Cuando la PAo_2 es normal, la ventilación aumenta aproximadamente 3 l/min por cada mililitro que aumenta la $Paco_2$. La respuesta ante el aumento de $Paco_2$ se incrementa todavía más en presencia de una Pao_2 baja (fig. 24-2). Cuando la Pao_2 es baja, la ventilación es mayor para cualquier valor de $Paco_2$ determinado y el incremento de la ventilación para un aumento determinado de este valor de $Paco_2$ será también mayor (la pendiente es más pronunciada).

La pendiente de la respuesta ventilación minuto en función del CO_2 inspirado se denomina respuesta ventilatoria al CO_2 y es una prueba de sensibilidad frente al CO_2. Es importante destacar que esta relación se amplifica relativamente en presencia de un valor bajo de O_2 (figura 24-2, *B*). Esta respuesta potenciada frente a los valores de O_2 bajos se observa porque existen distintos mecanismos que permiten percibir la Po_2 y la Pco_2 en los quimiorreceptores periféricos. Por tanto, la existencia de hipercapnia y de hipoxia (cuando ambos cambios existen, suele hablarse de asfixia) tiene un efecto aditivo sobre los estímulos de los quimiorreceptores y la consiguiente estimulación de la ventilación.

El impulso ventilatorio o respuesta a los cambios de Pco_2 se puede reducir mediante la hiperventilación y también con fármacos, como morfina, barbitúricos y anestésicos, que deprimen el centro respiratorio y reducen la respuesta ventilatoria frente a CO_2 y O_2 (v. fig. 24-1). En estos casos, el estímulo resulta inadecuado para estimular las motoneuronas que inervan los músculos respiratorios. También se deprime durante el sueño.

Además, la respuesta ventilatoria ante los cambios de Pco_2 se reduce si aumenta el trabajo respiratorio, lo que se puede observar en individuos con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (v. fig. 24-1). Este efecto se produce principalmente porque el aporte neural del centro respiratorio es menos eficaz para fomentar la ventilación, como consecuencia de la limitación mecánica de la misma.

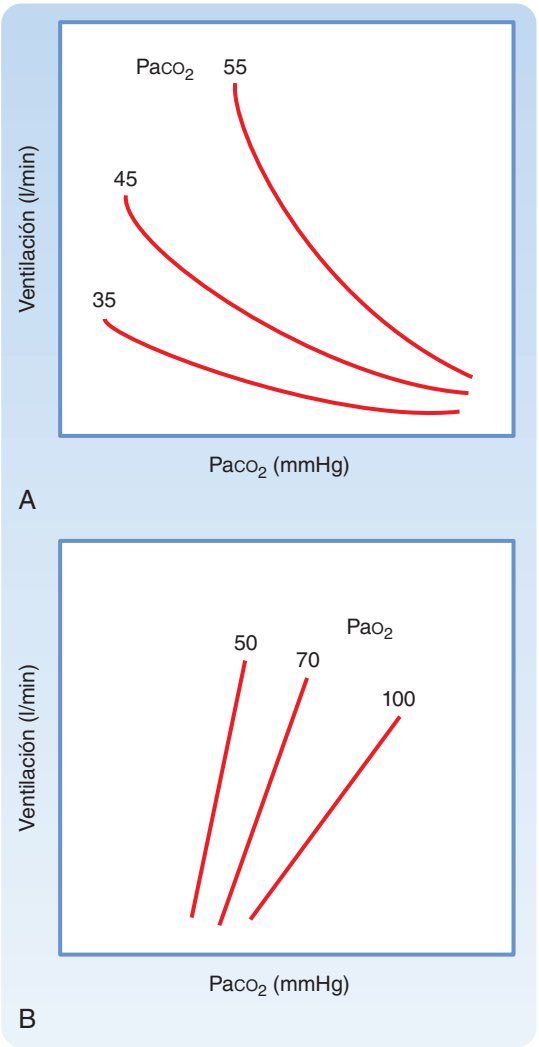
CONTROL DE LA VENTILACIÓN: LOS DETALLES

El centro de control respiratorio

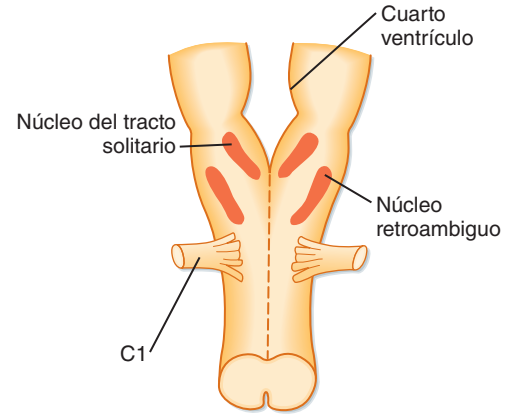
Cuando se realiza un corte experimental del encéfalo entre el bulbo raquídeo y la protuberancia, la respiración periódica se mantiene, lo que demuestra que existe una ritmicidad inherente de la respiración que se origina en el bulbo. Aunque no se ha demostrado que un grupo determinado de neuronas bulbares se comporte como el «marcapasos» respiratorio, dos núcleos bulbares distintos participan en la generación del patrón respiratorio (fig. 24-3). Uno de ellos es el **grupo respiratorio dorsal** (GRD), que está constituido por las células del **núcleo del tracto solitario** localizadas en la región dorsomedial del bulbo. Las células del GRD reciben estímulos aferentes de los pares craneales IX y X, que se originan en la vía aérea y el pulmón. y se cree que constituyen la primera estación de procesamiento intracraneal para los estímulos aferentes. El segundo grupo de células bulbares es el **grupo respiratorio ventral** (GRV), que se localiza en la región ventrolateral bulbar. Este GRV está constituido por tres grupos celulares: el **núcleo rostral retrofacial**, el **núcleo caudal retroambiguo** y el **núcleo paraambiguo**. El GRV contiene neuronas inspiratorias y espiratorias. Los núcleos retrofacial y las células de localización caudal del núcleo retroambiguo están activos durante la espiración, mientras que las células de localización caudal del núcleo retroambiguo lo están durante la inspiración. En el núcleo paraambiguo existen neuronas inspiratorias y espiratorias, que viajan con el nervio vago hacia los músculos laríngeos y faríngeos. Las señales generadas en las células de estas regiones excitan a algunas células e inhiben a otras.

A nivel del centro de control respiratorio, la inspiración y la espiración comprenden tres fases: una inspiratoria y dos espiratorias (fig. 24-4). La inspiración se inicia con un aumento brusco de las descargas de las células del núcleo del tracto solitario, el núcleo retroambiguo y el núcleo paraambiguo, que se siguen de un aumento progresivo a modo de rampa de la frecuencia de disparos durante la

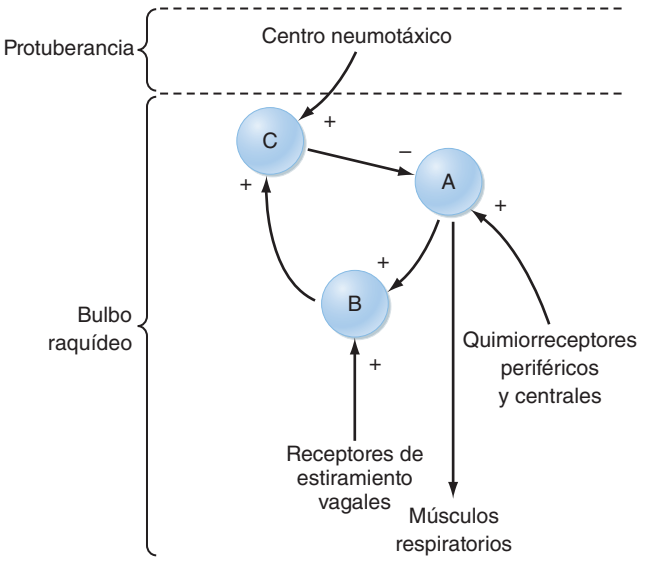
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 24-2. Los efectos de la hipoxia (**A**) y la hipercapnia (**B**) sobre la ventilación varían igual que la presión parcial de los otros gases respiratorios. **A**, Para un valor de $Paco_2$ determinado, la ventilación aumenta cada vez más al reducirse la Pao_2. Cuando la $Paco_2$ se reduce (situación normal) durante la hipoxia, se produce poca estimulación de la respiración hasta que el valor de Po_2 es inferior a 60 mmHg. La respuesta hipóxica está mediada por los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo. **B**, La sensibilidad de la respuesta ventilatoria a CO_2 aumenta por la hipoxia.



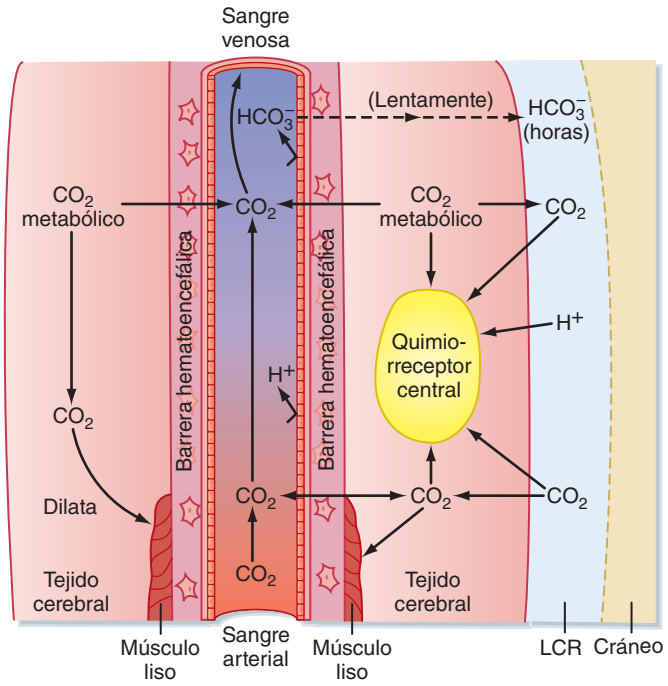
● Figura 24-3. El centro de control respiratorio se localiza en el bulbo raquídeo (la parte más primitiva del encéfalo). Las neuronas se localizan principalmente en dos regiones, denominadas núcleo del tracto solitario y núcleo retroambiguo.



● Figura 24-4. Diagrama de cables básico del centro de control de la ventilación en el tronco del encéfalo. Los signos de las principales señales de salida (*flechas*) de los agregados de neuronas indican si este estímulo es excitador (+) o inhibidor (–). El agregado A emite estímulos inspiratorios tónicos hacia los músculos de la respiración. El agregado B es estimulado por el A, y emite estímulos adicionales para los músculos respiratorios, y el agregado B estimula a su vez al agregado C. Otros centros encefálicos interaccionan con el agregado C (cambio del punto de corte inspiratorio), que emite impulsos inhibidores para el agregado A. La información aferente de los distintos sensores (retroalimentación) actúa en distintos lugares: los quimiorreceptores actúan sobre el agregado A, y las fibras sensitivas intrapulmonares lo hacen a través del nervio vago sobre el agregado B. Un centro neumotáxico de la parte anterior de la protuberancia recibe estímulos de la corteza cerebral y modula el agregado C.

inspiración. Este mecanismo permite la contracción progresiva de los músculos respiratorios durante la respiración automática. Al final de la inspiración, un fenómeno de «apagado» determina una marcada reducción de la frecuencia de disparos en las neuronas y, en este momento, se inicia la espiración. A principio de la espiración (fase I de la espiración), se produce un incremento paradójico de la frecuencia de disparo de las neuronas inspiratorias que retrasa la fase espiratoria mediante el aumento del tono de los músculos inspiratorios y de la frecuencia de descargas de las neuronas espiratorias. Esta frecuencia de disparo de las neuronas inspiratorias se reduce e interrumpe durante la fase II de la espiración. Aunque muchas neuronas distintas de los GRD y GRV participan en la ventilación, cada tipo celular parece ejercer una función específica. Por ejemplo, el **reflejo de Hering-Breuer** es un reflejo inhibidor de la inspiración que se origina en los receptores de estiramiento aferentes localizados en los músculos lisos de las vías aéreas. El aumento de la insuflación pulmonar estimula estos receptores de estiramiento, y esto permite la espiración inicial mediante la estimulación de las neuronas asociadas a la fase de «apagado» del

http://booksmedicos.org



● **Figura 24-5.** El CO_2 y la barrera hematoencefálica. El CO_2 arterial atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza rápidamente el equilibrio con el CO_2 del LCR. Los iones H^+ y HCO_3^- atraviesan la barrera de forma más lenta. El CO_2 arterial se combina con el CO_2 metabólico para dilatar el músculo liso. Si se compara con la sangre arterial, el pH del LCR es bajo, y la P_{CO_2} es más alta, con escaso taponamiento por las proteínas.

control de los músculos inspiratorios. Por tanto, la respiración rítmica depende de los estímulos inspiratorios continuos (tónicos) generados en el GRD y de los estímulos espiratorios intermitentes (fásicos) generados en el cerebro, el tálamo, los pares craneales y las vías sensitivas ascendentes de la médula espinal.

Quimiorreceptores centrales

Un quimiorreceptor es un receptor que responde a un cambio en la composición química de la sangre o de otros líquidos que los rodean. Los quimiorreceptores centrales son células especializadas de la superficie ventrolateral del bulbo. Estos quimiorreceptores son sensibles al pH del líquido extracelular que los rodea. Dado que este líquido extracelular está en contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR), los cambios en el pH del LCR afectan a la ventilación mediante su acción sobre estos quimiorreceptores.

El LCR es un ultrafiltrado de plasma que se secreta de forma continua por el **plexo coroideo** y se reabsorbe en las vellosidades aracnoideas. Como se encuentra en contacto con el líquido extracelular del encéfalo, la composición del LCR viene condicionada por la actividad metabólica de las células del área circundante y la composición de la sangre. Aunque el LCR se origina en el plasma, su composición no es la misma, porque existe una **barrera hematoencefálica** entre los dos lugares (fig. 24-5). La barrera hematoencefálica está compuesta por células endoteliales, músculo liso y las **membranas piamadre** y **aracnoides**, y regula el desplazamiento de los iones entre la sangre y el LCR. Además, el plexo coroideo determina la composición iónica del LCR mediante la entrada y salida de iones en el LCR. La barrera hematoencefálica es relativamente impermeable frente a los iones H^+ y HCO_3^-, pero muestra una importante permeabilidad al CO_2. Por ello, la P_{CO_2} en el LCR se comporta de forma paralela a la tensión arterial de P_{CO_2}. El CO_2 se produce también en las células cerebrales como consecuencia de su metabolismo. Por tanto, la P_{CO_2} del LCR suele ser unos pocos mmHg superior a la que se observa en la sangre arterial, de forma que el pH es ligeramente más ácido (7,33) que el plasmático (tabla 24-1).

Los cambios de la P_{CO_2} arterial modifican el pH y, de este modo, activan los mecanismos homeostáticos que normalizan de nuevo el pH. La barrera hematoencefálica regula el pH del LCR ajustando la composición iónica y la $[HCO_3^-]$ en el LCR. Sin embargo, los cambios de la $[HCO_3^-]$ se producen de forma lenta, en varias horas, a diferencia de los cambios de la P_{CO_2}, que se observan en minutos. Por tanto, la compensación de estos cambios de pH del LCR tarda horas en desarrollarse por completo.

Quimiorreceptores periféricos

Los **cuerpos carotídeos** y **aórticos** son quimiorreceptores periféricos que responden a los cambios de la P_{O_2} arterial (no al contenido de O_2), la P_{CO_2} y el pH, y transmiten información aferente al centro de control respiratorio central. Los quimiorreceptores periféricos son los únicos quimiorreceptores que responden a los cambios de la P_{O_2}. Los

● **Tabla 24-1.**
Valores normales de la composición del líquido cefalorraquídeo y la sangre arterial

	LCR	Arterial
pH	7,33	7,40
P_{CO_2} (mmHg)	44	40
HCO_3^- (mEq/l)	22	24

A NIVEL CELULAR

La **ecuación de Henderson-Hasselbalch** relaciona el pH del LCR con la $[HCO_3^-]$:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{\alpha \cdot P_{CO_2}}$$

donde α es el coeficiente de solubilidad (0,03 mmol/l por mmHg) y pK es el logaritmo negativo de la constante de disociación del ácido carbónico (6,1). La ecuación de Henderson-Hasselbalch demuestra que un aumento de la P_{CO_2} del LCR reducirá el pH del LCR para cualquier valor de $[HCO_3^-]$ determinado. La reducción del pH estimulará los quimiorreceptores centrales, aumentando así la ventilación. Por tanto, el CO_2 de la sangre regula la ventilación gracias a su efecto sobre el pH del LCR. La consiguiente hiperventilación reduce la P_{CO_2} de la sangre y también el pH, de forma que el pH del LCR se tiende a normalizar. Además, el aumento de la P_{CO_2} arterial determina la vasodilatación cerebral, lo que permite la difusión de CO_2 hacia el LCR. Por el contrario, un aumento de la $[HCO_3^-]$ en el LCR aumentará el pH del mismo para cualquier valor de P_{CO_2} determinado.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

quimiorreceptores periféricos también son responsables del 40%, aproximadamente, de la respuesta ventilatoria frente al CO_2. Estos quimiorreceptores son estructuras pequeñas y ricamente vascularizadas. Están constituidos por células de tipo I (**glomus**) que son ricas en mitocondrias y retículo endoplásmico, y también tienen varios tipos de gránulos citoplasmáticos (vesículas sinápticas), que contienen diversos neurotransmisores, como la dopamina, la acetilcolina, la noradrenalina y los neuropéptidos. Las fibras nerviosas aferentes establecen sinapsis con las células de tipo I y transmiten la información al tronco del encéfalo a través del nervio del seno carotídeo (cuerpo carotídeo) y el nervio vago (cuerpo aórtico). Las células de tipo I son las principales responsables de percibir la P_{O_2}, P_{CO_2} y el pH. En respuesta a una reducción incluso pequeña de la P_{O_2} arterial, se produce un incremento de la descarga de los quimiorreceptores, que fomenta la respiración. La respuesta es enérgica cuando la P_{O_2} arterial se

APLICACIÓN CLÍNICA

Imagínese volar de Nueva York a Denver. La presión barométrica en Nueva York es de unos 760 mmHg, mientras que en las montañas que rodean Denver, Colorado, es de unos 600 mmHg. A nivel del mar, la P_{O_2} de la sangre arterial es de unos 95 mmHg (usando la ecuación de aire alveolar [v. capítulo 22], $P_{AO_2} = [(760 - 47) \times 0{,}21 - [40/0{,}8]$ = 100 mmHg. Si la diferencia alveoloarterial de P_{O_2} [AaD_{O_2}] es de 5 mmHg, Pa_{O_2} = 100 – 5 = 95 mmHg). En el LCR, el pH sería aproximadamente de 7,33, la P_{CO_2} de unos 44 mmHg (P_{CO_2} arterial + CO_2 producido por el metabolismo de las células cerebrales) y HCO_3^- sería de unos 22 mEq/l.

Se produce una brusca reducción de la P_{IO_2} cuando se llega a las montañas ($P_{IO_2} = [600 - 47] \times 0{,}21 = 116$ mmHg), y se reducirá el O_2 alveolar y arterial ($P_{AO_2} = 116 - [40/0{,}8]$ = 66 mmHg; Pa_{O_2} = 61 mmHg, asumiendo que no se hayan producido cambios en la AaD_{O_2}). Esta reducción del O_2 arterial estimula los quimiorreceptores periféricos y aumenta así la ventilación. El aumento de la ventilación reduce la P_{CO_2} arterial e incrementa el pH arterial. La consecuencia de este aumento de la ventilación es que se reduce al mínimo la hipoxemia al aumentar la P_{AO_2} (supongamos, por ejemplo, que la P_{ACO_2} disminuye hasta 30 mmHg. En este caso, $P_{AO_2} = [(600 - 47) \times 0{,}21] - [30/0{,}8] = 78$ mmHg, un incremento de 12 mmHg en la P_{AO_2}).

La reducción de la P_{CO_2} arterial reduce también la P_{CO_2} del LCR. Dado que no ocurren cambios en la [HCO_3^-], se producirá un aumento del pH del LCR. Este aumento del pH reduce la velocidad de descarga de los quimiorreceptores centrales y reduce su contribución al estímulo ventilatorio. En las 12-36 horas siguientes, la [HCO_3^-] disminuye en el LCR, porque las proteínas transportadoras acidobásicas de la barrera hematoencefálica reducen la [HCO_3^-]. En consecuencia, el pH del LCR tiende a normalizarse. La descarga de los quimiorreceptores centrales aumenta, y la ventilación minuto aumenta todavía más. A medida que disminuye la [HCO_3^-] en el LCR, los riñones van excretando de forma gradual HCO_3^- del plasma, lo que permite una normalización gradual del pH arterial. La estimulación de los quimiorreceptores periféricos aumenta todavía más al normalizarse el pH arterial (los quimiorreceptores periféricos se inhiben por el aumento del pH arterial). Por último, a las 36 horas de llegar a una región de gran altitud se produce un aumento importante de la ventilación minuto. Esta respuesta retrasada es mayor que el efecto inmediato de la hipoxemia sobre la ventilación, y este aumento de la ventilación se debe tanto a la estimulación de los quimiorreceptores centrales como de los periféricos. Por tanto, al final del fin de semana el pH del LCR y el arterial serían casi normales, la ventilación minuto estaría aumentada, la P_{O_2} arterial estaría reducida y la P_{CO_2} arterial, también.

En este momento, supongamos que regresa a casa. Cuando aterriza en Nueva York, la P_{O_2} inspirada se normaliza y el estímulo hipóxico para la ventilación desaparece. La P_{O_2} arterial se normaliza y se reduce la estimulación de los quimiorreceptores periféricos ante la ventilación, lo que tiende a normalizar la [CO_2], aumentándola y, a su vez, determina un aumento de la [CO_2] en el LCR. Este incremento se asocia con una reducción del pH del LCR, debido a la reducción de la [CO_2] del LCR y al aumento de la ventilación. Durante las 12-36 horas siguientes, los transportadores acidobásicos de la barrera hematoencefálica introducen HCO_3^- en el LCR, y el pH del mismo se va normalizando de forma gradual. Del mismo modo, el pH de la sangre disminuye al aumentar la P_{CO_2} arterial por reducirse la [HCO_3^-] arterial. Esto estimula los quimiorreceptores periféricos, y la ventilación minuto sigue aumentada. Durante las 12-36 horas siguientes el riñón aumenta la [HCO_3^-] en la sangre (v. capítulo 36), el pH arterial se normaliza y la ventilación minuto también.

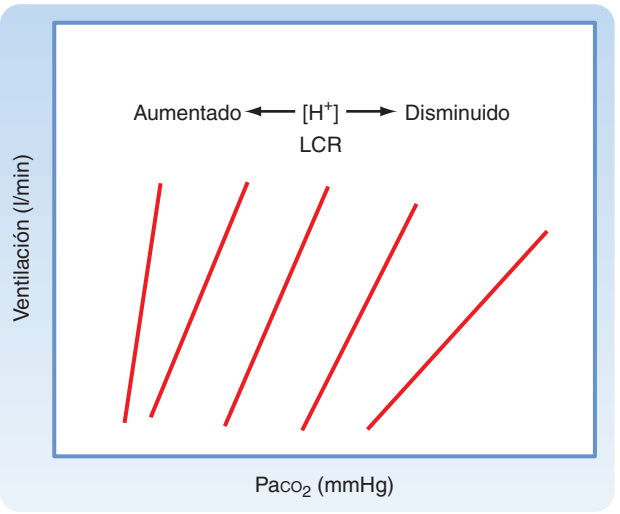


Figura 24-6. La respuesta ventilatoria ante la P_{CO_2} resulta afectada por la [H^+] en el LCR y el líquido intersticial del tronco encefálico. Durante la acidosis metabólica crónica (cetoacidosis diabética), aumenta la [H^+] en el LCR, y la respuesta ventilatoria ante la P_{CO_2} inspirada también lo hace (pendiente más pronunciada). Por el contrario, durante la alcalosis metabólica crónica (un cuadro relativamente infrecuente), la [H^+] en el LCR se reduce, y la respuesta ventilatoria ante la P_{CO_2} inspirada disminuye (pendiente reducida). Las posiciones de las líneas de respuesta también están desplazadas, lo que indica que los umbrales están modificados.

http://booksmedicos.org

Tabla 24-2. Reflejos y nervios sensitivos en la vía respiratoria

Reflejo	Estímulos	Localización de órganos terminales	Tipo de receptor
Reflejo de insuflación de Hering-Breuer Reflejo de desinflado de Hering-Breuer Broncodilatación Taquicardia Hiperpnea	Insuflación pulmonar	Células musculares lisas de las vías aéreas	Receptor mielinizado, vagal, de adaptación lenta
Tos Secreción de moco Broncoconstricción Reflejo de desinflado de Hering-Breuer	Hiperinsuflación pulmonar Agentes exógenos y endógenos Histamina Prostaglandinas	Entre las células epiteliales de las vías aéreas	Receptores mielinizados, vagales, de adaptación rápida (receptores deirritación)
Apnea seguida de taquipnea Broncoconstricción Bradicardia Hipotensión Secreción de moco	Hiperinsuflación extensa Agentes exógenos y endógenos Capsaicina Fenildiguanida Histamina Bradicinina Serotonina Prostaglandinas	Espacio intersticial pulmonar Cerca de la circulación pulmonar Cerca de la circulación bronquial	Fibras nerviosas C amielínicas vagales (receptores J)

reduce por debajo de 75 mmHg. Por tanto, la ventilación se regula por cambios del pH arterial y del LCR a través de sus efectos sobre los quimiorreceptores centrales y periféricos (fig. 24-6).

Mecanorreceptores pulmonares

Reflejos de la pared torácica y los pulmonares

Varios reflejos originados en la pared torácica y los pulmonares influyen sobre la ventilación y los patrones ventilatorios (tabla 24-2). El **reflejo inhibidor de la inspiración de Hering-Breuer** se estimula ante aumentos del volumen pulmonar, sobre todo de los asociados con el aumento tanto de la frecuencia ventilatoria como del volumen corriente. Este reflejo de estiramiento viene mediado por fibras vagales y, cuando se estimula, determina el cese de la inspiración por estimulación de las neuronas bulbares responsables del apagado. Este reflejo está inactivo durante la respiración tranquila, y parece más importante en los recién nacidos. La estimulación de los receptores nasales o faciales con agua fría pone en marcha el **reflejo de inmersión**. Cuando este reflejo se activa, se observa una **apnea** o cese de la respiración, con bradicardia. Este reflejo protege a los individuos de aspirar el agua en las primeras fases del ahogamiento. La activación de los receptores nasales es responsable del reflejo de estornudo.

Los **reflejos de estornudo** o **aspiración** pueden inducirse estimulando los receptores mecánicos de la nasofaringe y la faringe. Se produce un esfuerzo inspiratorio intenso de corta duración, que lleva el material de la nasofaringe a la faringe, desde la cual se puede deglutir o expectorar. Los receptores mecánicos responsables del reflejo del estornudo también son importantes para la deglución, porque inhiben la respiración y permiten el cierre de la laringe. Sólo los lactantes recién nacidos son capaces de respirar y deglutir de forma simultánea, lo que les permite una ingesta rápida de los alimentos.

La laringe contiene receptores superficiales y profundos. La activación de los receptores superficiales determina apnea, tos y movimientos espiratorios orientados a proteger la vía respiratoria baja de la aspiración de cuerpos extraños. Los receptores profundos se localizan en los músculos esqueléticos de la laringe, y controlan la activación de las fibras musculares, como sucede en otros músculos esqueléticos.

Receptores y reflejos sensitivos

Existen tres tipos fundamentales de receptores sensitivos en el árbol traqueobronquial que responden a diversos estímulos y producen cambios en las propiedades mecánicas del pulmón, alteraciones del patrón respiratorio y aparición de síntomas respiratorios. La inhalación de polvo, de gases nocivos o del humo del tabaco estimula los **receptores de irritación** de la tráquea y las vías aéreas más grandes, que transmiten la información a través de fibras aferentes mielinizadas del vago. La estimulación de estos receptores aumenta la resistencia de la vía aérea e induce apnea refleja y tos. Estos receptores se llaman también **receptores de distensión pulmonar de adaptación rápida**. Los **receptores de distensión pulmonar de adaptación lenta** responden a la estimulación mecánica y se activan por la insuflación pulmonar. También transmiten información a través de las fibras aferentes mielinizadas vagales. El aumento del volumen pulmonar en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva estimula estos receptores de distensión pulmonares y retrasa la aparición del siguiente esfuerzo inspiratorio. Esto explica el esfuerzo espiratorio lento y prolongado de estos pacientes, y resulta esencial para minimizar la compresión dinámica durante la espiración de la vía aérea. Por último, existen receptores sensitivos especializados en el parénquima pulmonar, que responden a la estimulación mecánica o química del intersticio pulmonar. Estos receptores se denominan **receptores yuxtaalveolares o J**. Transmiten la información aferente a través de las fibras vagales C amielínicas. Pueden ser responsables de la sensación de **disnea** (falta de aire anormal) y de la ventilación superficial rápida que se observa en el edema intersticial pulmonar y en algunos cuadros inflamatorios pulmonares.

También existen **receptores somáticos** en los músculos intercostales, las articulaciones de las costillas, los músculos accesorios de la respiración y los tendones, y responden ante los cambios de longitud y tensión de los músculos respiratorios. Aunque no controlan la respiración de forma directa, aportan información acerca del volumen pulmonar e intervienen en la finalización de la inspiración. Tienen especial importancia en los sujetos con aumento de la resistencia de la vía aérea y reducción de la distensi-

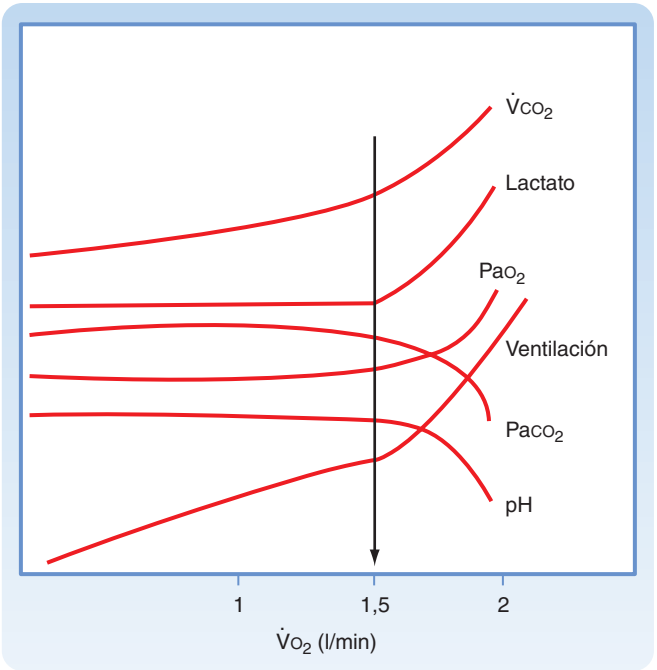
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

bilidad pulmonar, porque pueden incrementar la fuerza muscular dentro de la misma respiración. Los receptores somáticos también reducen la distorsión de la pared torácica durante la inspiración en los recién nacidos, que tienen una pared costal marcadamente distensible.

EJERCICIO

La capacidad de realizar ejercicio depende de la capacidad de los sistemas respiratorio y cardíaco para aumentar el aporte de O_2 a los tejidos y eliminar el CO_2 del organismo. La ventilación aumenta nada más se empieza a realizar ejercicio, y este aumento de la ventilación minuto se corresponde de forma estrecha con el aumento del consumo de O_2 y la producción de CO_2 que se observa durante el ejercicio (fig. 24-7). La ventilación se relaciona de forma lineal tanto con la producción de CO_2 como con el consumo de O_2 en los niveles de bajos a moderados (v. fig. 24-7). Cuando practica un ejercicio máximo, un individuo que esté en buena forma física puede conseguir un consumo de O_2 de 4 l/min con un volumen minuto de 120 l/min, que es casi 15 veces el valor en reposo.

Cabe destacar que el ejercicio no determina cambios significativos en la gasometría arterial. Salvo cuando se practica un ejercicio máximo, los valores de P_{CO_2} y P_{O_2} arteriales son mínimos durante el ejercicio. El pH arterial sigue siendo normal cuando se practica un ejercicio moderado. Cuando el ejercicio es intenso, el pH arterial empieza a disminuir, porque se libera ácido láctico de los músculos que se someten a un metabolismo anaerobio. Esta reducción del pH arterial estimula la ventilación de forma desproporcionada para la intensidad del ejercicio. El nivel de ejercicio en el que comienza una acidosis metabólica (láctica) mantenida se denomina **umbral anaeróbico** (v. fig. 24-7).



● **Figura 24-7.** Consumo de oxígeno ($\dot{V}_{O_2}$) en función de los cambios metabólicos producidos durante el ejercicio. El umbral anaerobio (*flecha*) es el punto en el que cambian las variables ilustradas, y se debe a una acidosis láctica.

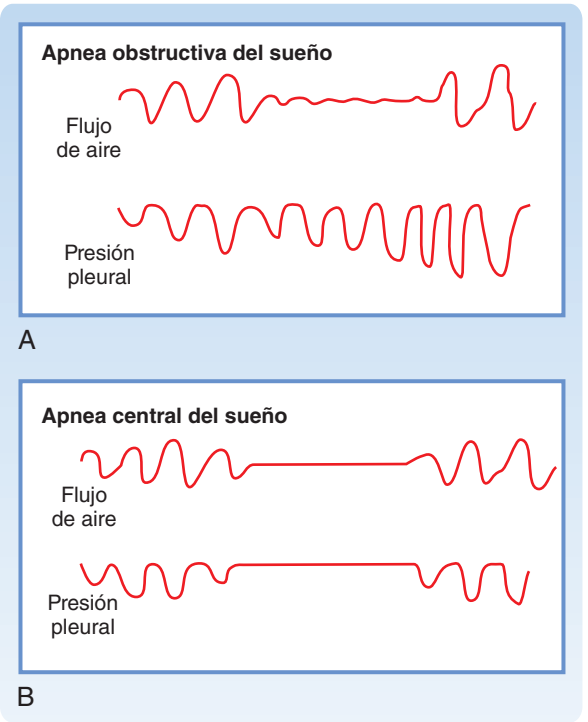
APLICACIÓN CLÍNICA

La anamnesis de los pacientes con **apnea obstructiva del sueño (AOS)** es muy parecida en todos los casos. El cónyuge refiere que su pareja ronca. El ronquido se vuelve más sonoro cada vez y, al final, se interrumpe mientras el paciente sigue haciendo enérgicos esfuerzos respiratorios (v. figura 24-8). En este momento, el paciente se despierta, se vuelve a dormir, y se repite este proceso una y otra vez durante la noche. Los pacientes con AOS se despiertan cuando la hipoxemia y la hipercapnia arterial estimulan los quimiorreceptores centrales y periféricos. La respiración se recupera durante un tiempo breve antes del siguiente episodio de apnea. Los individuos con AOS pueden tener cientos de estos episodios cada noche, lo que interrumpe su sueño.

Las complicaciones de la AOS incluyen deprivación del sueño, policitemia, insuficiencia cardíaca derecha (cor pulmonale) e hipertensión pulmonar secundaria a los episodios de hipoxia repetidos. La AOS es más frecuente en los pacientes con obesidad y que tienen una distensibilidad excesiva de la hipofaringe, edema de la vía aérea superior o alteraciones estructurales en la misma.

ALTERACIONES EN EL CONTROL DE LA RESPIRACIÓN

Pueden producirse cambios en el patrón ventilatorio por motivos primarios o por motivos secundarios. Durante el



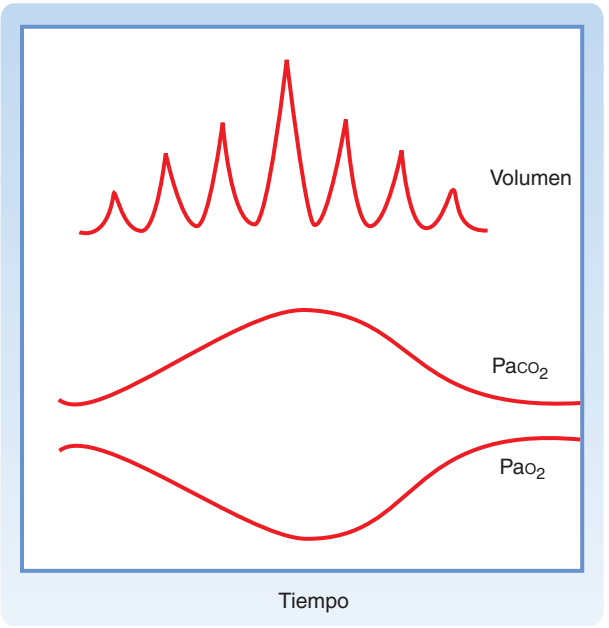
● **Figura 24-8.** Los dos tipos fundamentales de apnea del sueño. **A**, En la apnea obstructiva del sueño las oscilaciones de presión pleural aumentan al hacerlo el CO_2. Esto indica una resistencia al flujo muy elevada como consecuencia de la obstrucción en la parte superior de la vía aérea. **B**, Apnea del sueño central caracterizada por la ausencia de intentos de respirar, según demuestra la ausencia de oscilaciones en la presión pleural.

http://booksmedicos.org

sueño, aproximadamente un tercio de los individuos sanos sufren breves episodios de apnea o hipoventilación, que no afectan de forma significativa a la P_{CO_2} o la P_{O_2}. La apnea no suele durar más de 10 segundos, y se produce en los estadios más ligeros de las fases del sueño de ondas lentas y de movimientos oculares rápidos (REM). En los síndromes de **apnea del sueño,** la duración de la apnea se prolonga de forma anormal, y se producen cambios en la P_{O_2} y la P_{CO_2}. Existen dos categorías fundamentales de apnea del sueño (fig. 24-8). La primera es la **apnea obstructiva del sueño** (AOS). La AOS es la forma más frecuente de apnea del sueño, y se produce cuando la vía aérea alta (en general, la hipofaringe) se cierra durante la inspiración. Aunque el proceso se parece al que se produce durante el ronquido, es más grave, obstruye la vía aérea e interrumpe el flujo de aire.

El segundo síndrome de apnea del sueño es la **apnea del sueño central**. Este tipo de apnea se observa cuando disminuye el estímulo ventilatorio de las motoneuronas respiratorias. Los individuos con apnea del sueño central tienen episodios repetidos de apnea durante la noche, en los que no realizan ningún esfuerzo respiratorio (fig. 24-8). El grado de hipercapnia e hipoxemia en los individuos con apnea del sueño central es menor que el que se observa en los pacientes con AOS, pero las complicaciones (policitemia, etc.) son las mismas cuando la apnea del sueño central es grave y repetida.

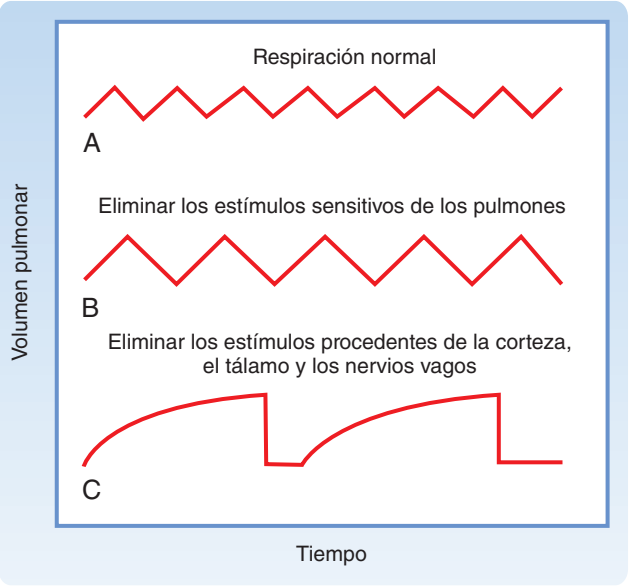
La **ventilación de Cheyne-Stokes** es otra alteración del control ventilatorio que se caracteriza por variaciones del volumen corriente y de la frecuencia ventilatoria (fig. 24-9). Tras un período de apnea, el volumen corriente y la frecuencia respiratoria aumentan de forma progresiva en varias respiraciones y, posteriormente, disminuyen hasta que se produce la apnea. Este patrón respiratorio irregular se observa en algunos individuos con enfermedades del SNC, traumatismos craneales e hipertensión intracraneal. También puede producirse en algunos individuos



● **Figura 24-9.** En la respiración de Cheyne-Stokes, el volumen corriente y los gases arteriales suben y bajan. En general, este tipo de respiración se considera signo de inestabilidad vasomotora, sobre todo de un bajo gasto cardíaco.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **hipoventilación alveolar central (HAC)**, denominada también respiración de Ondina, es un trastorno poco frecuente en el que la respiración voluntaria se conserva intacta, pero se producen alteraciones en el automatismo. Se trata de la forma más grave de apnea del sueño central. En consecuencia, los enfermos con HAC sólo pueden respirar si no se duermen. La vida de estos pacientes puede salvarse mediante el uso de ventilación mecánica o, de forma más reciente, con marcapasos diafragmáticos bilaterales (de un modo similar al marcapasos cardíaco).



● **Figura 24-10.** Algunos patrones de respiración. **A**, Respiración normal a unas 15 respiraciones por minuto. **B**, El efecto de retirar la estimulación sensitiva de los distintos receptores pulmonares (sobre todo, la distensión) es que se prolonga cada ciclo respiratorio y se aumenta el volumen corriente, de forma que la ventilación alveolar no sufre cambios significativos. **C**, Cuando los estímulos se la corteza cerebral y el tálamo se eliminan también junto con un bloqueo cerebral, el resultado es una actividad inspiratoria prolongada, rota a los pocos segundos por espiraciones de duración breve (apneusis).

APLICACIÓN CLÍNICA

El **síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)** es la causa más frecuente de muerte de lactantes durante el primer año de vida fuera del período neonatal. Aunque se desconoce la causa del SMSL, se han implicado alteraciones en el control de la ventilación, sobre todo la respuesta al CO_2. Poner a los pacientes a dormir en decúbito supino (lo que reduce el riesgo de que vuelvan a respirar CO_2) ha conseguido una reducción espectacular de la mortalidad por este síndrome (aunque no ha conseguido que desaparezca del todo).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sanos cuando duermen a grandes alturas. El mecanismo de la respiración de Cheyne-Stokes se desconoce, pero en algunos individuos parece estar relacionado con un flujo sanguíneo lento en el encéfalo, que se asocia con períodos de un esfuerzo ventilatorio exagerado o defectuoso como respuesta a los cambios de la P_{CO_2}.

La **respiración apnéustica** es otro patrón de respiración anormal caracterizado por períodos mantenidos de inspiración, separados por breves períodos de espiración (fig. 24-10, *C*). El mecanismo de este patrón ventilatorio parece ser la pérdida de las actividades inhibidoras de la inspiración, que determina un aumento del estímulo inspiratorio. Este patrón se encuentra en algunas ocasiones en pacientes con lesiones del SNC.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. El control ventilatorio está constituido por el centro de control respiratorio, los quimiorreceptores centrales y periféricos, y los mecanorreceptores pulmonares/fibras nerviosas sensitivas. La P_{CO_2} arterial es el principal factor que influye sobre la ventilación.
2. El centro del control respiratorio está compuesto por el grupo respiratorio dorsal y el grupo respiratorio ventral. La respiración rítmica depende de una estimulación inspiratoria continua (tónica) del grupo respiratorio dorsal y otra estimulación espiratoria intermitente (fásica) del cerebro, tálamo, pares craneales y vías sensitivas ascendentes de la médula espinal. Los quimiorreceptores centrales y periféricos responden a cambios de la P_{CO_2} y el pH. Los quimiorreceptores periféricos (cuerpos carotídeo y aórtico) son los únicos quimiorreceptores que responden a cambios de la P_{O_2}.
3. La hipoxia aguda y la crónica influyen de forma distinta en la respiración, porque los ajustes lentos de la concentración de hidrogeniones en el LCR en la hipoxia crónica modifican la sensibilidad al CO_2.
4. Los receptores de irritantes protegen la vía respiratoria baja de las partículas, vapores químicos y factores físicos, sobre todo induciendo tos. Los receptores J con fibras C de las unidades respiratorias terminales se estimulan por la distorsión de la pared alveolar (en la congestión o edema pulmonar).
5. Las dos alteraciones clínicas más importantes de la respiración son la apnea del sueño obstructiva y la central.

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 25

Funciones no respiratorias del pulmón

Aunque el intercambio de gases es la función principal del pulmón, éste también es un órgano defensivo fundamental, que defiende el interior del organismo del mundo exterior, y es importante para el metabolismo. Para poder afrontar la inhalación de las sustancias extrañas ubicuas, el aparato respiratorio y, en particular, las vías aéreas de conducción han desarrollado unas características estructurales únicas (es decir, el sistema de limpieza mucociliar) y una serie de mecanismos de respuesta inmunitaria adaptativa e innata especializados. Además, dado que el pulmón recibe todo el gasto cardíaco, ocupa una posición única para ser el regulador metabólico de la sangre venosa antes de que ésta penetre en la circulación sistémica. Este capítulo aporta información sobre el sistema de limpieza mucociliar y los sistemas defensivos inmunitarios a nivel pulmonar, y describe la capacidad metabólica del pulmón.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **fibrosis quística** (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por secreciones espesas, densas y deshidratadas en la vía aérea. En la FQ se producen mutaciones en el CFTR, el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, que es un canal del Cl^-, lo que reduce la capacidad de secretar cloro y aumenta la absorción de sodio. Esto reduce el volumen del líquido periciliar y dificulta la eliminación del moco espeso del pulmón mediante el sistema de eliminación mucociliar.

SISTEMA DE LIMPIEZA MUCOCILIAR

El sistema de limpieza mucociliar protege la vía respiratoria baja mediante el atrapamiento y eliminación de los virus y bacterias patógenos inhalados, y también de las partículas, tóxicas o no (p. ej., polen, ceniza, polvos minerales, esporas de hongos y partículas orgánicas) de los pulmones. Estas partículas se inhalan en cada respiración y se deben eliminar de los pulmones. Los tres componentes fundamentales del sistema de limpieza mucociliar son dos capas de líquido que se denominan fase de sol (**líquido periciliar**) y de gel (**capa de moco**), y los **cilios**, que se colocan sobre la superficie de las células epiteliales de la vía aérea (fig. 25-1). Los cilios están inmersos en el líquido periciliar y sólo sus puntas contactan con el moco. El material inhalado queda atrapado por el moco viscoelástico, mientras que el líquido periciliar acuoso permite un desplazamiento libre de los cilios. Para que la limpieza sea eficaz es necesaria tanto la acción de los cilios como el equilibrio adecuado entre el líquido periciliar y el moco.

LÍQUIDO PERICILIAR

La capa de líquido periciliar está constituida por líquido seroso no viscoso, que se produce mediante el transporte activo de iones por las células del epitelio seudoestratificado ciliado cilíndrico que reviste la vía aérea. Varios mediadores en condiciones normales y como respuesta a la inflamación estimulan la secreción de Cl^- por las células epiteliales de las vías aéreas. El equilibrio entre la secreción de Cl^- en las células y la absorción de Na^+ determina el volumen y la composición iónica del líquido periciliar y mantiene la profundidad de este líquido en unas 5-6 µm (v. fig. 25-1). Cuando se estimula el transporte neto de NaCl al líquido periciliar, se incrementa también la entrada de agua por difusión hacia el líquido periciliar (es decir, la ósmosis), porque se genera un gradiente osmótico transitorio por el transporte de NaCl. El mantenimiento de una profundidad y composición de iones del líquido periciliar normales es importante para el batido rítmico de los cilios y la limpieza mucociliar normal.

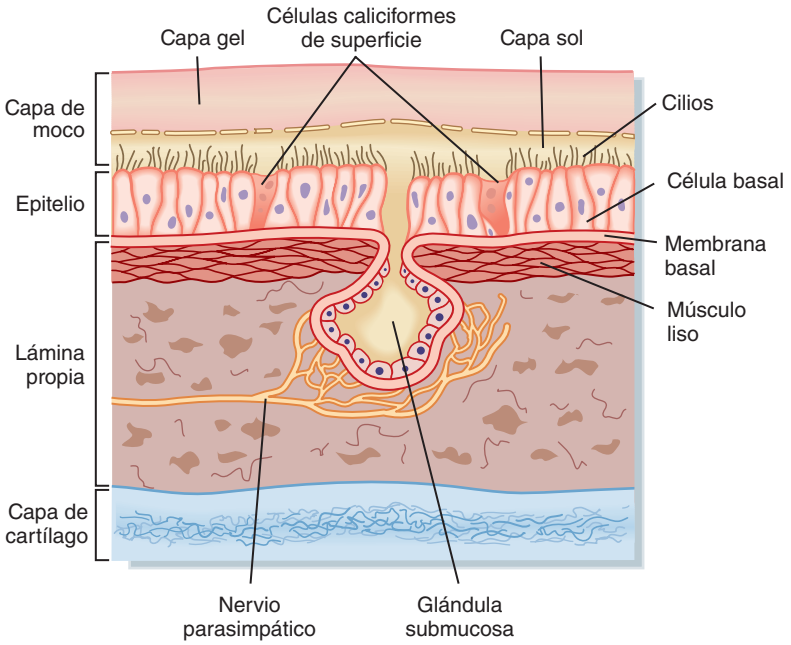
Capa de moco

La capa de moco se encuentra situada encima de la capa de líquido periciliar, y está constituida por una mezcla compleja de macromoléculas y electrólitos. Dado que la capa de moco se encuentra en contacto directo con el aire, atrapa las sustancias inhaladas. La capa de moco corresponde principalmente a agua (95-97%), mide 5-10 µm de espesor y forma una sábana discontinua (es decir, islotes de moco). El moco muestra una baja viscosidad y unas propiedades elásticas importantes, y está constituido por glucoproteínas con grupos de oligosacáridos unidas a un esqueleto de proteínas. Los individuos sanos producen unos 100 ml diarios de moco.

Células productoras del moco

Cuatro tipos celulares contribuyen a la cantidad y composición del moco: **células caliciformes, células mucosas** y **células serosas** dentro de las glándulas submucosas traqueobronquiales, además de las **células de Clara**. Las células caliciformes, que también se denominan secretoras superficiales, aparecen en un número aproximado de una por cada 5-6 células epiteliales en el epitelio respiratorio. Pueden existir hasta la quinta división traqueobronquial, y desaparecen pasada la duodécima división. En muchas enfermedades existen células caliciformes en áreas más distales del árbol traqueobronquial, lo que condiciona que las vías aéreas de menos calibre tengan un riesgo mayor de obstruirse por un tapón de moco. Las células caliciformes secretan glucoproteínas ácidas y neutras, ricas en ácido siálico, como respuesta a estímulos químicos. En

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 25-1.** Revestimiento epitelial del árbol traqueobronquial. Los cilios de las células epiteliales se localizan en la capa de líquido periciliar en la que el moco ocupa la parte superior. Mezcladas entre las células epiteliales ciliadas se encuentran las células secretoras superficiales (caliciformes) y las glándulas submucosas.

● **Tabla 25-1.**
Propiedades de las células de las glándulas submucosas

	Células serosas	Células mucosas
Gránulos	Pequeñas, electrodensas	Grandes, electrolúcidas
Glucoproteínas	Neutras Lisozima, lactoferrina	Ácidas
Hormonas	α- > β-adrenérgicas	β- > α-adrenérgicas
Receptores	Muscarínicas	Muscarínicas
Degranulación	α-adrenérgicas Colinérgicas Sustancia P	β-adrenérgicas Colinérgicas

APLICACIÓN CLÍNICA

El esputo es el moco expectorado. Sin embargo, además del moco, en el esputo se incluyen proteínas séricas, lípidos, electrólitos, calcio, ADN de los núcleos de los leucocitos degenerados (que se denominan de forma conjunta secreciones bronquiales) y secreciones extrabronquiales, como las nasales, oral, lingual, faríngea y salival. El color del esputo se relaciona de forma más estrecha con el tiempo que lleva en la vía respiratoria baja, más que con la presencia de una infección.

presencia de infección o humo de tabaco, o en los enfermos con bronquitis crónica, puede aumentar el número y el tamaño de las células caliciformes, y se produce una secreción abundante de moco. Las lesiones y las infecciones cambian las propiedades del moco que secretan las células caliciformes al aumentar su viscosidad.

Las glándulas traqueobronquiales submucosas existen siempre que haya cartílago en las regiones superiores de las vías aéreas de conducción superiores y secretan agua, iones y moco hacia la luz de la misma a través de un conducto ciliado. Las células secretoras de la glándula submucosa incluyen células mucosas situadas cerca del extremo distal del conducto y las células serosas localizadas en el extremo más distal del mismo. Aunque ambos tipos celulares secretan moco, su morfología y la composición del moco son claramente distintas (tabla 25-1). Las células mucosas secretan glucoproteínas ácidas, mientras que las serosas secretan glucoproteínas neutras y compuestos bactericidas, como **lisozima, lactoferrina** y **antileucoproteasa**. El número y el tamaño de las glándulas submucosas aumentan, y puede llegar a los bronquiolos en algunos procesos patológicos, como la bronquitis crónica (es decir, la inflamación de los bronquios). Esto determina un aumento de la producción de moco, alteraciones en su composición química (con aumento de la viscosidad y reducción de la elasticidad) y formación de tapones, que se manifiestan de forma clínica como una obstrucción de la vía aérea. La secreción de moco en las glándulas submucosas traqueobronquiales está sometida al control nervioso parasimpático (colinérgico), simpático (adrenérgico) y peptidérgico (polipéptido intestinal vasoactivo). Los mediadores inflamatorios locales, como la histamina y los metabolitos del ácido araquidónico, también estimulan la secreción de moco.

Las células de Clara, que se encuentran en el epitelio bronquiolar, también contribuyen a la composición del moco mediante la secreción de un material no mucinoso, que contiene hidratos de carbono y proteínas. Estas células intervienen en la regeneración del bronquio tras una lesión.

Cilios

Existen unos 250 cilios por cada célula epitelial de la vía aérea, y cada uno mide 2-5 µm de longitud. Los cilios están constituidos por nueve pares de microtúbulos que rodean a dos centrales y que se mantienen unidos mediante brazos de dineína, enlaces de nexina y radios. El par de microtúbu-

http://booksmedicos.org

los centrales contiene una ATPasa responsable del batido contráctil de los cilios. Los cilios baten con una oscilación coordinada en un ritmo bifásico y ondulado característico, denominado **metacronismo**. Baten a unos 1.000 golpes por minuto, con un potente golpe anterógrado y un batido de recuperación lento. Durante su potente batido anterógrado, las puntas de los cilios llegan hacia la capa de moco viscoso y la mueven junto con las partículas atrapadas. En el batido contrario, los cilios se alejan del moco y se localizan por completo dentro de la capa sol. Los cilios de la nasofaringe barren en la dirección que empuja el moco hacia la faringe, mientras que los cilios de la tráquea lo empujan en dirección proximal hacia la faringe, donde se deglute.

Depósito y eliminación de las partículas

El depósito de partículas en el pulmón depende de su tamaño y densidad, de la distancia que tienen que recorrer y de la humedad relativa del aire. Por lo general, las partículas de calibre superior a 10 µm se depositan por **impactación** en las vías nasales y no llegan a la vía respiratoria baja. Las partículas con un diámetro de entre 2 y 10 µm se depositan en la vía respiratoria baja, principalmente por impactación secundaria a la inercia en los puntos de flujo turbulento (es decir, nasofaringe, tráquea y bronquios) y en las bifurcaciones de la vía, porque su inercia (es decir, la tendencia a desplazarse en dirección recta) impide que cambien de dirección con rapidez. Cuanto mayor es la masa y la velocidad de una partícula, mayor será su inercia y el riesgo de que impacte contra la superficie situada delante de ella. En las regiones más distales, en las que el flujo de aire es más lento, las partículas de menor calibre (0,2-2 µm) se depositan sobre la superficie mediante **sedimentación** por la gravedad. El tamaño y la densidad de las partículas, junto con el diámetro de la vía aérea, son factores fundamentales que condicionan el depósito de las partículas dentro de las vías por sedimentación. Otro mecanismo importante para las sustancias de formas elongadas (p. ej., amianto, sílice) es la **intercepción**. El centro de gravedad de una partícula elongada es compatible con el flujo de aire; sin embargo, cuando la punta distal de la partícula entra en contacto con una célula o con la capa de moco, se facilita su depósito. Las partículas de menos de 0,2 µm de diámetro se depositan mediante difusión gracias al movimiento browniano en las vías aéreas de menor calibre y los alvéolos. El coeficiente de difusión de una partícula tiene gran influencia sobre el depósito en el caso de las partículas pequeñas. A diferencia de lo que sucede para el depósito de las partículas más grandes en las vías aéreas superiores, la densidad de las partículas no influye sobre la difusión. El depósito por difusión aumenta cuando disminuye el tamaño de las partículas. Estas partículas pequeñas entran en contacto con el epitelio alveolar de las unidades respiratorias terminales en las que no existen cilios ni sistema de transporte mucociliar. Por tanto, las partículas pequeñas sólo pueden ser eliminadas mediante drenaje linfático o fagocitosis por los macrófagos alveolares. Los macrófagos emigran por los alvéolos y atrapan material extraño o autólogo destruido de la vía aérea. La eliminación del material por los macrófagos alveolares suele ser rápida (< 24 h).

En las vías aéreas de conducción, el sistema de eliminación mucociliar transporta las partículas depositadas desde los bronquiolos terminales a las vías áreas de mayor calibre, desde las cuales se expulsa al exterior mediante la tos y, posteriormente, se expectora o se deglute. Las partículas depositadas pueden eliminarse en minutos o en horas. La velocidad de eliminación de partículas en la tráquea y los bronquios principales es de 5-20 µm/min, pero esta velocidad es menor en los bronquiolos (0,5-1 µm/min). En general, cuanto más tiempo permanezca el material inhalado dentro de la vía aérea, mayor será el riesgo de que se produzcan lesiones pulmonares por el aclaramiento lento. La región comprendida entre los bronquiolos terminales y los alvéolos no tiene células ciliadas, y se considera el «talón de Aquiles» de un sistema altamente eficaz. En los individuos con una enfermedad pulmonar profesional del grupo de las **neumoconiosis**, el «pulmón negro» del minero del carbón, la máxima concentración de partículas de polvo de carbón suele encontrarse distal a los bronquiolos terminales. La velocidad relativamente lenta de eliminación de partículas en esta región determina que la unidad respiratoria terminal sea la localización más frecuente de las lesiones de la vía aérea en todos los tipos de neumopatía profesional.

FUNCIONES METABÓLICAS DEL PULMÓN

Las células endoteliales que revisten los capilares de los pulmones están expuestas a todo el gasto cardíaco. Esta exposición genera el ambiente ideal para metabolizar sustancias y modificar la sangre venosa antes de que penetre en la circulación sistémica. Las células endoteliales del lecho capilar pulmonar han desarrollado diversos mecanismos de procesamiento metabólico y receptores de superficie para poder realizar este papel único dentro del metabolismo. Las células endoteliales situadas dentro del lecho capilar pulmonar metabolizan múltiples sustancias, incluidas las aminas vasoactivas, las citocinas, los mediadores lipídicos y las proteínas. El metabolismo se produce por procesamiento intracelular o extracelular de las sustancias que atraviesan los capilares o mediante síntesis y secreción directa por las células endoteliales. Por ejemplo, la **angiotensina-I** circulante inactivada se activa por enzimas extracelulares en la superficie de las células endoteliales.

La **serotonina**, un vasoconstrictor, se liga a un receptor específico en la superficie de la célula endotelial y es internalizado y metabolizado mediante mecanismos intracelulares. Aproximadamente el 80% de la serotonina que penetra en el pulmón es metabolizada en un solo paso por el lecho capilar pulmonar. Las células endoteliales tienen también receptores de superficie para **bradicinina, factor de necrosis tumoral** (TNF), componentes del complemento, fragmentos de inmunoglobulina Fc y moléculas de adhesión. Además, las células endoteliales sintetizan y secretan prostaciclina, endotelina, factores de la coagulación, óxido nítrico, prostaglandinas y citocinas. Sin embargo, las células endoteliales vasculares no contienen 5-lipooxigenasa y no pueden sintetizar leucotrienos. Los compuestos que no se metabolizan en el lecho capilar pulmonar incluyen adrenalina, dopamina, histamina, isoproterenol, angiotensina-II y sustancia P.

SISTEMA DEFENSIVO INMUNITARIO

Para enfrentarse a los virus, bacterias y sustancias lesivas inhaladas, el sistema respiratorio ha desarrollado

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 25-2. Células inmunitarias adaptativas e innatas en el sistema respiratorio

Tipo celular	Localización	Función
Linfocitos TCR$\gamma\delta$	Intraepitelial	Reconocimiento selectivo de antígenos Inmunorregulación (menor IgE)
Linfocitos TCR$\alpha\beta$	Lámina propia	Inmunidad adaptativa específica Inmunorregulación (citocinas T_H1/T_H2)
Linfocitos B	Submucosa	Síntesis de anticuerpos IgA
Células dendríticas	Difuso en el intersticio pulmonar	Presentación de antígenos Inmunorregulación (tolerancia)
Macrófagos alveolares	Alvéolo y conductos alveolares	Fagocitosis Inmunorregulación (citocinas)
Células NK	Difuso en el intersticio pulmonar	Citotoxicidad dirigida Inmunorregulación (tolerancia)
Células NK/T	Difuso en el intersticio pulmonar	Inmunorregulación (IL-4)

APLICACIÓN CLÍNICA

Cualquier proceso que interfiera con el batido ciliar normal alterará la eliminación de partículas en el pulmón. El síndrome de Kartagener se asocia con cilios inmóviles y comprende una tríada de situs inverso con bronquiectasias y sinusitis, que provocan una infección crónica.

Los pacientes asmáticos producen más moco y más viscoso. Esto altera la eliminación mucociliar, aunque no exista una infección.

mecanismos de defensa especializados, que forman la base del **sistema inmunitario mucoso** pulmonar. Para evitar una situación continua de inflamación, que podría provocar lesiones pulmonares, el pulmón debe distinguir lo que resulta lesivo de lo que no lo es. Aunque la inflamación es una respuesta de protección frente a las lesiones o los patógenos invasores, suele alterar la fisiología normal. Por tanto, el pulmón ha desarrollado mecanismos defensivos de «primera línea» orientados a tratar el agente lesivo con una inflamación mínima o nula. Si fracasan estos mecanismos de primera línea, se iniciará la respuesta inflamatoria. La mucosa pulmonar contiene células inmunitarias adaptativas especializadas (es decir, linfocitos T con capacidades limitadas de reconocimiento de antígeno y células plasmáticas que sintetizan un anticuerpo que no se une al complemento, IgA) y células innatas (es decir, macrófagos alveolares, células asesinas naturales [NK] y células dendríticas) (tabla 25-2). Estas células limitan las respuestas inmunológicas e inflamatorias ante las sustancias extrañas que penetran en el sistema respiratorio.

Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)

Los sistemas respiratorio, digestivo y urinario forman parte del **sistema inmunitario de las mucosas** del organismo, que puede funcionar de forma independiente del sistema inmunitario sistémico. En los tejidos no mucosos (p. ej., bazo, hígado, riñón), la respuesta inmunitaria adaptativa es la defensa primaria del cuerpo. Sin embargo, el pulmón y otros tejidos mucosos son únicos en el sentido de que la respuesta inmunitaria adaptativa sólo se pone en marcha cuando el agente lesivo ha evitado la respuesta inmunitaria innata.

APLICACIÓN CLÍNICA

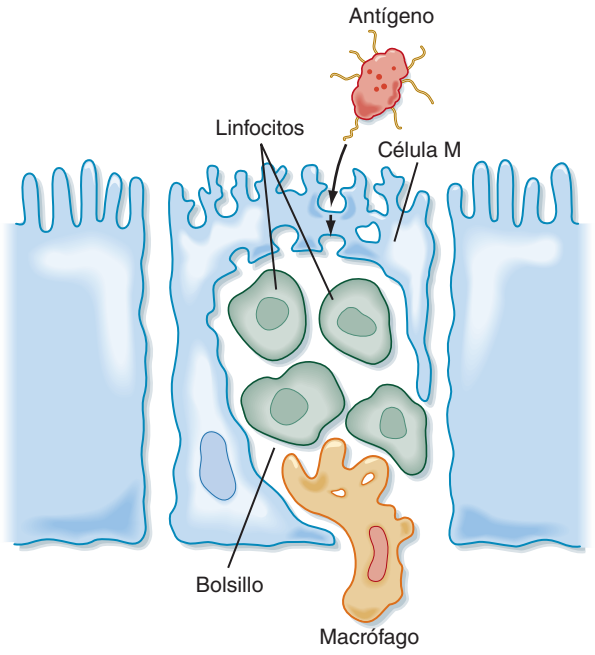
Un rasgo importante que distingue los ganglios linfáticos del sistema inmunitario sistémico del MALT es que los verdaderos ganglios linfáticos están encapsulados y muestran un patrón aferente (de entrada) y eferente (de salida) de drenaje de líquido linfático, que no se encuentra en el MALT (fig. 25-2). Cuando se procesa el antígeno a través del ganglio, se puede asumir que la sensibilización sistémica se ha producido ya o que lo hará pronto. Por el contrario, aunque el sistema MALT está organizado, no está encapsulado y sólo existe un drenaje linfático aferente. Parece existir una comunicación directa entre los órganos MALT, y que la sensibilización de un órgano se transmite a todos los tejidos MALT a través de una red de drenaje «parecida a los linfáticos». El sistema inmunitario sistémico y el MALT pueden funcionar de forma independiente entre ellos, y la sensibilización de uno puede no transponerse al otro, lo que puede ser un mecanismo de defensa para limitar la sensibilización al tejido mucoso.

El sistema linfático y el tejido linfoide de los pulmones filtran partículas y líquidos a través de los ganglios y el tejido linfoide asociado al bronquio, que se denomina **BALT** (es decir nódulos linfoides, agregados linfoides). Existen linfocitos y células dendríticas solitarias dispersas por todo el tracto respiratorio en forma de una red submucosa difusa, y tienen gran importancia para la defensa pulmonar. Dado que las partículas inhaladas se dispersan de forma generalizada por la vía respiratoria, cada tipo de tejido linfoide desempeña un papel importante y único en la defensa global del pulmón.

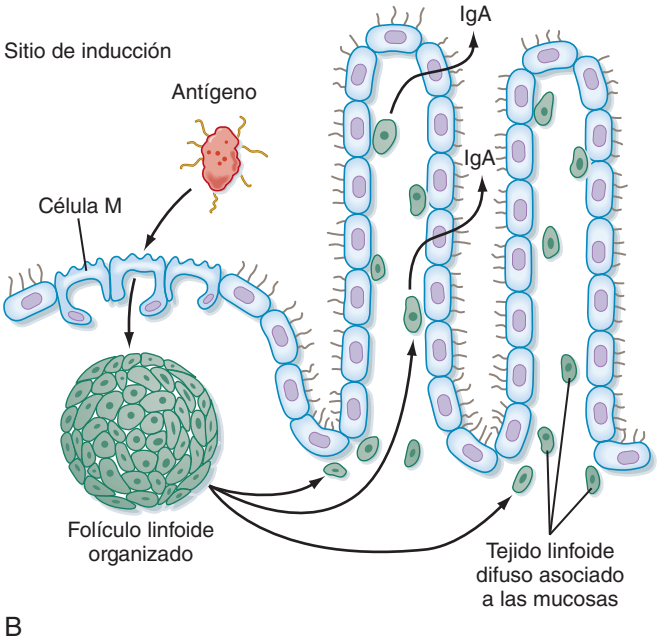
Inmunoglobulina A (IgA)

El pulmón muestra también varias características defensivas únicas que limitan la inflamación de la vía aérea. Una de ellas es un sistema de anticuerpos único, que utiliza las características funcionales especializadas del anticuerpo IgA. En la región submucosa, las **células plasmáticas** sintetizan y secretan IgA, que emigra hacia la superficie submucosa de las células epiteliales, donde se liga a un receptor de proteínas de superficie, poli-Ig (fig. 25-3). Este receptor poli-Ig contribuye a la pinocitosis de IgA en el interior de la célula epitelial y a su posterior secreción (exocitosis) hacia la luz de la vía

http://booksmedicos.org



A



B

● **Figura 25-2.** Representación del MALT, células M y síntesis de IgA. **A**, Las células M localizadas en el epitelio mucoso realizan la endocitosis del antígeno de la luz y lo transportan para su procesamiento en los bolsillos submucosos de las células inmunitarias. **B**, Diagrama de una membrana mucosa que muestra la secreción de anticuerpos IgA como respuesta al antígeno endocitado por las células M en el sitio de inducción. Los linfocitos B activados emigran desde el folículo linfoide hacia el MALT vecino, donde se diferencian a células plasmáticas productoras de IgA.

aérea. Durante la exocitosis del complejo IgA, la poli-Ig experimenta una rotura enzimática, y una parte de la misma, la porción secretora, sigue asociada al complejo. La porción secretora sigue unida al complejo IgA en la vía aérea y ayuda a proteger al complejo IgA de la degradación proteolítica en la luz. El sistema de anticuerpos IgA es muy eficaz para unirse a las partículas y los virus antes de que invadan las células epiteliales, y ayuda a eliminar estas sustancias a través del sistema de limpieza mucociliar. El complejo inmunitario IgA-antígeno no se liga al complemento de la forma clásica que lo hacen otros inmunocomplejos, lo que limita su capacidad proinflamatoria.

APLICACIÓN CLÍNICA

En las enfermedades alérgicas, como el **asma**, se produce un cambio en la síntesis de anticuerpos, y la IgE se convierte en el anticuerpo predominante como respuesta al alergeno. La IgE se liga a los mastocitos tisulares, y en presencia del alergeno condiciona su degranulación con liberación de mediadores broncoconstrictores y proinflamatorios. Las enfermedades pulmonares por hipersensibilidad se asocian con una alteración en la respuesta inmunitaria frente a los organismos no patológicos. No es una respuesta alérgica típica en la cual los síntomas aparecen a las 4-6 horas del contacto con el agente responsable y en la que los eosinófilos no son un elemento destacado. La patología pulmonar corresponde más a una respuesta de tipo granulomatoso, con posterior fibrosis. El síndrome de Goodpasture es una respuesta autoinmunitaria frente a la membrana basal pulmonar, que determina un cuadro de hemorragia. La deficiencia de IgA es la deficiencia hereditaria de inmunoglobulinas más frecuente, y se asocia a menudo con la neumopatía crónica.

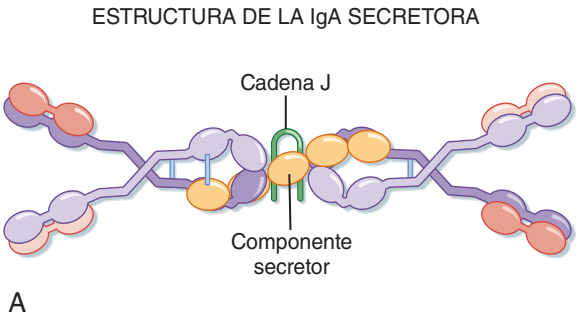
Células inmunitarias adaptativas e innatas

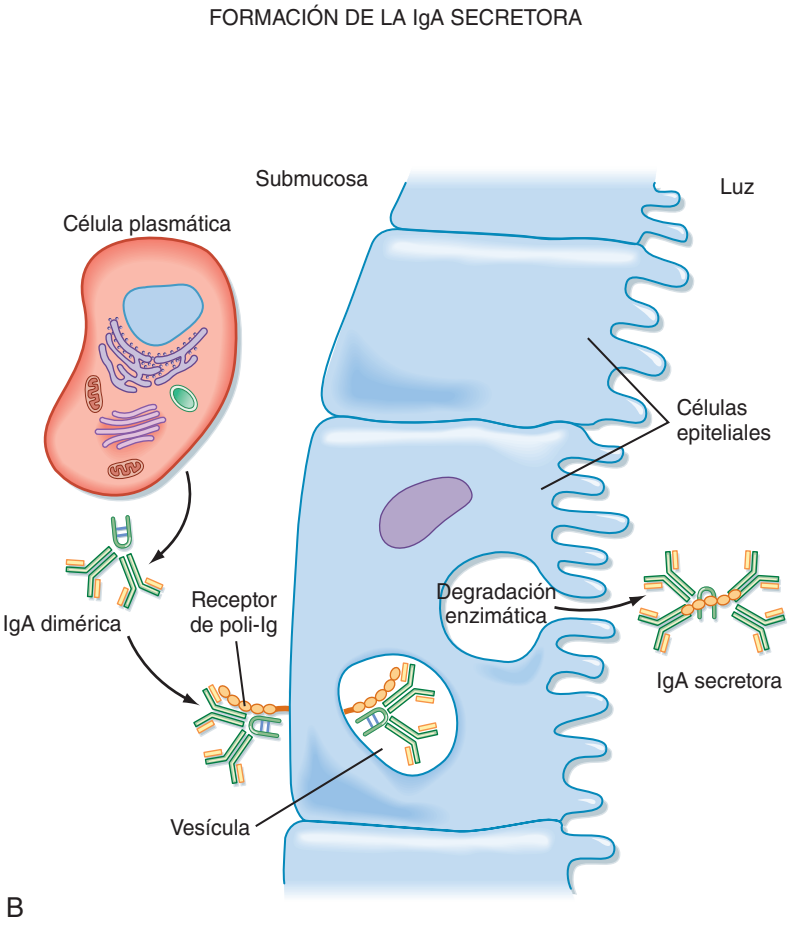
La inmensa mayoría de los linfocitos T son células $CD3^+$ con receptores de linfocitos T (TCR) constituidos por cadenas α y β (células TCRαβ). Recientemente, se ha descrito otra clase de linfocitos T, cuyo TCR expresa cadenas γ y δ (células TCRγδ). Las células TCRαβ y TCRγδ pueden secretar mediadores parecidos: interferón γ (IFN-γ), interleucina 2 (IL-2), IL-4 e IL-5. Las células TCRγδ son una minoría en la sangre periférica y los tejidos linfoides sistémicos, pero se localizan de forma preferente en los tejidos mucosos (p. ej., piel, intestino y pulmón). Las células TCRγδ forman la «primera línea defensiva» de las superficies epiteliales e impiden que se desarrolle inflamación mediada por los linfocitos T específicos para antígeno. Estas células son un puente entre los sistemas inmunitarios adaptativo e innato. Las células TCRγδ también suprimen la respuesta IgE frente a un antígeno inhalado.

Células asesinas naturales

Existen poblaciones residentes de células NK con actividad funcional en el intersticio pulmonar. Las células NK son una parte esencial del sistema de defensa inmunitaria innata del organismo frente a los patógenos invasores, como los virus herpes o las infecciones bacterianas. Las células NK se llaman así por su capacidad de matar a las células diana sin sensibilización previa. Estas células destruyen a otras mediante la liberación de enzimas granulares, perforinas y esterasas de serina. Estas enzi-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.





● **Figura 25-3.** Estructura y formación de la IgA secretora. **A**, La IgA secretora está constituida por dos moléculas de IgA unidas de forma covalente a través de una cadena J y asociadas de forma covalente al componente secretor. El componente secretor contiene cinco dominios parecidos a Ig, que se unen con la IgA dimérica entre su quinto dominio y una de las cadenas pesadas de IgA. **B**, La IgA secretora se forma durante el transporte a través de las células epiteliales.

mas generan agujeros o poros dentro de las membranas de las células diana, con la consiguiente muerte celular. Además de su actividad citotóxica producen citocinas (p. ej., IL-4, IL-5, IL-13, IFN-γ y TNF-α), que se parecen a las descritas en los linfocitos. Las células NK aumentan en número y actividad en las personas asmáticas.

Células dendríticas y macrófagos alveolares

Las células dendríticas y los macrófagos alveolares son las primeras células no epiteliales que responden ante una sustancia extraña. Si este cuerpo extraño permanece dentro del espacio aéreo del sistema respiratorio distal (conductos alveolares y alvéolos), será fagocitado por los macrófagos alveolares y eliminado por el sistema linfático. Sin embargo, si penetra y llega a las áreas intersticiales, entrará en contacto con las células dendríticas. Estas células capturan, procesan y presentan el antígeno a los linfocitos T, y también activan o suprimen la respuesta de los linfocitos T.

Existen macrófagos alveolares en el alvéolo adyacentes al epitelio y, con menor frecuencia, en las vías aéreas terminales y el espacio intersticial. Emigran con libertad a través de los espacios alveolares, y sirven como primera línea de defensa en los espacios aéreos terminales. Fagocitan sustancias extrañas y partículas, además de surfactante y restos celulares de las células muertas. Cuando se atrapa una partícula, los principales mecanismos para su destrucción incluyen la formación de radicales de oxígeno, la actividad enzimática y los derivados de halógenos dentro del lisosoma. La actividad fagocítica del macrófago alveolar inhibe la unión de las partículas al epitelio alveolar y la consiguiente entrada en el intersticio. El macrófago alveolar transporta las partículas

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

En determinadas circunstancias, como la inhalación de partículas de silicio, los macrófagos alveolares fagocitan las partículas, pero son incapaces de destruirlas y los macrófagos acaban por morir. La consecuencia es que los macrófagos alveolares tendrán partículas de silicio localizadas y concentradas en la región del «talón de Aquiles» pulmonar. Las partículas no se eliminan de esta región mediante el sistema de transporte mucociliar, y se acumulan entrando al intersticio pulmonar, donde inducen una respuesta inflamatoria de tipo granulomatoso, con fibrosis y neumopatía restrictiva. El silicio aparece en muchos entornos laborales, como fundiciones, minería y fotografía. Existe la preocupación de que la silicosis se convierta en un problema importante dentro de las neumopatías de origen profesional.

atrapadas hacia regiones ciliadas del sistema de transporte mucociliar para su posterior eliminación. Por tanto, el macrófago alveolar es un enlace importante entre los espacios alveolares, la región del bronquiolo posterminal que se comporta como el «talón de Aquiles» y el sistema de limpieza mucociliar. Además, el macrófago alveolar puede suprimir la actividad de los linfocitos T mediante el contacto directo con el mismo o por la secreción de factores solubles, como óxido nítrico, prostaglandina E_2 y citocinas inmunosupresoras, como IL-10 y factor de crecimiento transformante β (TGF-β). La capacidad de los macrófagos alveolares para eliminar con rapidez el material extraño sin necesidad de generar una respuesta inflamatoria refuerza el sistema de defensa pulmonar y contribuye de forma fundamental al sistema defensivo global.

Receptores parecidos a los de tipo señuelo

Dado que la mayor parte de las sustancias inhaladas no son patógenas, el organismo ha desarrollado un sistema de reconocimiento que permite identificar a las que pueden serlo. Este sistema se basa en el reconocimiento de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) sobre el organismo o la sustancia y que, posteriormente, son reconocidos por una familia de receptores sobre las células huésped llamados **receptores parecidos a los de tipo señuelo** (TLR). La activación de este sistema inicia los mecanismos defensivos inflamatorios del huésped para combatir el patógeno. Los TLR son una familia de proteínas transmembrana con distintas especificidades para los distintos patógenos. La TLR-4 es específica para los liposacáridos de las bacterias gramnegativas, mientras que TLR-2 lo es para las lipoproteínas asociadas a las bacterias grampositivas. A nivel pulmonar, las células epiteliales bronquiales y las células alveolares de tipo II expresan TLR-2 y TLR-4. Los macrófagos y las células dendríticas del pulmón y otros órganos también expresan TLR. Por tanto, además de las células fagocíticas clásicas, las células bronquiales y epiteliales alveolares también desempeñan un papel activo en la defensa del huésped a través del sistema de reconocimiento PAMP-TLR.

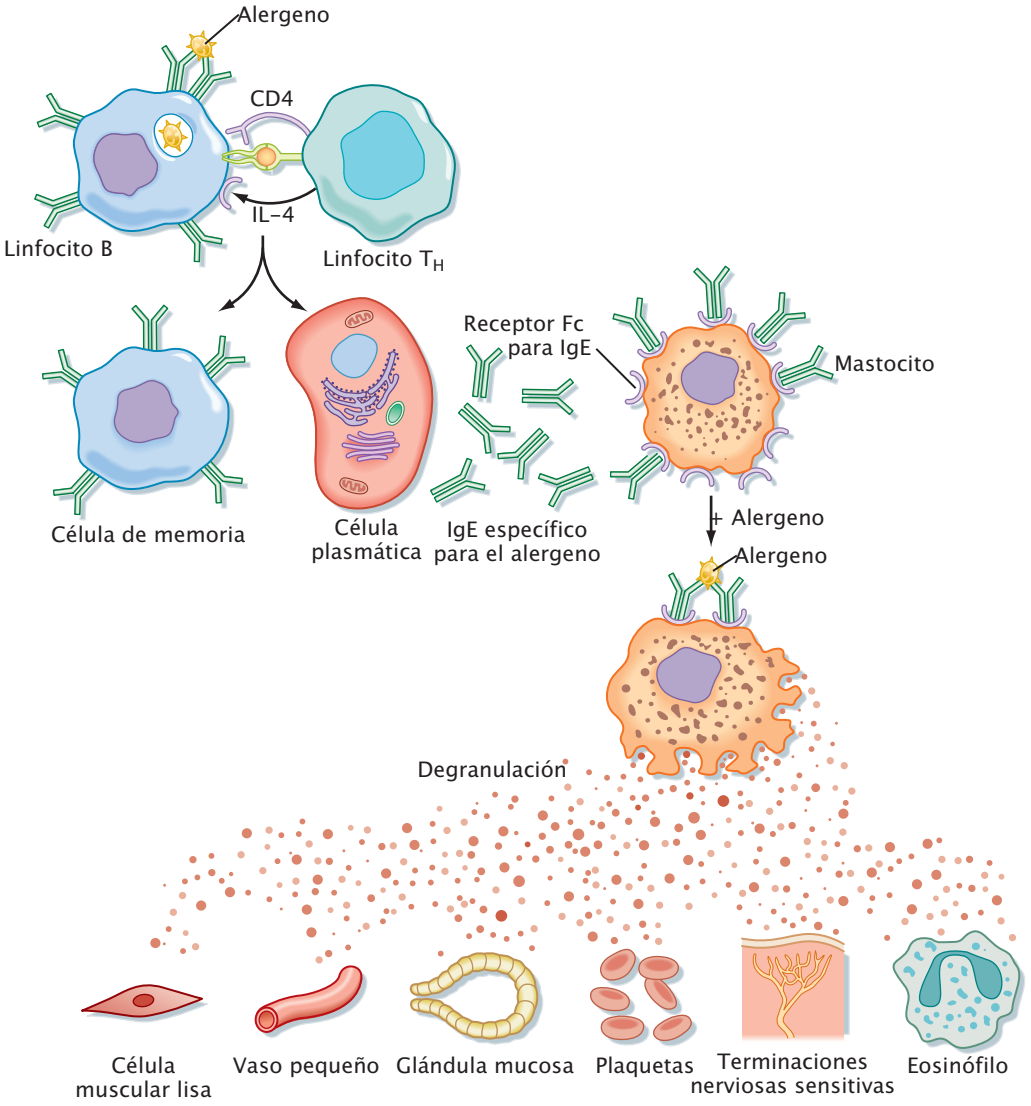
MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS CON ALTERACIONES DE LA INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA

Con gran diferencia, los trastornos patológicos que con mayor frecuencia se asocian al tejido mucoso son las respuestas alérgicas (asma alérgica, rinitis alérgica, alergias alimentarias y cutáneas). Como se comentó anteriormente, la respuesta de anticuerpos predominante en MALT es la IgA. Sin embargo, en la respuesta alérgica predomina el anticuerpo IgE. Los linfocitos T $CD4^+$ sensibilizados y la IL-4 son fundamentales para este proceso. La IgE se liga a la superficie de los mastocitos tisulares, y la estimulación del antígeno determina la degranulación de los mastocitos (fig. 25-4). Los gránulos liberados contienen factores quimiotácticos para los eosinófilos y leucotrienos, que inducen broncoconstricción. Aparecen síntomas de sibilancias, tos y disnea a los pocos minutos como consecuencia de la intensa eosinofilia y el edema de la vía aérea. La resolución de la respuesta inflamatoria puede ser espontánea o como respuesta al tratamiento (fármacos broncodilatadores o antiinflamatorios). Puede persistir una inflamación de bajo grado, y esto ocasionaría un proceso denominado remodelación de la vía aérea, que se traduce en cambios estructurales permanentes e irreversibles, como fibrosis submucosa e hipertrofia del músculo liso de la vía aérea. Los mecanismos responsables de la remodelación de la vía aérea en las enfermedades alérgicas no se comprenden todavía bien, pero parece que las quimiocinas y citocinas, como TGF–β, una citocina con potente actividad profibrótica, tienen importancia.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. El sistema respiratorio ha desarrollado unas características estructurales (sistema de transporte mucociliar) e inmunológicas (sistema inmunitario mucoso) únicas para afrontar la constante exposición ambiental a sustancias extrañas de forma que se inhiba o limite la respuesta inflamatoria.
2. Los tres componentes del sistema de transporte mucociliar son la fase de sol (líquido periciliar), la fase de gel (moco) y los cilios.
3. La profundidad de la capa de líquido periciliar se mantiene gracias al equilibrio entre la secreción de cloro y la absorción de sodio, y resulta esencial para que los cilios puedan batir con normalidad.
4. El moco es una macromolécula compleja constituida por glucoproteínas, proteínas, electrólitos y agua, con una baja viscosidad y alta elasticidad mecánica.
5. Las células caliciformes, las células de Clara y las células mucosas y serosas que residen en las glándulas traqueobronquiales producen moco.
6. BALT es parte del sistema de tejido linfoide asociado con las mucosas, y está constituido principalmente por agregados no encapsulados de nódulos linfoides por las vías aéreas de conducción.
7. Las células inmunitarias innatas especializadas, que desempeñan un papel importante en la defensa del

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 25-4. Mecanismo general que subyace a una reacción alérgica. La exposición a un alergeno activa los linfocitos B, que forman las células plasmáticas secretoras de IgE. Las moléculas de IgE secretadas se ligan a receptores Fc específicos para IgE en los mastocitos y los basófilos. Tras una segunda exposición al alergeno, se forman enlaces cruzados en la IgE unida, y esto determina la liberación de mediadores con actividad farmacológica en los mastocitos y basófilos. Los mediadores ocasionan una contracción del músculo liso, con aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación.

huésped a nivel pulmonar, son los linfocitos NK/T, las células dendríticas y los macrófagos alveolares.

8. Los linfocitos TCRγδ y las células plasmáticas que sintetizan IgA son células inmunitarias adaptativas altamente especializadas, propias del pulmón y de otros tejidos mucosos.
9. El linfoepitelio no ciliado de BALT crea una zona de solución de continuidad en la sábana mucociliar, que actúa como un «drenaje» para facilitar la recogida y el procesamiento inmunitario de partículas extrañas por el BALT.

http://booksmedicos.org

SECCIÓN SEIS

FISIOLOGÍA GASTROINTESTINAL

Kim E. Barret y Helen E. Raybould

CAPÍTULO 26 Anatomía funcional y principios generales de regulación en el tracto gastrointestinal

CAPÍTULO 27 Las fases cefálica, oral y esofágica de la respuesta integrada ante una comida

CAPÍTULO 28 La fase gástrica de la respuesta integrada ante una comida

CAPÍTULO 29 La fase del intestino delgado de la respuesta integrada ante una comida

CAPÍTULO 30 La fase colónica de la respuesta integrada ante una comida

CAPÍTULO 31 Funciones de transporte y metabólicas del hígado

http://booksmedicos.org

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 26

Anatomía funcional y principios generales de la regulación en el tracto gastrointestinal

El tracto gastrointestinal (GI) se define como el tracto alimentario de la boca al ano, e incluye los órganos glandulares asociados que vacían sus contenidos en el tracto. La función global del tracto gastrointestinal es introducir nutrientes y agua en el torrente circulatorio y eliminar los productos de deshecho. Los principales procesos fisiológicos que se producen en el tracto gastrointestinal son **la motilidad**, **la secreción**, **la digestión** y la **absorción**. La mayoría de los nutrientes en la dieta de los mamíferos se consumen como sólidos y macronutrientes que no están preparados para ser transportados a través de las membranas celulares para entrar en el torrente circulatorio. De este modo, la digestión consiste en la modificación física y química de la comida de forma que la absorción se pueda llevar a cabo a través de las células epiteliales del intestino. Digestión y absorción requieren la motilidad de la pared muscular del tracto gastrointestinal para mover los contenidos a lo largo del mismo y favorecer la mezcla de comida y secreciones. Las secreciones del tracto gastrointestinal y de sus órganos asociados se componen de enzimas, detergentes biológicos e iones que proporcionan un ambiente intraluminal optimizado para la digestión y absorción. Estos procesos fisiológicos están altamente regulados para optimizar la digestión y la absorción, y el tracto gastrointestinal está dotado de complejos sistemas reguladores para asegurar que se produzca de este modo. Además, el tracto gastrointestinal absorbe los medicamentos administrados por vía oral o rectal.

El tracto GI también sirve como un importante órgano para la **excreción** de sustancias. Almacena y excreta sustancias de deshecho de los alimentos ingeridos, y excreta productos del metabolismo hepático, como colesterol, esteroides y metabolitos de medicamentos (todas éstas son moléculas liposolubles).

Cuando se considera la fisiología del tracto GI es importante recordar que es un tubo largo en contacto con el exterior. Como tal, es vulnerable a los microorganismos que pueden entrar junto con el agua y la comida. Como medio de autoprotección el tracto GI posee un complejo sistema de defensa que se compone de células inmunitarias y otros mecanismos inespecíficos de defensa. En realidad se puede considerar al tracto GI como el mayor órgano inmunitario del organismo. Este capítulo proporciona un resumen de la anatomía funcional y de los principios generales de regulación del sistema GI.

ANATOMÍA FUNCIONAL

La estructura del tracto GI varía enormemente de una región a otra, pero hay características comunes en la organización global de su tejido. Esencialmente, el tracto GI es un **cilindro hueco** dividido en grandes segmentos funcionales; las estructuras principales a lo largo del tubo son: **boca** y **faringe**, **esófago**, **estómago**, **duodeno**, **yeyuno**, **íleo**, **colon**, **recto** y **ano** (fig. 26-1). Juntos, el duodeno, yeyuno e íleo conforman el intestino delgado, y el colon a veces recibe el nombre de intestino delgado. Asociados con este tubo existen estructuras glandulares que son invaginaciones de la pared del tubo; estas glándulas vacían sus secreciones a la luz intestinal (p. ej.: las glándulas de Brunner que segregan grandes cantidades de HCO_3 al duodeno). Adicionalmente, también hay órganos glandulares unidos al tubo a través de conductos por los que vacían secreciones a la luz del mismo, por ejemplo, las glándulas salivales y el páncreas.

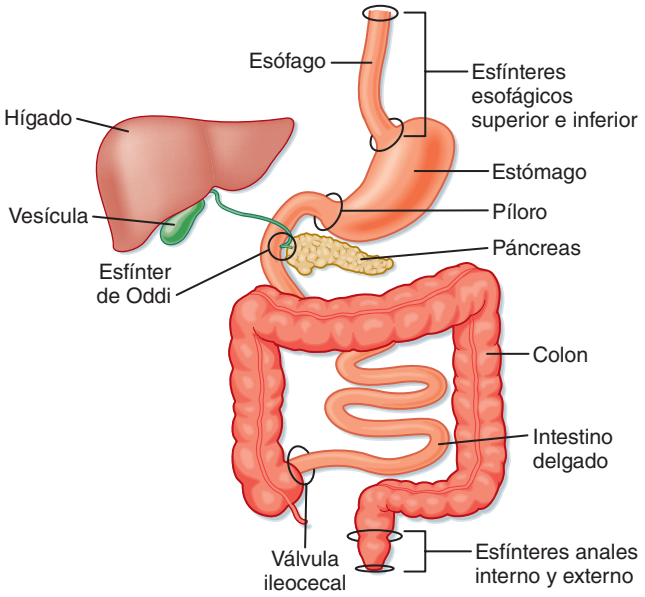
Las grandes estructuras a lo largo del tracto GI tienen muchas funciones. Una de las principales es el almacenamiento; el estómago y el colon son importantes órganos de almacenamiento para la comida digerida (también llamada quimo) y muestran especialización en función de su anatomía funcional (forma y tamaño) y mecanismos de control (contracciones tónicas del músculo liso) que les permiten realizar eficientemente su función. La función predominante del intestino delgado es la digestión y la absorción; la mayor especialización en esta región del tracto GI es la gran superficie con capacidad de absorción. El colon reabsorbe agua e iones para asegurar que no sean eliminados del organismo. La comida ingerida se mueve a lo largo del tracto GI por la acción muscular de sus paredes; separando las regiones del tracto GI, se encuentran estructuras musculares especiales llamadas **esfínteres**. Su función es aislar una región de la siguiente y proporcionar la retención selectiva de contenidos, o prevenir el reflujo, o ambas.

El flujo sanguíneo al intestino es importante para transportar los nutrientes absorbidos al resto del organismo. A diferencia de otros órganos, el drenaje venoso del tracto GI no regresa directamente al corazón sino que, primero, se introduce en la **circulación portal** que conduce al hígado. Así, el hígado es atípico en cuanto que recibe una considerable parte de su suministro sanguíneo distinta de la circulación arterial. El flujo sanguíneo GI también es notable por su regula-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ción dinámica; la circulación esplácnica recibe el 25% del gasto cardíaco, una cantidad desproporcionada a la masa del tracto GI que irriga. Después de una comida, la sangre puede ser desviada del músculo al tracto GI para soportar las necesidades metabólicas de la pared intestinal, y también para retirar los nutrientes absorbidos.

El **drenaje linfático** del tracto GI es importante para el transporte de sustancias liposolubles absorbidas a través de la pared del tracto GI. Como se verá más adelante, los lípidos y otras moléculas liposolubles (incluidas algunas vitaminas y medicamentos) son englobados en partículas demasiado grandes para pasar a los capilares, por lo que pasan a los vasos linfáticos de la pared intestinal. Estos vasos linfáticos drenan a conductos linfáticos mayores, que finalmente drenan al conducto torácico y, por él, a la parte arterial de la circulación sistémica. Esto tiene importantes aplicaciones fisiológicas en el metabolismo lipídico, y también en la capacidad de los fármacos para pasar directamente a la circulación sistémica.



● **Figura 26-1.** Anatomía general del sistema GI y división en segmentos funcionales.

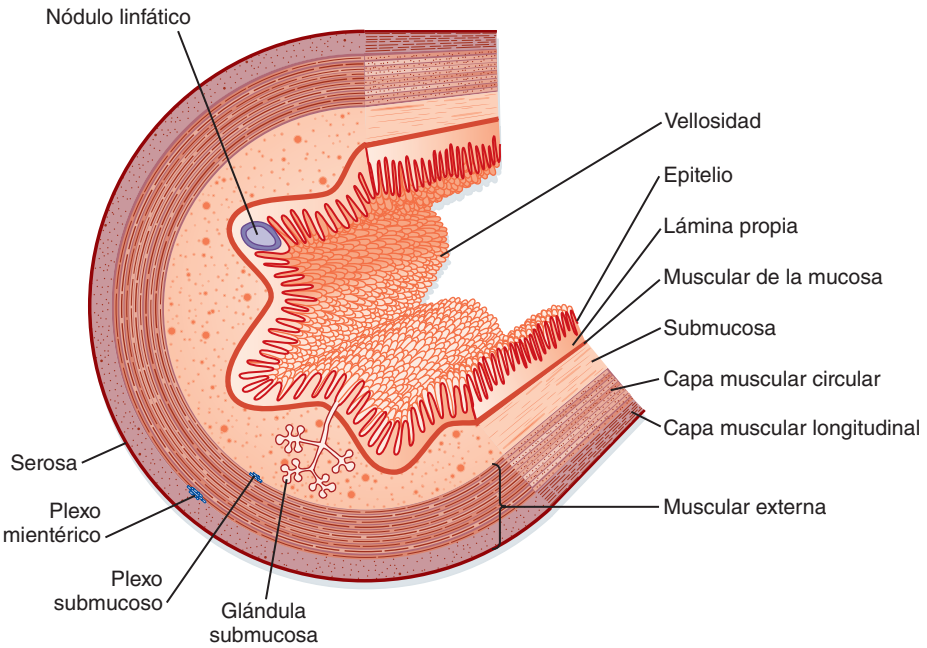
Especialización celular

La pared tubular del intestino está formada por capas de células especializadas (fig. 26-2).

Mucosa

La **mucosa** es la capa más superficial del tracto GI. Está formada por el **epitelio**, la **lámina propia** y la **muscular de la mucosa**. El epitelio está formado por una única capa de células especializadas que pavimenta la luz del tracto GI. Forma una capa continua a lo largo del tubo, junto con las glándulas y los órganos que drenan a la luz del mismo. En esta capa celular, hay distintas células epiteliales especializadas; las más abundantes son los **enterocitos**, células absortivas que expresan proteínas importantes para la digestión y la absorción de los macronutrientes. Las **células enteroendocrinas** contienen gránulos secretores que liberan péptidos y aminas reguladoras para regular la función GI. Además, las células de la mucosa gástrica están especializadas en la producción de protones, y las células productoras de mucina a lo largo del tracto GI producen una glucoproteína denominada mucina, que protege el tracto GI y lubrica el contenido intraluminal.

Las células epiteliales columnares están unidas por conexiones intercelulares conocidas como **uniones estrechas**. Estas uniones son complejos de proteínas intracelulares, y la firmeza de estas uniones se regula a través del período posprandrial. La naturaleza del epitelio varía



● **Figura 26-2.** Organización general de las capas que componen la pared del tracto GI.

http://booksmedicos.org

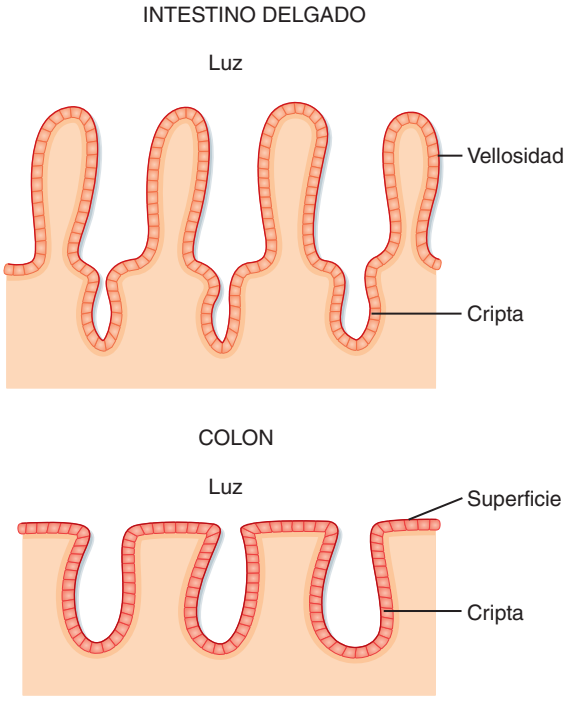
de forma importante entre las partes del tracto digestivo, dependiendo de la función predominante de cada región. Por ejemplo, el epitelio intestinal está diseñado para la absorción; estas células intervienen en la absorción selectiva de nutrientes, iones y agua. Por el contrario, el esófago tiene un epitelio escamoso sin función absortiva. Es un conducto para el transporte de la comida ingerida, y por esto necesita protección frente a la comida gruesa, como la fibra; dicha protección está proporcionada por el epitelio escamoso.

El área superficial del epitelio está tapizada por **criptas** y **vellosidades** (fig. 26-3). Las vellosidades son proyecciones en dedo de guante que sirven para aumentar el área de la superficie de la mucosa. Las criptas son invaginaciones o sacos en el epitelio. El epitelio que tapiza el tracto GI está en constante renovación mediante células que se dividen; en los seres humanos, este proceso dura unos 3 días. Estas células proliferativas se localizan en las criptas, donde hay una zona proliferativa de **células madre** intestinales.

La lámina propia se sitúa inmediatamente por debajo del epitelio, y consiste, a grandes rasgos, en tejido conjuntivo laxo que contiene colágeno y fibrillas de elastina. La lámina propia es rica en varios tipos de glándulas, y contiene vasos linfáticos y nódulos, capilares y fibras nerviosas. La muscular de la mucosa es la capa más fina e interna del músculo liso intestinal. Vista a través de un endoscopio, la mucosa tiene pliegues y crestas que son causadas por las contracciones de la muscular de la mucosa.

Submucosa

La siguiente capa es la **submucosa**, que consiste principalmente en tejido conjuntivo laxo con fibrillas de colágeno y elastina. En algunas regiones del tracto GI hay **glándulas** (invaginaciones o pliegues de la mucosa) presentes en la submucosa. Los grandes troncos nerviosos, vasos sanguíneos y linfáticos de la pared intestinal se encuentran en la submucosa, junto con uno de los plexos del sistema nervioso entérico: el **plexo submucoso**.



● **Figura 26-3.** Comparación de la morfología del epitelio del intestino delgado y el colon.

Capas musculares

La **muscular externa** o **muscular propia** se compone clásicamente de dos capas principales de células musculares lisas: una interna, circular, y una externa, longitudinal. Las fibras musculares en la **capa circular** se orientan circunferencialmente, mientras que las fibras musculares de la **capa longitudinal** se orientan a lo largo del eje longitudinal del tubo. En los seres humanos y en la mayoría de los mamíferos, la capa muscular circular del intestino delgado está dividida en una capa interna y densa, que está formada por células más pequeñas y juntas, y una capa más externa. Entre las capas circular y longitudinal se localiza el otro plexo del sistema nervioso entérico, el **plexo mientérico**. Las contracciones de la muscular externa mezclan y hacen circular el contenido de la luz y lo propulsan a lo largo del tracto GI.

La pared del tracto GI contiene muchas neuronas interconectadas. La submucosa contiene una densa red de células nerviosas denominadas plexo submucoso (también conocido como **plexo de Meissner**). El principal plexo mientérico (**plexo de Auerbacch**) se encuentra entre las capas circular y longitudinal del músculo liso. Estos plexos intramurales constituyen el sistema nervioso entérico. Este sistema ayuda a integrar las actividades motora y secretora del sistema GI. Si los nervios simpáticos y parasimpáticos del intestino se seccionan, la mayoría de las actividades motoras y secretoras continúan, porque estos procesos están directamente controlados por el sistema nervioso entérico.

Serosa

La **serosa** o **adventicia** es la capa más externa del tracto GI, y consiste en una capa de células mesoteliales escamosas. Forma parte del **mesenterio** que recubre la superficie de la pared abdominal y fija los órganos a la cavidad abdominal. Las membranas mesentéricas segregan un fluido fino y viscoso que ayuda a lubricar los órganos abdominales para que el movimiento de los mismos sea posible, mientras que las capas musculares se contraen y relajan.

MECANISMOS REGULADORES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Como paso previo a examinar la fisiología del tracto gastrointestinal en detalle, se explicarán aquí los mecanismos de control que regulan cada función. Al contrario de los sistemas cardiovascular o circulatorio, el tracto GI oscila entre períodos de relativa latencia (períodos intercomidas) y períodos de intensa actividad tras la ingesta de comida (período posprandrial). En consecuencia, el tracto GI tiene que detectar y responder adecuadamente a la ingesta de comida. Además, los macronutrientes que contienen los alimentos pueden variar considerablemente, y son necesarios mecanismos que detecten estas variaciones y determinen respuestas fisiológicas adecuadas. Así, el sistema GI tiene que comunicarse con órganos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

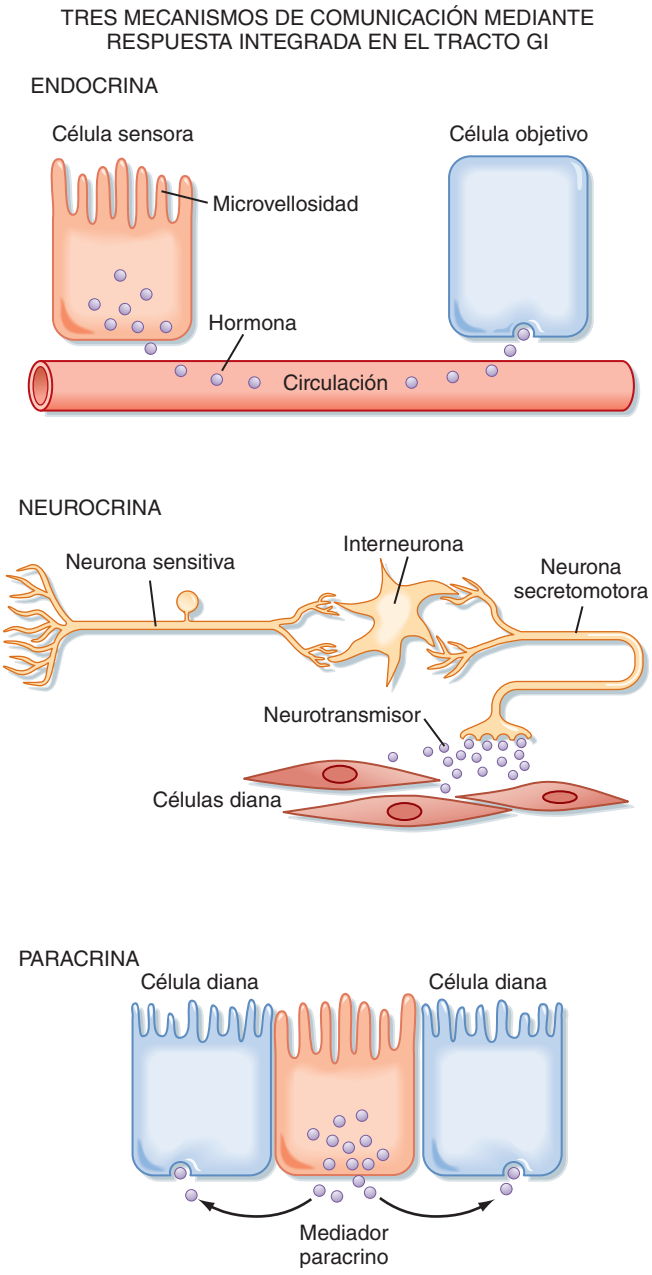
asociados a él, como el páncreas. Finalmente, y dado que el tracto GI es esencialmente un tubo largo, son necesarios mecanismos por los cuales los procesos que tienen lugar en la porción proximal sean tenidos en cuenta por las regiones más distales, y viceversa.

Hay tres mecanismos de control principales involucrados en la regulación de la función GI: **endocrino**, **paracrino** y **neural** (fig. 26-4).

Regulación endocrina

La regulación endocrina describe el proceso en el que la célula sensora del tracto GI, una célula **enteroendocrina**, responde al estímulo secretando un péptido u hormona reguladora que viaja por el torrente sanguíneo para localizar células desprendidas del punto de secreción. Las células que responden a una hormona GI expresan receptores específicos para esta hormona. Las hormonas liberadas del tracto GI tienen efectos sobre células localizadas en otras regiones del tracto GI, como el páncreas. Además, las hormonas GI tienen efectos sobre otros tejidos sin papel directo en la digestión y la absorción, incluyendo células endocrinas hepáticas y cerebrales.

Las células enteroendocrinas se encuentran integradas con gránulos secretores cuyos productos son secretados como respuesta de la célula a estímulos químicos y mecánicos en la pared del tracto GI (fig. 26-5). Además, las células enteroendocrinas pueden ser estimuladas por impulsos neurales u otros factores independientes de la comida. Las células enteroendocrinas más habituales en la pared intestinal son del tipo «abierto»; estas células poseen una membrana apical en contacto con la luz del tracto GI (generalmente, considerada como la localización donde se genera el estímulo) y una membrana basolateral por la que fluyen las secreciones. Existen también células enteroendocrinas de tipo «cerrado», que no tienen membrana en contacto con la superficie luminal del intestino; son un ejemplo las **células enterocromafines** del epitelio gástrico, que segregan histamina.



● Figura 26-4. Los tres mecanismos por lo que se regula la función del tracto GI en la respuesta integrada a la ingesta.



● Figura 26-5. Fotografía de microscopía electrónica de una célula endocrina de tipo abierto del tracto GI. Nótese la microvellosidad en la proyección apical y los gránulos secretores en la porción basolateral de la célula. (De Barrett K: Gastrointestinal Physiology [Lange Physiology Series]. New York, McGraw-Hill, 2005.) (Cortesía de Leonard R. Johnson, Ph.D.)

http://booksmedicos.org

Hay muchos ejemplos de hormonas segregadas por el tracto GI (tabla 26-1); conviene recordar que la primera hormona descrita fue la hormona GI **secretina**. Una de las hormonas GI mejor estudiadas es la **gastrina**, liberada por las células endocrinas que se sitúan en la pared del estómago distal. La liberación de gastrina es estimulada por la activación del sistema parasimpático GI, y su liberación estimula potencialmente la secreción ácida gástrica del período pospandrial.

Regulación paracrina

La regulación paracrina describe el proceso en el que un «mensajero químico» o péptido regulador se libera de una célula sensora, con frecuencia una célula enteroendocrina, en la pared intestinal, para actuar sobre células objetivo cercanas, por difusión a través del espacio intersticial. Los agentes paracrinos ejercen sus acciones sobre distintos tipos celulares en la pared del tracto GI, incluyendo células musculares lisas, enterocitos con capacidad absortiva, células secretoras de las glándulas e incluso otras células enteroendocrinas. Existen varios agentes paracrinos importantes reflejados en la tabla 26-1, junto con su lugar de producción, punto de acción y función. Un importante mediador paracrino de la pared intestinal es la histamina. Las células enterocromafines localizadas en las glándulas gástricas almacenan y liberar histamina en el estómago. La histamina se distribuye a través del espacio intersticial por la lámina propia hacia células parietales vecinas, y estimula la producción ácida. La **serotonina** (5-hidroxitriptamina [5-HT]), liberada por las neuronas entéricas, mastocitos de la mucosa y **células enterocromafines**, regula las funciones del músculo liso y la absorción de agua a través de la pared intestinal. Hay otros mediadores paracrinos en la pared intestinal, incluyendo prostaglandinas, adenosina y óxido nítrico (NO); las funciones de estos mediadores no son bien conocidas, pero son capaces de producir cambios en el funcionamiento del sistema GI.

Muchas sustancias pueden funcionar a la vez como reguladores endocrinos y paracrinos del sistema GI. Por ejemplo, la **colecistocinina**, liberada en el duodeno como respuesta a las proteínas y lípidos de la dieta, actúa localmente en las terminales nerviosas de forma paracrina, y también influye sobre el páncreas. Esta característica se tratará con detalle en el capítulo 29.

Regulación neural de la función gastrointestinal

Los nervios y neurotransmisores desempeñan un papel importante regulando la función del tracto GI. De forma esquemática, la regulación neural se produce cuando una terminal nerviosa localizada en el tracto GI libera un neurotransmisor con efecto sobre la célula que está inervando. De cualquier manera, no siempre hay sinapsis entre los nervios motores de las células efectoras y el tracto GI. La regulación neural del tracto GI es muy importante para cada órgano, así como entre partes distantes del tracto GI.

A NIVEL CELULAR

La modificación pospandrial de los péptidos hormonales confiere selectividad al receptor.

Hay muchos subtipos de receptores para las hormonas peptídicas reguladoras liberadas desde las células endocrinas en la pared intestinal. Su selectividad de acción está determinada por la modificación postranslacional de las hormonas peptídicas, que es la que les confiere selectividad para el receptor. Un ejemplo de ello es el péptido YY (PYY). Hay muchos subtipos de receptor para el PYY, clasificados de Y1 a Y7, no todos ellos localizados en el intestino; Y2 e Y5 se expresan en el tracto GI. Las células endocrinas de la pared intestinal liberan PYY, principalmente como respuesta a ácidos grasos, como un péptido de 36 aminoácidos. No obstante, puede ser fragmentado a PYY3-36 por la enzima dipeptídica peptidasa IV, una peptidasa de membrana. Esta forma de péptido es selectiva para el receptor Y2. Así, la presencia de la enzima que fragmenta el péptido puede alterar la respuesta biológica a la secreción de PYY.

Tabla 26-1. Mediadores hormonales y paracrinos del tracto GI

Hormona	Origen	Estímulo que la libera	Vía de activación	Dianas	Efecto
Colecistocinina	Duodeno (células I)	Ácidos grasos y proteínas hidrolizadas	Paracrino, endocrino	Terminales aferentes vagales, células acinares del páncreas	Inhibición del vaciado gástrico y la secreción de protones; estimulación de la secreción de enzimas pancreáticas, saciedad, contracción de la vesícula biliar
Gastrina	Antro gástrico (células G)	Oligopéptidos	Endocrina	Células ECL y células parietales del cuerpo gástrico	Estímulo de las células parietales para secretar protones y células ECL para segregar histamina
Secretina	Duodeno (células S)	Protones	Paracrina y endocrina	Terminaciones vagales aferentes y células del ducto pancreático	Estimulación de las secreciones pancreáticas (agua y bicarbonato)
Péptido gluco-insulinotropo	Intestino (células K)	Ácidos grasos y glucosa	Endocrina	Células B del páncreas	Estímulo de la secreción de insulina
Péptido YY (PYY)	Intestino (células L)	Ácidos grasos, glucosa y proteínas hidrolizadas	Endocrina y paracrina	Neuronas y músculo liso	Inhibición del vaciado gástrico, secreción pancreática, secreción ácida gástrica, motilidad intestinal, saciedad
Péptidos derivados del proglucagón 1 y 2	Intestino (células L)	Ácidos grasos, glucosa y proteínas hidrolizadas	Endocrina y paracrina	Neuronas y células epiteliales	Homeostasia de la glucosa, proliferación de células epiteliales

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

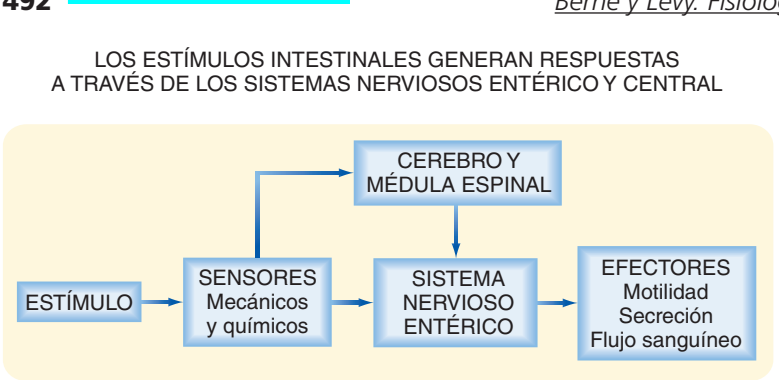


Figura 26-6. Control neural jerarquizado de la función GI. Los estímulos de la comida sobre el tracto GI (químicos, mecánicos, osmóticos...) las vías sensitivas –aferentes– tanto intrínseca como extrínseca, que en consecuencia activarán los reflejos neurales intrínseco y extrínseco.

APLICACIÓN CLÍNICA

El péptido glucagón-like («similar al glucagón») 1 o GLP-1 es un péptido regulador liberado por las células enterocromafines de la pared intestinal como respuesta a la presencia en la luz intestinal de lípidos e hidratos de carbono. El GLP-1 se origina por un procesamiento especial del gen del glucagón, el mismo gen que se expresa en el páncreas y da lugar al glucagón. El GLP-1 está implicado en la regulación de la glucemia estimulando la síntesis y secreción de insulina. Los agonistas del receptor de GLP-1 mejoran la sensibilidad a la insulina en modelos de animales diabéticos y en los seres humanos. La administración de GLP-1 también reduce el apetito y la ingesta, y retrasa el vaciamiento gástrico, respuestas que podrían contribuir a mejorar la tolerancia a la glucosa. Los agonistas de larga duración del receptor de GLP-1, como la exanatida, han sido aprobados para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

La regulación neural del tracto GI es sorprendentemente compleja. El intestino está inervado por dos grupos de nervios: extrínsecos e intrínsecos. El **sistema nervioso extrínseco** se compone de nervios que inervan el intestino y cuyos cuerpos celulares se localizan fuera de la pared intestinal; estos nervios extrínsecos forman parte del sistema nervioso autónomo. El **sistema nervioso intrínseco**, también denominado **sistema nervioso entérico**, tiene cuerpos celulares integrados en la pared intestinal (plexos submucoso y entérico). Algunas funciones dependen de manera importante del sistema nervioso extrínseco, mientras que otras pueden tener lugar independientemente del mismo y enteramente controladas por el sistema nervioso entérico. No obstante, los nervios extrínsecos a menudo pueden regular funciones del sistema nervioso intrínseco (fig. 26-7).

Sistema nervioso extrínseco

La inervación neural extrínseca se produce a través de las dos grandes subdivisiones del sistema nervioso autónomo: los sistemas simpático y parasimpático (v. fig. 26-7). La **inervación parasimpática** del tracto GI se lleva a cabo por la vía del nervio vago y los nervios pélvicos. El nervio **vago**, el décimo par craneal, inerva el esófago, el estómago, la vesícula, el páncreas, la primera parte del intestino, el ciego y la parte proximal del colon. Los nervios **pélvicos** inervan la parte distal del colon y la región anorrectal, además de otros órganos pélvicos que no forman parte del tracto GI.

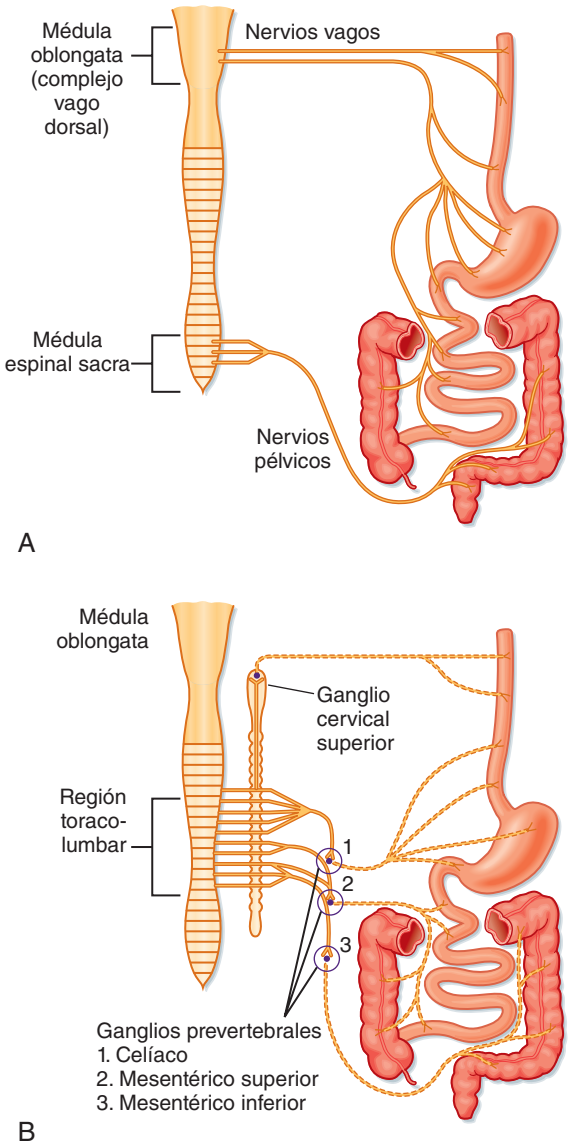


Figura 26-7. La inervación extrínseca del tracto GI está formada por la subdivisiones parasimpática (**A**) y simpática (**B**) del sistema nervioso autónomo.

En consonancia con la clásica organización del sistema nervioso parasimpático, los cuerpos **preganglionares** de sus neuronas se sitúan en el rafe (vago) o en la porción sacra de la médula espinal (pélvicos) Los axo-

http://booksmedicos.org

nes de estas neuronas viajan por los nervios (vago y pélvico) hacia el tracto GI, donde realizan sinapsis con las neuronas **posganglionares** en la pared del órgano que, en este caso, son neuronas entéricas de la pared GI. No hay una inervación directa desde los nervios eferentes a las células efectoras de la pared GI; la ruta de transmisión siempre es a través de una neurona del sistema nervioso extrínseco.

En concordancia con la transmisión en el sistema nervioso autónomo, la sinapsis entre las neuronas preganglionares y posganglionares siempre es de tipo nicotínico. Esto significa que dicha sinapsis está mediada por la liberación de acetilcolina desde la terminación nerviosa y actuando sobre receptores nicotínicos localizados en la neurona posganglionar que, en este caso, es una neurona intrínseca.

La inervación simpática está proporcionada desde cuerpos celulares de la médula espinal y fibras que terminan en los **ganglios prevertebrales** (celíaco, mesentéricos superior e inferior); éstas son las neuronas preganglionares que forman sinapsis con las neuronas posganglionares en el ganglio, desde donde las fibras llegan al órgano efector siguiendo el trayecto de los grandes vasos sanguíneos y sus ramas. En ocasiones, la sinapsis se produce en los ganglios de la cadena **paravertebral**, como ocurre con la inervación simpática de otros órganos. Algunas fibras simpáticas vasoconstrictoras inervan directamente los vasos sanguíneos del tracto GI, y otras inervan estructuras glandulares en la pared intestinal.

El sistema nervioso autónomo (tanto en su porción simpática como en la parasimpática) lleva las fibras de las neuronas **aferentes** (hacia el SNC); dichas fibras son **sensitivas** por naturaleza. Los cuerpos celulares de las **aferentes vagales** están en el ganglio nodoso. Estas neuronas tienen una proyección central que termina en el **núcleo del tracto solitario** de la médula, y otra proyección en la pared intestinal. Los cuerpos vertebrales de las neuronas **espinales aferentes** que recorren la vía simpática están organizadas de forma segmentaria y localizadas en los ganglios de las raíces dorsales medulares. Las terminaciones periféricas de los aferentes espinales y vagales se localizan en todas las capas de la pared GI, donde recogen información sobre el estado del sistema GI. Las neuronas aferentes mandan esta información al SNC. Dicha información revela características del contenido luminal, como la acidez, el contenido en nutrientes y la osmolaridad, así como el grado de estiramiento o contracción del músculo liso. La inervación aferente también es responsable de transmitir los estímulos dolorosos al SNC.

En la inervación extrínseca del tracto GI se encuentran todos los componentes de la vía **refleja**: neuronas aferentes, interneuronas y neuronas eferentes. Estos reflejos pueden estar mediados enteramente por el nervio vago (**reflejo vagovagal**), que posee fibras tanto aferentes como eferentes. Las aferentes vagales mandan información sensitiva al SNC, donde forman sinapsis con una interneurona que conduce la actividad hacia la neurona eferente. Estos reflejos extrínsecos resultan fundamentales para la regulación del tracto GI tras la ingesta. Como ejemplo de un reflejo vagovagal importante se halla el reflejo de relajación gástrica, por el que la distensión gástrica origina una relajación del músculo liso gástrico; esto permite que el llenado gástrico se produzca sin un aumento de presión intraluminal.

En general, como ocurre en otros sistemas del organismo, los sistemas nerviosos simpático y parasimpático tienden a trabajar de forma antagónica. En cualquier caso, esto no es tan sencillo como en el sistema cardiovascular. La activación del sistema nervioso parasimpático es importante para integrar la respuesta a la comida, como se verá en numerosas ocasiones en capítulos sucesivos. El sistema nervioso parasimpático, generalmente, consigue la activación de procesos fisiológicos en la pared digestiva, aunque hay notables excepciones. Por el contrario, el sistema nervioso simpático tiende a inhibir las funciones digestivas, y se activa con mayor frecuencia en situaciones patológicas. Principalmente, la activación del sistema simpático inhibe las funciones de la musculatura lisa; la excepción a ello se encuentra en la inervación simpática de los esfínteres, donde la activación simpática suele inducir la contracción muscular. Además, el sistema nervioso simpático es importante en la regulación del flujo sanguíneo del tracto GI.

Inervación neural intrínseca

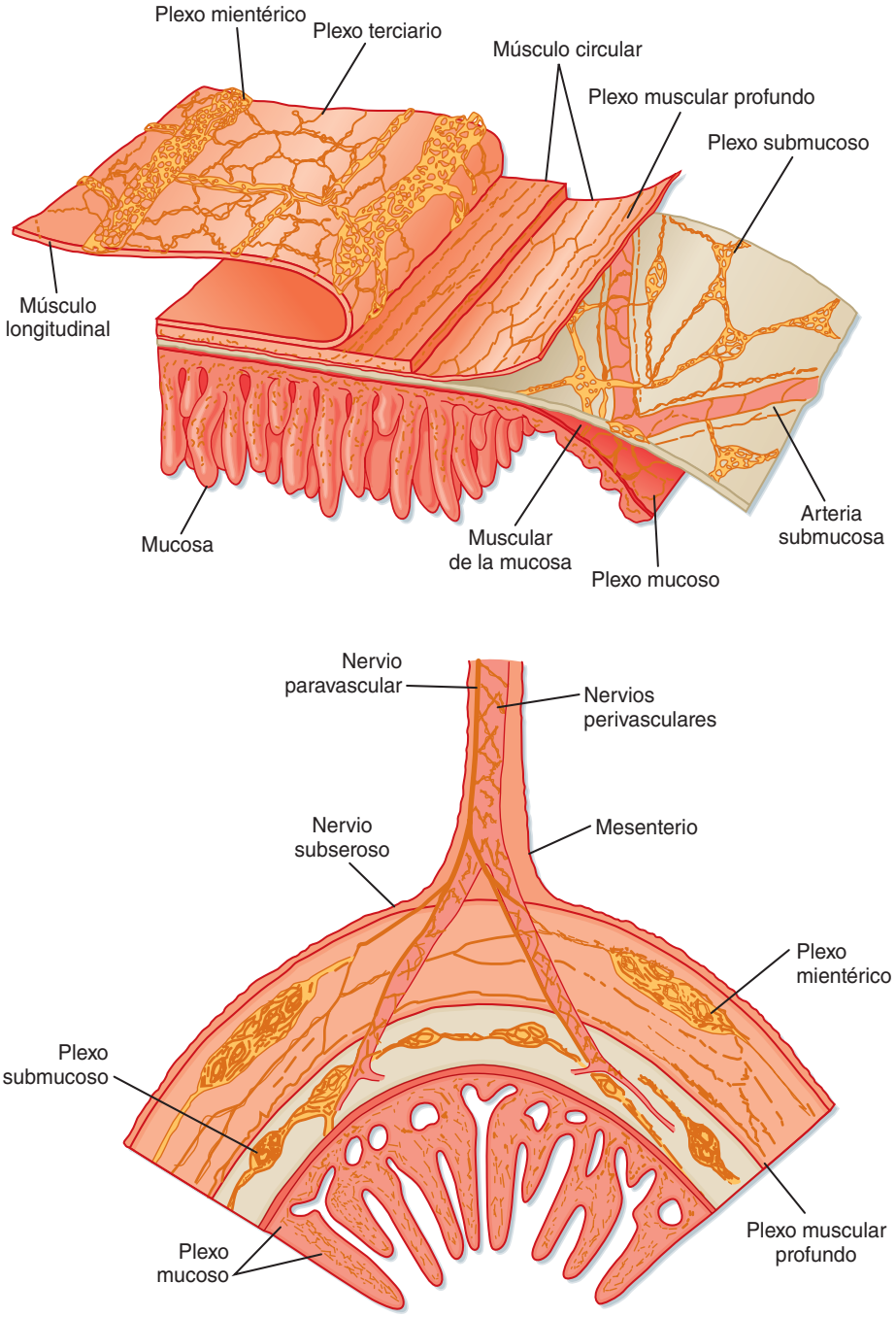
El sistema nervioso entérico se compone de dos plexos principales, que no son sino agrupaciones de cuerpos neuronales (ganglios) y sus terminaciones, ambos integrados en la pared digestiva (fig. 26-8). El **plexo mientérico** se sitúa entre las capas musculares longitudinal y circular, y el **plexo submucoso**, en la submucosa. Las neuronas se ambos plexos se encuentras unidas por fibras interganglionares.

Las neuronas del sistema nervioso entérico se clasifican, desde el punto de vista funcional, en neuronas aferentes e interneuronas o neuronas eferentes, de forma similar a las del sistema nervioso extrínseco. Así, todos los componentes de la vía refleja aparecen también en el sistema nervioso entérico. El estímulo sobre la pared digestiva es detectado por las neuronas aferentes, que activan las interneuronas, y éstas, a su vez, las neuronas eferentes para modificar la función. Por esta vía, el sistema nervioso entérico actúa de manera independiente de la inervación extrínseca. No obstante, y como se vio anteriormente, las neuronas del sistema nervioso entérico están inervadas por neuronas extrínsecas, y así la función de estas vías reflejas puede ser modulada por el sistema nervioso extrínseco. Como el sistema nervioso entérico es capaz de manejar sus propias funciones integradas y rutas reflejas complejas, a veces se conoce como el «pequeño cerebro del aparato digestivo», por su importancia y complejidad. Se calcula que hay tantas neuronas en el sistema nervioso entérico como en la médula espinal. Además, muchas hormonas GI también pueden actuar como neurotransmisores en el sistema nervioso autónomo y en regiones cerebrales implicadas en procesos autónomos. Estos mediadores y péptidos reguladores son, por tanto, conocidos como «**péptidos cerebro-intestino**», y los componentes, tanto extrínsecos con intrínsecos, son referidos como «eje **cerebro-intestino**».

RESPUESTA DEL TRACTO GI A LA INGESTA

Este capítulo introductorio proporciona una visión de conjunto sobre la anatomía y los mecanismos reguladores del tracto GI. En los capítulos siguientes se explicará la **res-**

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 26-8.** El sistema nervioso entérico en la pared del tracto GI.

APLICACIÓN CLÍNICA

La enfermedad de Hirschsprung es una anomalía congénita del sistema nervioso entérico caracterizada por la imposibilidad de paso del meconio en el parto, o estreñimiento grave en la infancia. La característica típica de la enfermedad es la ausencia de neuronas mientéricas y submucosas en la parte distal del colon y el recto. Es una enfermedad poligénica, con mutaciones características en por lo menos tres clases distintas de genes implicados en el desarrollo y diferenciación neuronal.

puesta integrada a la ingesta, con el propósito de profundizar en los detalles de la fisiología GI. La respuesta a la ingesta se divide clásicamente en fases: cefálica, oral, esofágica, gástrica, duodenal e intestinal. En cada fase, la comida proporciona determinados **estímulos** (químicos, mecánicos, osmóticos y otros) que activan diferentes **mecanismos** (neural, paracrino y humoral) para condicionar cambios en las **funciones efectoras** (secreción y motilidad). Existe bastante polémica en torno a los mecanismos reguladores que se han mencionado, y que se detallarán en capítulos posteriores. Como ocurre con el mantenimiento de la homeostasia en otros sistemas del organismo, el control de las funciones GI requiere mecanismos reguladores complejos para captar información y actuar de forma dinámica.

http://booksmedicos.org

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. El tracto GI es un cilindro dividido en regiones que realizan diferentes funciones asociadas con la digestión y la absorción.
2. La pared del tracto GI se divide en capas: mucosa, submucosa y muscular.
3. Hay tres mecanismos principales de control: hormonal, paracrino y neural.
4. La inervación del tracto GI es particularmente interesante, porque se basa en dos componentes interrelacionados: intrínseco y extrínseco.
5. La inervación extrínseca (cuerpos neuronales fuera de la pared del tracto GI) está compuesta por dos subdivisiones del sistema nervioso autónomo: simpático y parasimpático; ambos tienen un importante componente sensitivo (aferente).
6. La parte intrínseca del sistema nervioso entérico puede actuar independientemente de la inervación neural extrínseca.
7. Cuando la comida pasa por cada segmento del sistema GI, los mecanismos sensitivos detectan la presencia de nutrientes y desencadenan las respuestas fisiológicas adecuadas en dicha región del tracto y en las distales a ella. Estas respuestas están mediadas por vías endocrinas, paracrinas y neurales.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Las fases cefálica, oral y esofágica de la respuesta integrada ante una comida

En este capítulo se expondrán los procesos que se producen en el tracto gastrointestinal (GI) en los estadios precoces de la respuesta integrada a la comida. Incluso antes de que la comida sea ingerida, ya hay cambios en la fisiología del tracto GI, en la que es conocida como fase cefálica, y también en la fase oral (cuando la comida ya está en la boca). Las respuestas del tracto GI a la presencia de comida están asociadas principalmente con la preparación del mismo para la digestión y la absorción. También se expondrá el paso de la comida desde la boca al esófago, la fase esofágica de la comida.

FASES CEFÁLICA Y ORAL

La principal característica de la fase cefálica es la activación del tracto GI como preparación para la ingesta. Los estímulos implicados son cognitivos e incluyen anticipación o pensamiento a cerca de consumir comida, señales olfatorias y visuales (ver y oler comida apetitosa cuando se está hambriento) y señales auditivas. Estas últimas pueden parecer inesperadas, pero fueron claramente demostradas en los experimentos clásicos de condicionamiento de Pavlov en los que se relacionaba un estímulo auditivo con la presentación de comida a los perros; eventualmente, el estímulo auditivo por sí solo podía estimular la secreción. Una analogía en la vida real es el ser llamado a la cena. Todos estos estímulos dan lugar a un aumento del flujo neural parasimpático excitador en el intestino. Las señales sensoriales, como el olfato, estimulan los nervios sensoriales que activan el flujo parasimpático desde la médula. Las localizaciones cerebrales superiores también están implicadas (como el sistema límbico, el hipotálamo y la corteza) en los componentes cognitivos de esta respuesta. La respuesta puede ser tanto positiva como negativa; así, la anticipación a la comida y el estatus psicológico del individuo, como por ejemplo, la ansiedad, pueden alterar la respuesta cognitiva a una comida; de cualquier forma, la vía final común es la activación de los núcleos motores dorsales en la médula, la región donde se sitúan los cuerpos neuronales de las neuronas vagales preganglionares; la activación de estos núcleos lleva a una actividad aumentada de las fibras eferentes que se dirigen al tracto GI por el nervio vago. Como contrapartida, las fibras eferentes activan las neuronas motoras posganglionares (denominadas motoras porque su activación origina un cambio en la función de las células efectoras). El flujo aumentado parasimpático dispara la secreción salival, la secreción gástrica ácida, la secreción de enzimas pancreáticas, la contracción de la vesícula biliar y la relajación del esfínter de Oddi (el esfínter situado entre el conducto biliar común y el duodeno). Todas estas respuestas estimulan la habilidad del tracto GI para recibir y digerir la comida. La respuesta salival está mediada por el IX par craneal; el resto de respuestas están mediadas por el nervio vago.

Muchas de las características de la **fase oral** son imposibles de distinguir de las de la fase cefálica. La única diferencia es que la comida está en contacto con la superficie del tracto GI. Así, hay un estímulo adicional generado en la boca, tanto mecánico como químico (**el gusto**); no obstante, muchas de las respuestas iniciadas por la presencia de comida en la cavidad oral son idénticas a las iniciadas en la fase cefálica, porque la vía eferente es la misma. A partir de aquí, se expondrán las respuestas específicamente iniciadas en la boca, que consisten principalmente en la estimulación de la secreción salival.

La boca es importante para la rotura mecánica de la comida y para el inicio de la digestión. La masticación subdivide y mezcla la comida con las enzimas salivales amilasa y lipasa lingual, y con la mucina glucoproteica, que lubrica la comida para su masticación y deglución. En la boca se produce una mínima absorción, aunque el alcohol y algunos fármacos se absorben en la cavidad oral, y ello puede ser clínicamente importante; de cualquier forma, y como ocurría con la fase cefálica, es importante darse cuenta de que la estimulación en la cavidad oral inicia respuestas en partes más distales del tracto GI, incluyendo un aumento de la secreción ácida gástrica, las enzimas pancreáticas, la contracción de la vesícula biliar y la relajación del esfínter de Oddi, mediados por la vía de las neuronas vagales eferentes.

Propiedades de la secreción

Consideraciones generales

Las secreciones del tracto GI se producen en glándulas asociadas con el tracto (las glándulas salivales, el páncreas y el hígado), desde glándulas que forman parte de la pared propiamente dicha (glándulas de Brunner, en el duodeno) y de la propia mucosa intestinal. La naturaleza precisa de los productos de la secreción puede variar de forma importante dependiendo de la función en cada región del tracto GI; no obstante, estas secreciones tienen varias características en común. Las secreciones del tracto GI y de sus glándulas asociadas incluyen **agua**,

http://booksmedicos.org

electrólitos, **proteínas** y **agentes humorales**. El agua es esencial para generar el ambiente acuoso necesario para la acción eficiente de las enzimas. La secreción de electrólitos es importante para la generación de un gradiente osmótico que conduzca el movimiento del agua. Las enzimas digestivas secretadas en los fluidos catabolizan la rotura de macronutrientes de la comida ingerida. Además de todo esto, muchas proteínas segregadas adicionalmente a lo largo del tracto GI tienen funciones especializadas, algunas de las cuales son bien conocidas, como las de la mucina y las inmunoglobulinas, mientras que otras están empezando a ser estudiadas, como, por ejemplo, las de los péptidos trébol.

La secreción se inicia como respuesta a múltiples señales asociadas con la comida, incluyendo componentes químicos, osmóticos y mecánicos. La secreción es estimulada por la acción de sustancias efectoras específicas, también denominadas **secretagogos**, que actúan sobre las células secretoras. Los secretagogos trabajan sobre una de las tres vías que ya han sido descritas en el capítulo anterior: la vía endocrina, la paracrina y la neurocrina.

Productos de la secreción

Los componentes inorgánicos de las secreciones son específicos de cada región o glándula, y dependen de las condiciones particulares requeridas en dicha parte del tracto GI. Los componentes inorgánicos son electrólitos, incluyendo protones y bicarbonato. Dos ejemplos de diferentes secreciones incluyen la secreción ácida (HCl) en el estómago, que es importante para activar la pepsina y para iniciar la digestión de proteínas y bicarbonato en el duodeno, que neutraliza los ácidos gástricos y proporciona unas condiciones óptimas para la acción de las enzimas digestivas en el intestino delgado.

Los componentes orgánicos de las secreciones también son específicos de cada glándula u órgano, y dependen de la función en cada región del intestino. Los constituyentes orgánicos son enzimas (para la digestión), mucina (para la lubricación y protección de la mucosa) y otros factores, como factores del crecimiento, inmunoglobulinas y factores absortivos.

Secreción de saliva

Durante las fases cefálica y oral de la ingesta, se lleva a cabo una considerable estimulación de la secreción salival. La saliva tiene una variedad de funciones, incluidas algunas importantes para la respuesta integrada a la comida y para otros procesos fisiológicos (tabla 27-1). Las funciones principales de la saliva en la digestión incluyen lubricación e hidratación de la comida para ser tragada, solubilización del material para permitir el gusto, inicio de la digestión de los hidratos de carbono y el aclaramiento y neutralización de las secreciones gástricas que refluyen al esófago. La saliva también tiene una acción antibacteriana importante para la salud global de la cavidad oral y los dientes.

Anatomía funcional de las glándulas salivales

Existen tres pares de grandes glándulas salivales: la parótida, la submandibular y la sublingual. Además, se encuentran glándulas más pequeñas en la lengua, en los labios y en el paladar. Estas glándulas son estructuras **tubuloalveolares** características de las glándulas localizadas en el tracto GI (fig. 27-1). La porción acinar de la glándula se clasifica dependiendo de su secreción principal: serosa («acuosa»), mucosa o mixta. La glándula parótida produce principalmente secreción serosa, la sublingual, fundamentalmente mucosa, y la submandibular produce una secreción mixta.

Tabla 27-1.
Funciones de la saliva y la masticación

Rotura de la comida en partículas más pequeñas
Formación del bolo para la deglución
Inicio de la degradación y digestión de lípidos
Facilitación del gusto
Producción de estímulos intraluminales gástricos
Regulación de la ingesta y los comportamientos alimentarios
Limpieza de la boca y acción selectiva antibacteriana
Neutralización de reflujo gástrico
Crecimiento de la mucosa y protección del resto del tracto GI
Ayuda al hablar

Las células en el fondo de las glándulas o ácinos se denominan células acinares, y se caracterizan por un núcleo en posición basal, abundante retículo endoplásmico rugoso y gránulos secretores en localización apical que contienen enzimas como la amilasa y otras proteínas; también hay células mucosas en los ácinos; los gránulos de estas células son más grandes y contienen una glucoproteína especializada: la **mucina**. En la glándula hay tres clases de conductos que transportan secreciones desde el ácino hasta la apertura en la boca, y también modifican las secreciones: los conductos intercalados drenan fluido acinar en conductos más grandes, los conductos estriados, que a su vez, vacían a conductos excretores todavía más grandes. Un único y gran conducto desde cada glándula drena la saliva a la boca. Las células ductales que recubren los conductos estriados, particularmente, modifican la composición iónica y la osmolaridad de la saliva.

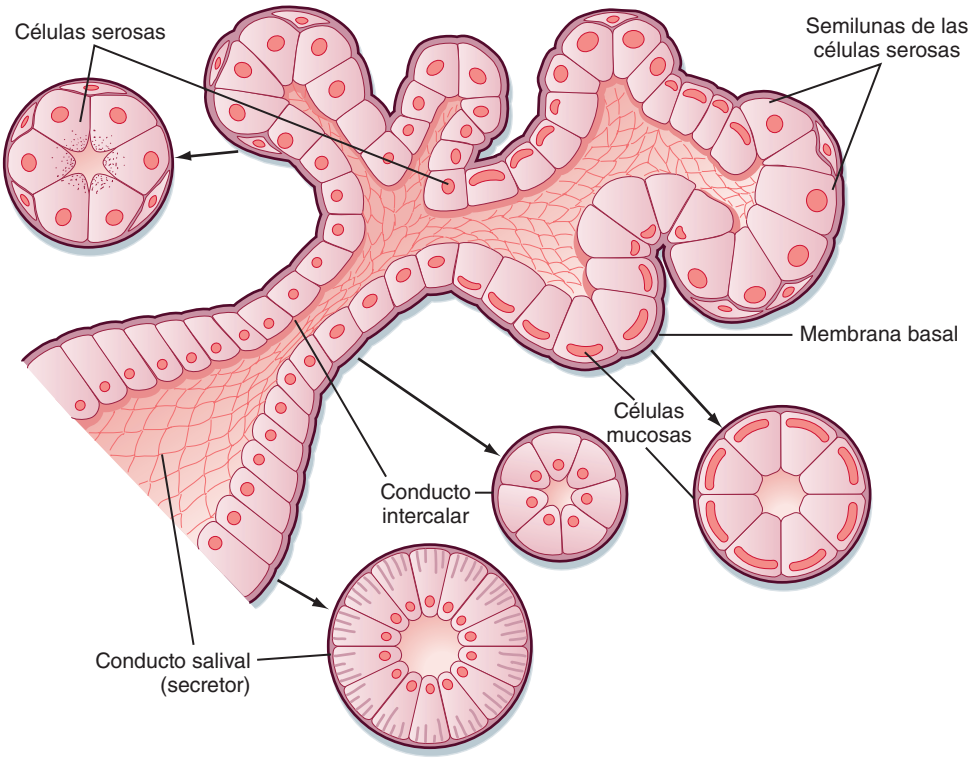
Composición de la saliva

Las propiedades más importantes de la saliva son una gran cantidad de flujo respecto a la masa de la glándula, baja osmolaridad, alta concentración de potasio y constituyentes orgánicos, incluyendo enzimas (amilasa y lipasa), mucina y factores del crecimiento. Estos últimos no parecen importantes en la respuesta integrada a la comida, pero son esenciales para un mantenimiento a largo plazo del recubrimiento del tracto GI.

La composición inorgánica depende por completo de los estímulos y del flujo salival. En los seres humanos, la secreción salival siempre es hipotónica. Sus principales componentes son: sodio, potasio, bicarbonato, calcio, magnesio y cloro. El flúor también puede ser secretado por la saliva, y las secreciones fluoradas forman la base de los tratamientos orales para la prevención de la caries dental. La concentración de iones varía con la cantidad de secreción que se estimula durante el período posprandial.

La **secreción primaria** está producida por células acinares en los ácinos (parte más profunda de las glándulas), y se modifica por las células de los conductos durante el paso de la saliva a través de los mismos. La secreción primaria es isotónica, y la concentración de las principales lesiones es similar a la del plasma. La secreción está producida predominantemente por señales dependientes del calcio que abren los canales apicales del cloro de las células acinares. A partir de ahí, el cloro fluye a la luz

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 27-1.** Estructura general de las glándulas secretoras tubuloalveolares asociadas con el tracto digestivo, por ejemplo, las glándulas salivales y del páncreas.

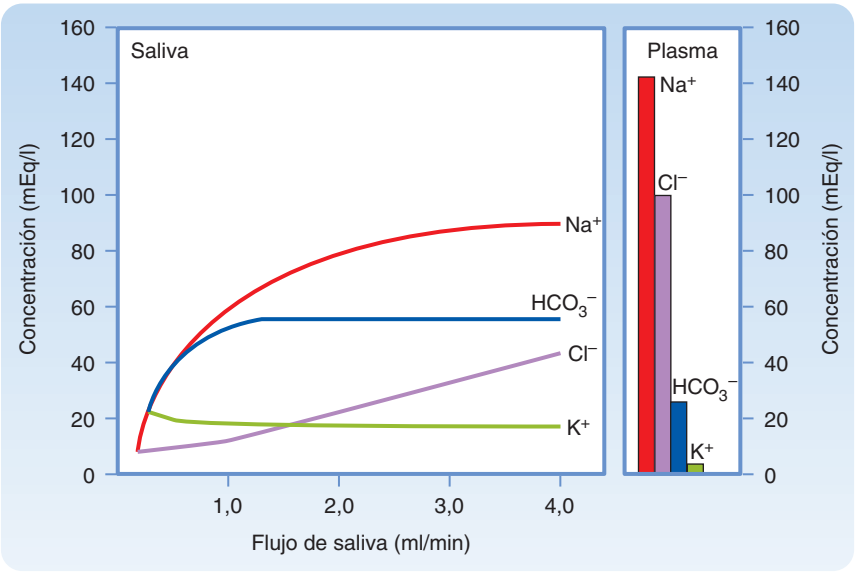
del conducto y establece un gradiente osmótico y eléctrico. Dado que el epitelio del ácino es relativamente poroso, el sodio y el agua cruzan a través del epitelio entre las uniones estrechas (**transporte paracelular**). El movimiento de agua transcelular también puede producirse mediado por los canales de la aquaporina 5. El contenido de amilasa y la velocidad de la secreción varían con el tipo nivel de estímulo. Las células de los conductos excretores y de los conductos estriados modifican la secreción primaria para producir la secreción secundaria. Las células del ducto reabsorben sodio y cloro, y segregan potasio y bicarbonato a la luz. Al final, la secreción salival es hipotónica y ligeramente alcalina. El sodio es intercambiado por protones, y algunos de los protones secretados son después reabsorbidos a cambio de potasio. Por otra parte, el bicarbonato sólo es secretado a cambio del cloro, proporcionando entonces un exceso de equivalentes básicos. La alcalinidad de la saliva es probablemente importante en la restricción de crecimiento microbiano en la boca, así como en la neutralización de reflujo gástrico ácido una vez que la saliva se traga. Cuando la secreción salival es estimulada, hay una disminución en el potasio (aunque siempre permanece en mayores concentraciones que en el plasma). El sodio se eleva acercándose a los niveles plasmáticos, el cloro y el bicarbonato también se elevan y, así, la secreción se convierte incluso en más alcalina. Hay que destacar que la secreción de bicarbonato puede estar directamente estimulada por la acción de secretagogos en las células de los conductos. El epitelio del ducto es relativamente estrecho, y pierde la expresión de aquaporinas, con lo que el agua no puede seguir a los iones lo suficientemente deprisa como para mantener la isotonicidad con flujos moderados o altos durante la secreción de saliva estimulada. Así, con un aumento de la velocidad de secreción hay menos tiempo para la modificación de los ductos, y la saliva resultante recuerda más claramente a la secreción primaria y, por tanto, al plasma; no obstante, el bicarbonato permanece elevado porque es secretado por los conductos y, posiblemente, por las células acinares, mediante la acción de secretagogos (fig. 27-2).

Los constituyentes orgánicos de la saliva, proteínas y glucoproteínas son sintetizados, almacenados y secretados por las células acinares. Los productos principales son: amilasa (una enzima que inicia la digestión), lipasa (importante para la digestión de los lípidos), glucoproteínas (mucina, que se convierte en moco al ser rehidratada) y lisozima (ataca a las células bacterianas de la pared para evitar la colonización de las bacterias en la boca); aunque la amilasa salival inicia el proceso de digestión de los hidratos de carbono, no es necesaria en los adultos sanos, porque hay un exceso de amilasa pancreática. De igual manera, la importancia de la lipasa lingual no está clara.

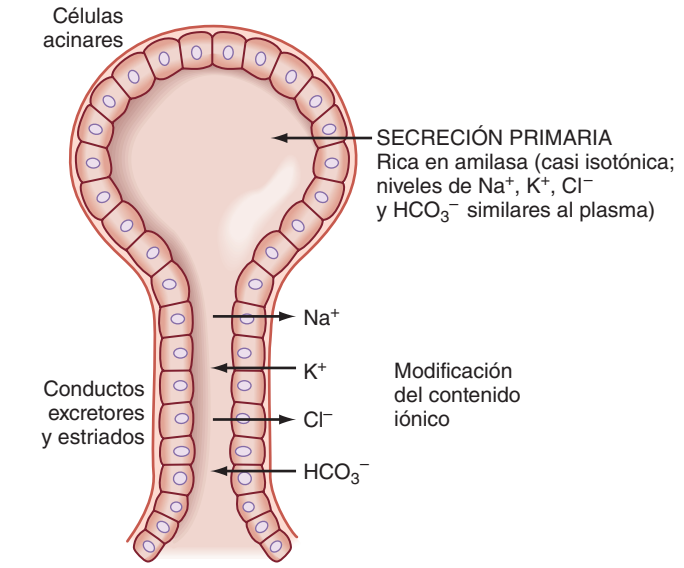
Metabolismo y flujo sanguíneo de las glándulas salivales

Las glándulas salivales producen un enorme flujo de saliva. El flujo máximo de producción de saliva en los seres humanos se encuentra en torno a 1 ml/min/g de glándula; a esta velocidad, las glándulas producen su propio peso en saliva cada minuto. Las glándulas salivales tienen una alta tasa de metabolismo y una alta irrigación sanguínea. Ambas son proporcionales a la velocidad de formación de la saliva. El flujo sanguíneo que llega a las glándulas salivales secretando a su máxima capacidad es aproximadamente 10 veces mayor que el que llega a igual masa de músculo en contracción activa. La estimulación de los nervios parasimpáticos a las glándulas salivales aumenta el flujo sanguíneo dilatando la vasculatura de las glándulas. El polipéptido vasoactivo intestinal (VIP)

http://booksmedicos.org



A



B

● **Figura 27-2.** **A**, Composición de la secreción salival en función de la velocidad del flujo comparada con la concentración de iones en el plasma. La saliva es más hipotónica que el plasma durante todo su flujo. La concentración de bicarbonato en la saliva es mayor que en el plasma, excepto para velocidades de flujo muy lentas. **B**, Representación esquemática de un modelo de secreción salival en dos pasos. La secreción primaria, rica en amilasas y electrólitos, se produce en la célula acinar. La concentración de electrólitos en el plasma es similar a la de la secreción primaria, pero se modifica al atravesar el conducto, que absorbe Na^+ y Cl^- y excreta K^+ y HCO_3^-.

y la acetilcolina se liberanen las terminaciones nerviosas parasimpáticas de las glándulas salivales, y son vasodilatadoras durante la secreción.

Regulación de la secreción salival

El control de la secreción salival es exclusivamente neural. En contraste, el control de la mayoría del resto de secreciones gastrointestinales es, sobre todo, hormonal. La secreción salival está estimulada tanto por las subdivisiones simpática como parasimpática del sistema nervioso autónomo. El control fisiológico primario de las glándulas salivales se lleva a cabo por el control del sistema nervioso parasimpático. La excitación de los nervios simpáticos o parasimpáticos de las glándulas salivales estimula la secreción de saliva. Si se interrumpe el estímulo parasimpático, la salivación resulta considerablemente disminuida y la glándula salival se atrofia.

Las fibras simpáticas a las glándulas salivales nacen en el ganglio cervical superior. Las fibras preganglionares parasimpáticas viajan por ramas de los nervios facial y glosofaríngeo (pares craneales VII y IX, respectivamente). Estas fibras llevan a cabo su sinapsis con neuronas posganglionares en los ganglios dentro o cerca de las glándulas salivales. Las células acinares y de los conductos son inervadas por terminaciones parasimpáticas.

La estimulación parasimpática aumenta la síntesis y la secreción de amilasa y mucina salivales, aumenta las actividades de transporte del epitelio ductal, aumenta enormemente el flujo sanguíneo a las glándulas, y estimula el metabolismo y el crecimiento glandulares.

Mecanismos iónicos de la secreción salival

Transporte de iones en las células acinares. La figura 27-3 muestra un esquema sencillo del mecanismo de la secreción de iones por las células serosas acinares. La membrana basolateral de la célula contiene una bomba **sodio-potasio-ATPasa** y una bomba **sodio-potasio-2 cloro**. El gradiente de concentración de sodio a través de la mem-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

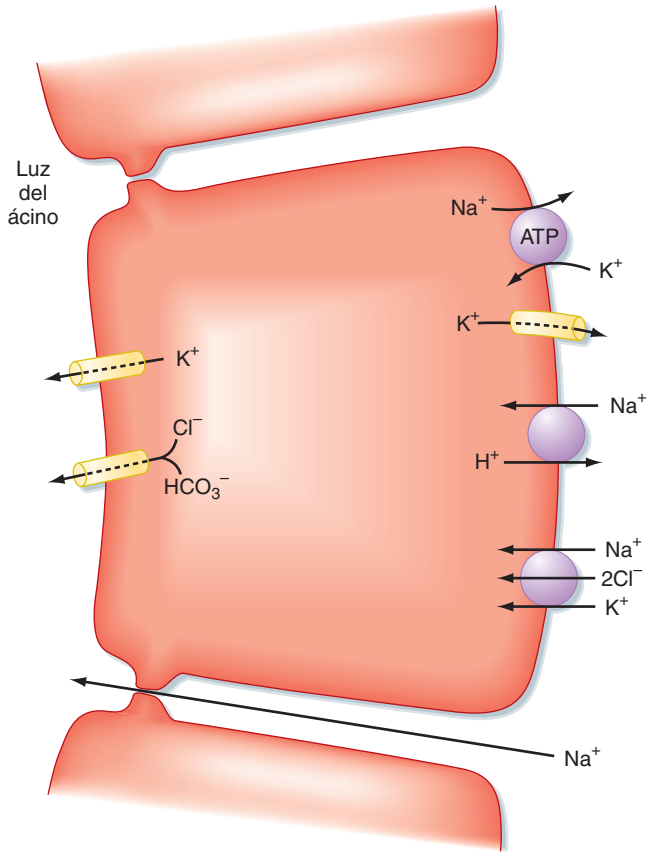


Figura 27-3. Mecanismos de transporte iónico implicados en la secreción de amilasa y electrólitos en las células acinares salivales.

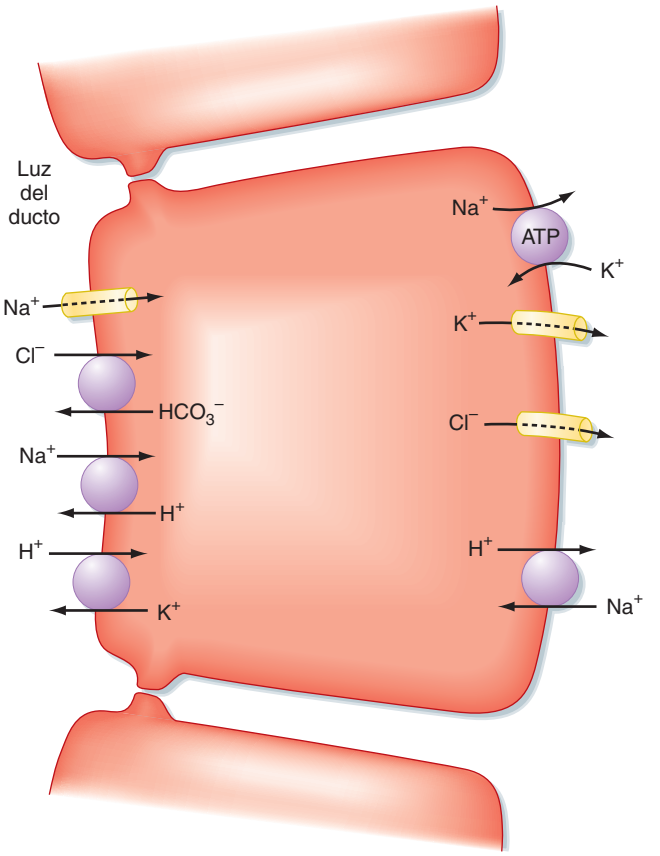


Figura 27-4. Mecanismos de transporte iónico implicados en la secreción y absorción en las células epiteliales de los conductos estriados y excretores de la glándula salival.

brana basolateral, que es dependiente de la sodio-potasio-ATPasa, proporciona el impulso de entrada para el sodio, el potasio y el cloro dentro de la célula. El cloro y el bicarbonato salen de la célula acinar y entran en la luz a través de un canal aniónico localizado en la membrana apical de la célula acinar. Esta secreción de aniones contribuye a la entrada de sodio y, por tanto, de agua en la luz acinar a través de las relativamente porosas uniones estrechas.

Los líquidos y secreciones de las células acinares son estimulados de forma importante como respuesta a la elevación del calcio intracelular, como resultado de la activación de los receptores muscarínicos mediante la acetilcolina.

Transporte de iones en las células ductulares. La figura 27-4 muestra un modelo simplificado del transporte de iones que se produce en las células epiteliales de los conductos excretor y estriado. La sodio-potasio-ATPasa, localizada en la membrana basolateral, mantiene el gradiente electroquímico de sodio y potasio que facilita la mayoría de los restantes procesos de transporte iónico en la célula. En la membrana apical, las operaciones paralelas de sodio, protones, cloro, bicarbonato y potasio dan lugar a la absorción de sodio y cloro de la luz, y a la secreción de potasio y bicarbonato a la luz. La impermeabilidad relativa del epitelio ductal al agua evita que el ducto absorba demasiada agua por osmosis.

Deglución

La deglución puede iniciarse de forma voluntaria, pero en realidad está casi enteramente mediada por reflejos.

A NIVEL CELULAR

Las células acinares y las células de los conductos de las glándulas salivales responden tanto a los agonistas colinérgicos como a los adrenérgicos. Los nervios estimulan la liberación de acetilcolina, noradrenalina, sustancia P y VIP de las glándulas salivales, y estas hormonas aumentan la secreción de amilasa y el flujo de saliva. Dichos neurotransmisores actúan principalmente elevando la concentración intracelular de AMP cíclico, y aumentan la concentración de calcio en el citosol. La acetilcolina y la sustancia P actúan sobre los receptores muscarínicos y de taquicinina, respectivamente, y aumentan la concentración citosólica de calcio en las células acinares serosas. Por contraste, la noradrenalina actúa sobre receptores beta, y el VIP, actuando sobre su propio receptor, elevan la concentración de AMPc en las células acinares. Los agonistas que elevan la concentración de AMPc en las células serosas acinares implican una secreción rica en amilasa; los agonistas que movilizan calcio implican una secreción más voluminosa, pero con una concentración más baja de amilasa. Los agonistas que movilizan calcio también pueden elevar la concentración de GMPc, que media los efectos tróficos desencadenados por estos agonistas.

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

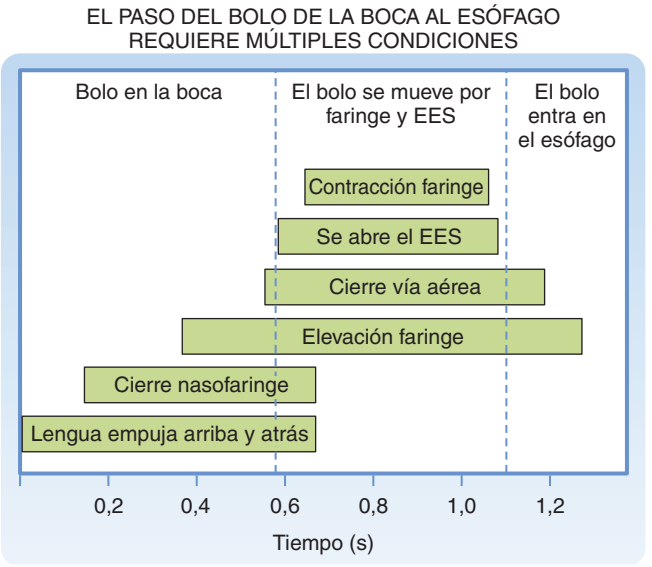
La **xerostomía** o boca seca está causada por una secreción deficiente de saliva. Puede ser congénita o desarrollada como parte de un proceso autoinmunitario. La disminución de la secreción reduce el pH en la cavidad oral, lo que puede causar la pérdida de piezas dentales y erosiones esofágicas. La secreción reducida también causa dificultades en la deglución.

APLICACIÓN CLÍNICA

La capacidad de medir y de monitorizar un amplio rango de componentes moleculares que indican un estado global de salud es útil en el diagnóstico. La saliva es un material de fácil acceso, y su recogida no implica técnicas invasivas. Se utiliza para identificar individuos enfermos (presencia de biomarcadores) y para monitorizar el progreso de pacientes bajo tratamiento. En endocrinología, los niveles de esteroides pueden medirse en su forma libre mejor que en las formas libres de plasma (p. ej., del cortisol, las hormonas sexuales, cortisol, progesterona y testosterona). Las infecciones víricas, como el virus de la inmunodeficiencia humana, herpes, hepatitis C e infección por el virus de Epstein-Barr, pueden detectarse mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las infecciones bacterianas como ***Helycobacter pylori*** pueden, asimismo, detectarse en la saliva, y la saliva también se utiliza para monitorizar niveles de drogas.

El **reflejo de la deglución** es una secuencia enormemente ordenada de eventos que impulsan la comida desde la boca a la faringe y, de ahí, al estómago. Esta cadena de reflejos también inhibe la respiración e impide la entrada de comida en la tráquea durante la deglución. El brazo aferente del reflejo de la deglución empieza cuando los efectores táctiles, la mayoría de ellos cerca de la apertura de la faringe, son estimulados por la comida. Los impulsos sensoriales desde estos receptores se transmiten al área de la médula y de la parte más baja del puente, denominada centro de la deglución. Los impulsos motores viajan desde este centro hasta la musculatura de la faringe y del esófago alto, a través de varios pares craneales, y hasta el resto del esófago a través de las neuronas motoras del nervio vago.

La secuencia en el tiempo de los eventos de la deglución se muestra en la figura 27-5. La fase voluntaria del tragado se inicia cuando la punta de la lengua separa el bolo alimenticio del resto de la comida en la boca. Primero la punta de la lengua, y más tarde las porciones más posteriores de la lengua, presionan contra el paladar duro. La acción de la lengua mueve el bolo hacia atrás y hacia arriba en la boca. Así, el bolo es obligado a ir hacia la faringe, donde estimula los receptores táctiles que inician el reflejo de la deglución. La fase faríngea de la deglución implica la siguiente secuencia de eventos, que se producen en menos de un segundo: 1) el paladar blando es empujado hacia arriba, y los recesos palatofaríngeos se mueven hacia dentro uno contra el otro; este movimiento evita el reflejo de comida hacia la nasofaringe y abre un estrecho pasaje a través del cual se mueve la comida hacia la faringe; 2) las cuerdas vocales son empujadas juntas, y la laringe se mueve hacia delante y hacia arriba contra la epiglotis; estas acciones evitan que la comida entre en la tráquea, y ayudan a abrir el esfínter esofágico superior (EES); 3) el EES se relaja para recibir el bolo de comida, y, por último, 4) los músculos constrictores superiores de la faringe se contraen fuertemente para obligar al bolo a desplazarse hacia la faringe. Una onda peristáltica se inicia con la contracción de los músculos constrictores superiores de la faringe, y dicho impulso se mueve hacia el esófago. Esta onda fuerza al bolo de comida hacia el EES, ahora relajado. Durante el estadio faríngeo de la deglución, la respiración también está inhibida de forma refleja. Después de que el bolo de comida haya pasado al EES, un nuevo reflejo provoca la constricción del esfínter.

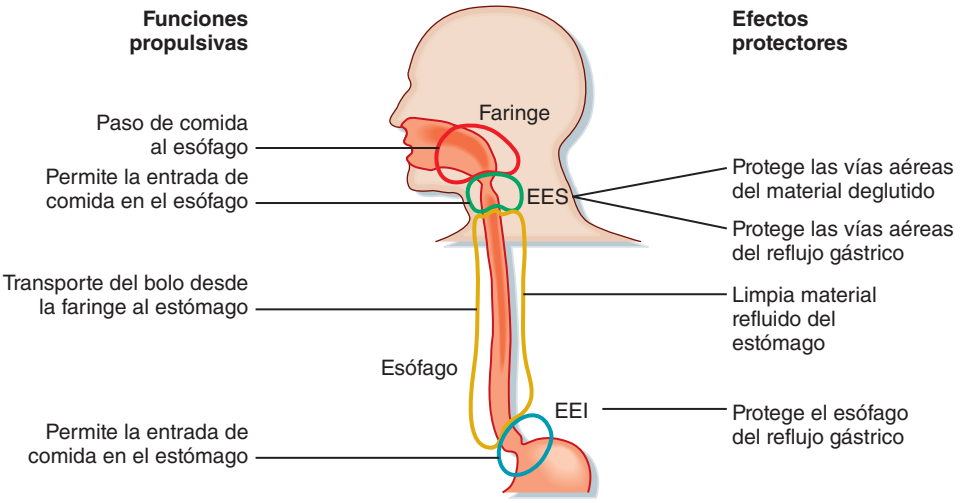


● **Figura 27-5.** Organización de los eventos motores en la faringe y el esfínter esofágico superior durante la ingesta.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **enfermedad por reflujo gastroesofágico** (ERGE) está referida habitualmente a la pirosis o a la indigestión, y se produce cuando el esfínter esofágico inferior permite que los contenidos ácido del estómago refluyan hacia la parte distal del esófago. Esta región del esófago, al contrario que el estómago, no posee un fuerte sistema para proteger las capas de la mucosa. Por ello, el ácido activa las fibras dolorosas dando lugar a dolor y malestar. Éste no es un fenómeno inusual, incluso en pacientes sanos. A largo plazo, el reflujo continuo puede ocasionar la lesión de la mucosa esofágica. En este caso, esta situación se denomina ERGE, y puede tratarse con antagonistas H_2 que reducen la secreción ácida gástrica, como la ranitidina, o por inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 27-6.** El esófago y los esfínteres tienen muchas funciones implicadas en el movimiento de la comida de la boca al estómago y en la protección de la vía aérea y el esófago.

FASE ESOFÁGICA

El **esófago**, el **esfínter esofágico superior (EES)** y el **esfínter esofágico inferior (EEI)** tienen dos funciones principales (fig. 27-6). En primer lugar, impulsan la comida desde la boca hacia el estómago. En segundo lugar, los esfínteres protegen la vía aérea durante la deglución, y protegen el esófago de las secreciones ácidas gástricas.

Los estímulos que inician los cambios en la actividad del músculo liso que dan lugar a las funciones **propulsiva** y de **protección** son mecánicos, y se basan en la estimulación faríngea y la distensión de la pared esofágica durante la deglución. Estas vías son exclusivamente neurales e implican reflejos tanto extrínsecos como intrínsecos. Las vías mecanosensitivas aferentes en los nervios extrínsecos (vago) e intrínsecos responden a la distensión esofágica. Estas vías incluyen reflejos activados a través de la médula (extrínseco, vago) o de forma puramente intrínseca. El músculo estriado está regulado desde el núcleo ambiguo regular, y el músculo liso está regulado por impulsos parasimpáticos a través del nervio vago. Los cambios funcionales consecuencia de los estímulos mecanosensitivos y la activación de las vías reflejas originan la peristalsis de los músculos lisos y estriados, la relajación del esfínter esofágico inferior y la relajación de la región proximal del estómago.

Anatomía funcional del esófago y de las estructuras asociadas

El esófago, al igual que el resto del tracto GI, tiene dos capas musculares (circular y longitudinal), pero es uno de los dos puntos del tracto donde aparece músculo estriado, siendo el otro el esfínter anal externo. El tipo de músculo (liso o estriado) en el esófago varía a lo largo de su trayecto. Los esfínteres esofágicos superior e inferior se componen de engrosamientos de músculo estriado o circular liso, respectivamente.

Actividad motora durante la fase esofágica

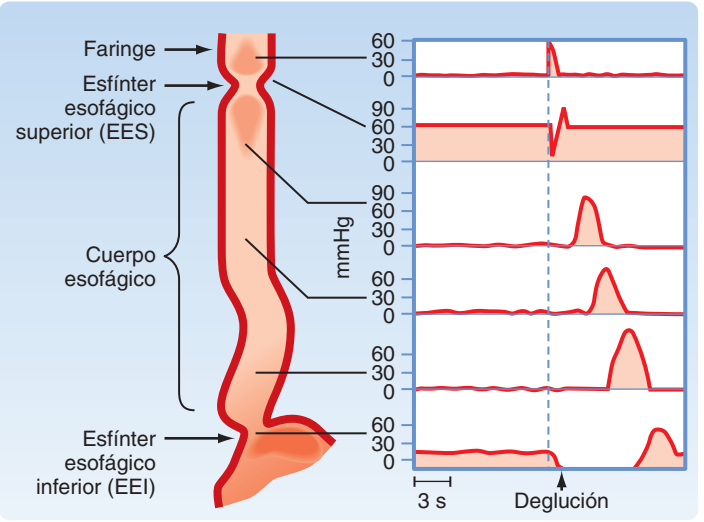
El EES, el esófago y el EEI actúan de forma coordinada para impulsar el bolo desde la faringe al estómago. Al final de la deglución, el bolo pasa a través del esfínter esofágico superior, y su presencia, mediante la estimulación de mecanorreceptores y vías reflejas, inicia una onda peristáltica (alternando contracción y relajación muscular) a lo largo del esófago, conocida como **peristalsis primaria** (fig. 27-7). Dicha onda se mueve de forma distal por el esófago lentamente (de 3 a 5 cm/s); la distensión esofágica provocada por el bolo en movimiento inicia otra onda denominada **peristalsis secundaria**. Con frecuencia, son necesarias varias peristalsis secundarias para aclarar completamente de bolo el esófago. La estimulación de la faringe por el bolo deglutido también produce relajación refleja del EEI y de la región proximal gástrica. De esta manera, cuando el bolo alcanza el EEI, éste ya está relajado para permitir el paso del bolo hacia el estómago. De forma similar, la parte del estómago que recibe el bolo también está relajada. Además, la distensión esofágica produce relajación gástrica adicional. La parte proximal del estómago se relaja al mismo tiempo que el EEI; esto se produce con cada deglución, y su función es permitir que el estómago admita grandes volúmenes con un aumento mínimo de la presión intragástrica. Este proceso se conoce como **relajación receptiva** (fig. 27-8).

El EEI también tiene importantes funciones protectoras. Está implicado en la prevención del reflujo ácido gástrico hacia el esófago; una deficiente contracción tónica del EEI se asocia con enfermedad por reflujo, una erosión gradual de la mucosa esofágica que no está tan bien protegida como la gástrica o duodenal. También hay alguna evidencia de que la peristalsis en ausencia de deglución (peristalsis secundaria) es importante para el aclaramiento del reflujo gástrico.

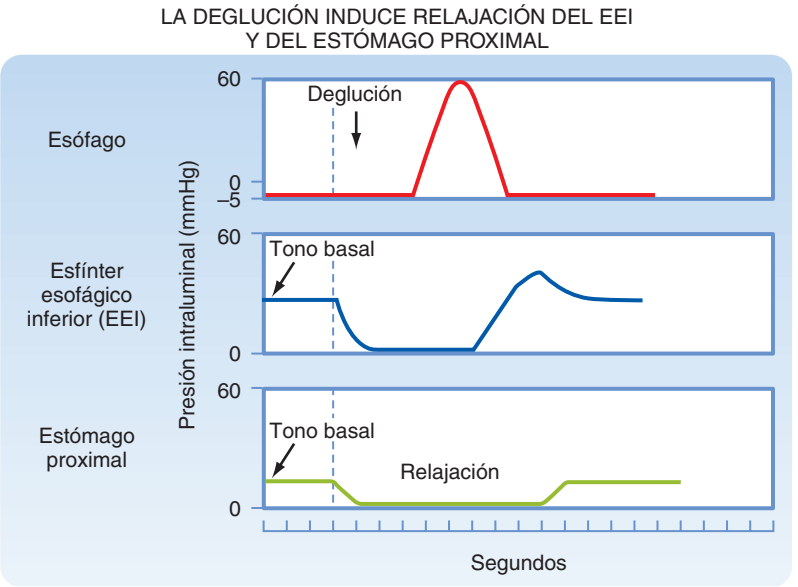
CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Las fases cefálica y oral de la ingesta comparten muchas características y preparan al resto del tracto GI para la ingesta; estas respuestas están mediadas de forma neural principalmente por la porción eferente del nervio vago.
2. La secreción salival tiene importantes funciones y, junto con la masticación de la comida, permite la formación de un bolo que puede ser deglutido y transportado a lo largo del esófago hasta el estómago.

http://booksmedicos.org



● **Figura 27-7.** Cambios en la presión de las distintas regiones de la faringe, esófago y esfínteres durante la deglución. La curva de presiones es la representación esquemática de la que se obtiene durante la manometría en un ser humano despierto. La estimulación de la faringe por la presencia del bolo inicia un descenso en la presión (apertura) del EES y una onda peristáltica de contracción a lo largo del esófago. La estimulación de la faringe también relaja el músculo liso del EEI para preparar la entrada de comida al estómago.



● **Figura 27-8.** La deglución como forma de estimulación faríngea induce la relajación refleja del EEI y de la parte proximal del estómago para permitir la entrada de comida.

3. La composición iónica de la saliva varía con la velocidad del flujo, que es estimulado durante la ingesta. La secreción primaria se origina en las células de los ácinos, y está modificada por las células epiteliales conforme pasa a través de los conductos.
4. La regulación de la secreción salival es exclusivamente neural; la inervación parasimpática es la más importante en la respuesta a la comida.
5. El reflejo de deglución se basa en una secuencia estricta de acontecimientos que impulsan el bolo desde la boca hasta la faringe y, de ahí, al estómago.
6. La principal función del esófago es impulsar la comida de la boca al estómago. El esófago está dotado de esfínteres en ambos extremos, implicados en funciones protectoras importantes para la deglución y en la conservación de la integridad de la mucosa esofágica.
7. La peristalsis esofágica primaria está desencadenada por la estimulación mecánica de la faringe, y la peristalsis secundaria, por la distensión de la pared esofágica.
8. Las funciones del esófago y de sus esfínteres están reguladas por vías neurales extrínsecas e intrínsecas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

La fase gástrica de la respuesta integrada ante una comida

En este capítulo se explica la fisiología del tracto gastrointestinal (GI) mientras la comida permanece en el estómago. Se expone la función gástrica y su regulación, junto con los cambios en la función que se producen en las regiones más distales del tracto GI. Las principales funciones del estómago son: actuar como un reservorio temporal para la comida e iniciar la digestión de proteínas mediante la secreción de ácidos y del precursor de enzimas pepsinógeno. Otras funciones se encuentran enumeradas en la tabla 28-1.

La comida que penetra en el estómago desde el esófago provoca una estimulación mecánica de la pared gástrica mediante la distensión y el estiramiento de los músculos lisos. La comida, principalmente los oligopéptidos y aminoácidos, también proporcionan una estimulación química cuando se hallan presentes en la luz gástrica. La regulación de la función gástrica durante la fase gástrica depende de las vías endocrina, paracrina y neural. Estas vías se activan por estímulos mecánicos y químicos, y originan reflejos neurales tanto extrínsecos como intrínsecos, importantes para la regulación de la función gástrica. Las neuronas aferentes que se dirigen desde el tracto GI al SNC (y a ramificaciones laterales de la médula espinal) a través del nervio vago responden a estos estímulos mecánicos y químicos, y activan el flujo parasimpático.

La vía endocrina incluye la liberación de **gastrina**, que estimula la secreción ácida gástrica, y la liberación de **somatostatina**, que inhibe la secreción gástrica. Las principales vías paracrinas incluyen la liberación de **histamina**, que estimula la secreción ácida gástrica. Las respuestas inducidas por la activación de estas vías incluyen respuestas tanto motoras como secretoras; las respuestas secretoras incluyen la secreción de H^+, pepsinógeno, moco, factor intrínseco, gastrina, lipasa y bicarbonato. Habitualmente, todas estas secreciones inician la digestión de las proteínas y protegen la mucosa gástrica. Las respuestas motoras (cambios en la actividad del músculo liso) incluyen la inhibición de la motilidad en la parte proximal del estómago (relajación receptiva) y la estimulación de la motilidad en la parte distal del estómago, lo que causa peristalsis antral. Estos cambios en la motilidad desempeñan un papel importante en el almacenamiento y mezclado de la comida con las secreciones, y también están implicadas en la regulación del flujo de contenidos que salen del estómago.

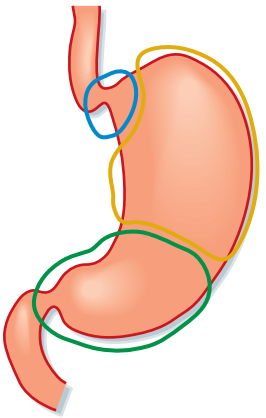
ANATOMÍA FUNCIONAL DEL ESTÓMAGO

El estómago se divide en tres regiones anatómicas: el **cardias**, el **cuerpo** (también conocido como fundus) y el **antro** (fig. 28-1). No obstante, para explicar la fisiología del estómago es más útil referirse a él como subdividido en dos regiones funcionales: las regiones **proximal** y **distal**. La región proximal del estómago (denominada proximal porque es la más cercana a la boca) y la región distal (la más lejana de la boca) tienen diferentes funciones en la respuesta posprandial a la comida, que se explicarán más adelante.

El recubrimiento del estómago está compuesto de un epitelio columnar sinuoso que forma las **criptas gástricas**; cada cripta es la apertura de un conducto en el cual terminan una o más glándulas gástricas (fig. 28-2). Las criptas gástricas representan una fracción significativa de la superficie total de la mucosa gástrica. Ésta se divide en tres regiones distintas basándose en la estructura de las glándulas. La región glandular del cardias, la menor, está localizada justo por debajo del EEI y, principalmente, contiene células secretoras de moco en sus glándulas. El resto de la mucosa gástrica está dividida en las regiones **oxíntica** o **parietal** (secretora de ácido) localizada por encima de la curvatura gástrica (equivalente a la parte proximal del estómago), y la región **glandular pilórica**, localizada por debajo de la curvatura (equivalente a la parte distal del estómago).

La estructura de una glándula gástrica de la región glandular oxíntica se representa en la figura 28-2. Las células epiteliales de la superficie se extienden hasta la apertura del conducto. La apertura de la glándula también se conoce como **istmo**, y está tapizada con células mucosas superficiales y unas pocas células parietales. Las células mucosas del cuello se localizan en el estrecho **cuello** de la glándula. Las células parietales u oxínticas, que segregan HCl y factor intrínseco (implicado en la absorción de la vitamina B_{12}) y las **células principales** o **peptídicas**, que segregan pepsinógeno y están localizadas más profundamente en la glándula. Las glándulas oxínticas también contienen **células enterocromafines**, que segregan histamina, y células D, que segregan somatostatina. Las células parietales son particularmente numerosas en las glándulas del fundus, mientras que las células secretoras de moco son más numerosas en las glándulas de la región pilórica (antral). Además, las glándulas de la región pilórica contienen células G, que segregan la hormona gastrina. Las glándulas parietales también pueden dividirse en re-

http://booksmedicos.org



Región	Secreción luminar	Motilidad
EES* y cardias	Moco y HCO_3^-	Prevención de reflujo, entrada de comida, regulación del eructo
Fundus y cuerpo	H^+, factor intrínseco, moco, HCO_3^- pepsinógenos, lipasa	Reservorio, fuerza tónica durante el vaciado
Antro y píloro	Moco y HCO_3^-	Mezclado, triturado, cribado, regulación del vaciamiento

*EES es parte del esófago

Figura 28-1. Las tres regiones funcionales del estómago. Las regiones tienen diferentes secreciones luminales y patrones de actividad muscular indicativas de sus características propias como respuesta a la ingesta.

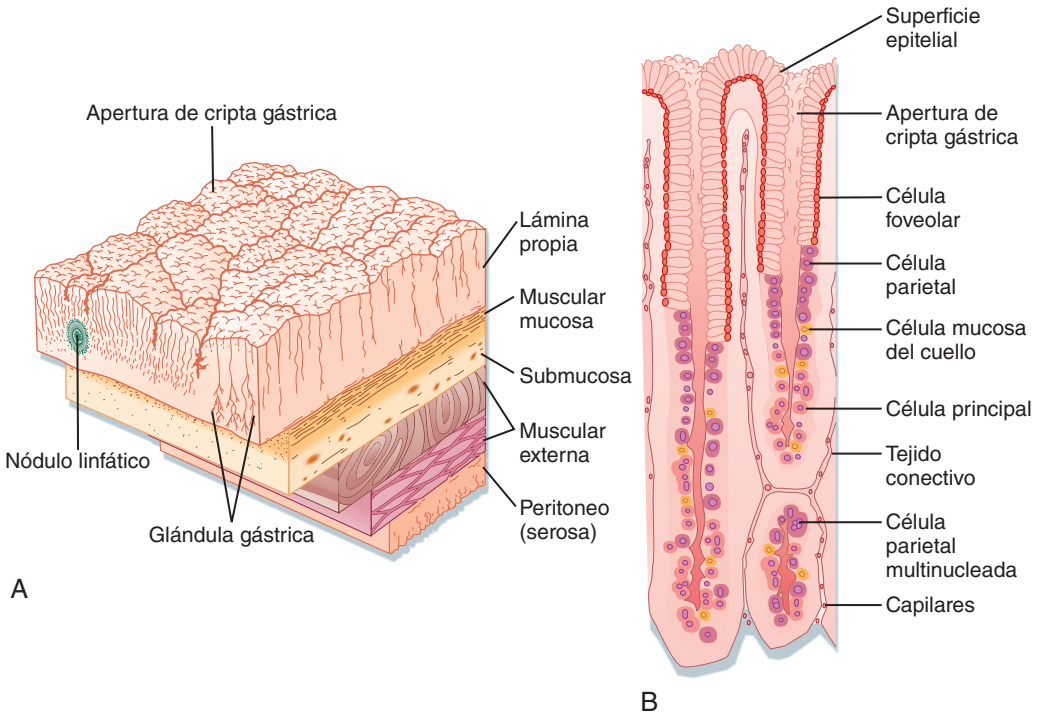


Figura 28-2. Representación de las estructuras de la mucosa gástrica que muestra una sección de la pared gástrica (**A**) y detalles de la estructura de las glándulas gástricas y tipos celulares de la mucosa (**B**).

Tabla 28-1. Funciones gástricas

Almacenamiento: actúa como reservorio temporal de la comida
Secreción de ácido: bactericida, activación del pepsinógeno
Secreción del factor intrínseco para absorber vitamina B_{12} (cobalamina)
Secreción de moco y bicarbonato para proteger la mucosa gástrica
Secreción de agua como lubricante y suspensión acuosa de nutrientes
Actividad motora para la mezcla de secreciones (ácido y pepsina) con la comida
Actividad motora coordinada para regular el paso de contenidos al duodeno

giones: el cuello (células mucosas y células parietales) y la base (células pépticas y parietales). Las células endocrinas están distribuidas entre las glándulas.

SECRECIÓN GÁSTRICA

El fluido segregado en el estómago se denomina jugo gástrico. El jugo gástrico es una mezcla de la secreción de las células epiteliales de la superficie y de la secreción de las glándulas gástricas. Uno de los componentes más importantes del jugo gástrico son los protones, una secreción

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que tiene lugar gracias a un muy elevado gradiente de concentración. Por esto, la secreción de H^+ por la mucosa parietal es un proceso que requiere mucha energía. El citoplasma de las células parietales está densamente ocupado por mitocondrias, y se calcula que éstas ocupan entre el 30 y el 40% del volumen celular. Una de las funciones principales de los H^+ es la conversión del pepsinógeno inactivo (la principal enzima producida por el estómago) en pepsina, que inicia la digestión proteica en el estómago. Adicionalmente, los iones son importantes para prevenir la invasión y colonización del intestino por bacterias y otros patógenos que podrían ingerirse con la comida. El estómago también segrega cantidades importantes de bicarbonato y moco, fundamentales para la protección de la mucosa gástrica contra los componentes luminales ácidos y peptídicos. No obstante, en el ser humano sano, la única secreción gástrica indispensable es el factor intrínseco necesario para la absorción de vitamina B_{12} (**cobalamina**). Las funciones de los otros componentes del jugo gástrico son redundantes, por cuanto también son realizadas por las secreciones originadas en las regiones más distales del tracto GI.

Composición de las secreciones gástricas

Al igual que otras secreciones gástricas, el jugo gástrico está compuesto por constituyentes orgánicos e inorgánicos, junto con agua. Entre los componentes principales del jugo gástrico se hallan el HCl, sales, pepsinas, factor intrínseco, moco y bicarbonato. La secreción de todos ellos se incrementa después de la ingesta.

Constituyentes inorgánicos del jugo gástrico

La composición iónica del jugo gástrico depende de su velocidad de secreción. A mayor velocidad de secreción, mayor concentración de protones. A menor velocidad de secreción, disminuye la concentración de H^+ y aumenta la concentración de sodio. La concentración de potasio siempre es mayor en el jugo gástrico que en el plasma. En consecuencia, el vómito prolongado puede conducir a una hipopotasemia. A todas las velocidades de secreción, el cloro es el principal anión del jugo gástrico. A altas velocidades de secreción, el jugo gástrico permanece como una solución isotónica de HCl. El HCl gástrico convierte los pepsinógenos en pepsinas activas y proporciona el pH ácido adecuado para que las pepsinas sean activas.

La velocidad de secreción de H^+ gástricos varía considerablemente de manera individual. En los seres humanos, las tasas basales (sin estimulación) de H^+ gástricos varían clásicamente entre 1 y 5 mEq/h. Durante la estimulación máxima, la producción de HCl aumenta hasta alcanzar cifras de 6 a 40 mEq/h. La tasa basal es mayor durante la noche, y más baja durante la madrugada. El número total de células parietales en el estómago de los individuos sanos varía enormemente, y esta variación es, en parte, responsable del amplio intervalo existente en las tasas de secreción de HCl tanto en condiciones basales como estimuladas.

Constituyentes orgánicos del jugo gástrico

El principal constituyente del jugo gástrico es el **pepsinógeno**, la proenzima inactiva de la pepsina. Las pepsinas, conocidas colectivamente como «pepsinas» constituyen un grupo de proteasas segregadas por las células principales de las glándulas gástricas. Los pepsinógenos están contenidos en gránulos de cimógeno en la región de la membrana de las células principales. Los gránulos de cimógeno liberan su contenido por exocitosis cuando las células principales son estimuladas para la secreción

Tabla 28-2.
Estimulación de las células principales en la respuesta integrada a la ingesta

Estímulo	Fuente
Acetilcolina	Neuronas entéricas
Gastrina	Células G del antro gástrico
Histamina	Células ECL del cuerpo gástrico
Colescistocinina	Células I del duodeno
Secretita	Células S del duodeno

(tabla 28-2). Los pepsinógenos se convierten en pepsinas activas por la rotura de puentes débiles de ácido. Cuanto más bajo es el pH, más rápida es la conversión. La pepsina también puede actuar proteolíticamente sobre pepsinógenos para formar más pepsina. Las pepsinas son más activas con un pH igual a 3 y por debajo de 3. Las pepsinas pueden digerir hasta el 20% de las proteínas de una comida típica, pero no son necesarias para la digestión, porque su función puede ser reemplazada por las proteasas pancreáticas. Cuando el pH de la luz duodenal es neutralizado, las pepsinas se inactivan por el pH neutro.

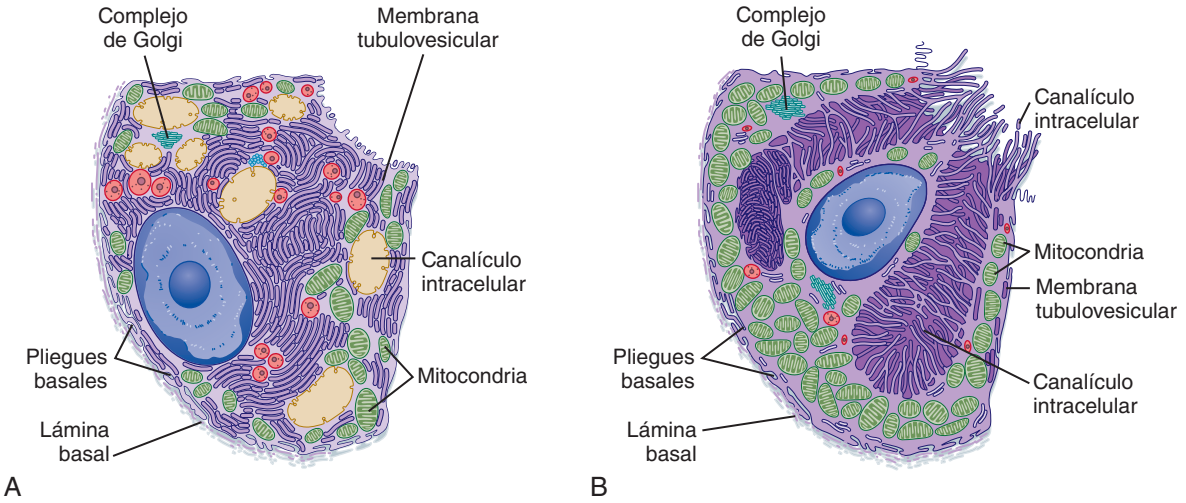
El **factor intrínseco**, una glucoproteína segregada por las células parietales del estómago, es necesario para la absorción, en condiciones normales, de la vitamina B_{12}. El factor intrínseco se libera como respuesta al mismo estímulo que proporciona la secreción de HCl por las células parietales. La secreción de factor intrínseco es la única función gástrica esencial para la vida humana.

Mecanismos celulares de la secreción ácida gástrica

Las células parietales tienen una ultraestructura característica (fig. 28-3). Los canalículos secretores se constituyen en ramas que discurren a través del citoplasma, y están conectados por un conducto común a la superficie luminal de la célula. La superficie de los **canalículos secretores** está tapizada de microvellosidades. El citoplasma de las células parietales no estimuladas constituye numerosos túbulos y vesículas, conocidos como sistema tubulovesicular. Las membranas de las tubulovesículas contienen las proteínas transportadoras responsables de la secreción de H^+ y cloro a la luz glandular. Cuando las células parietales son estimuladas para segregar HCl (v. fig. 28-3) las **membranas tubulovesiculares** se fusionan con la membrana plasmática del canalículo secretor, y esta fusión masiva de membranas aumenta enormemente el número de canales protón-potasio en la membrana plasmática del canalículo secretor. Cuando las células parietales segregan ácido gástrico a la máxima velocidad, los H^+ son bombeados contra un gradiente de concentración de un millón de veces. Así, el pH llega a 7 en el citosol de la célula parietal, mientras que es de 1 en la luz de la glándula gástrica.

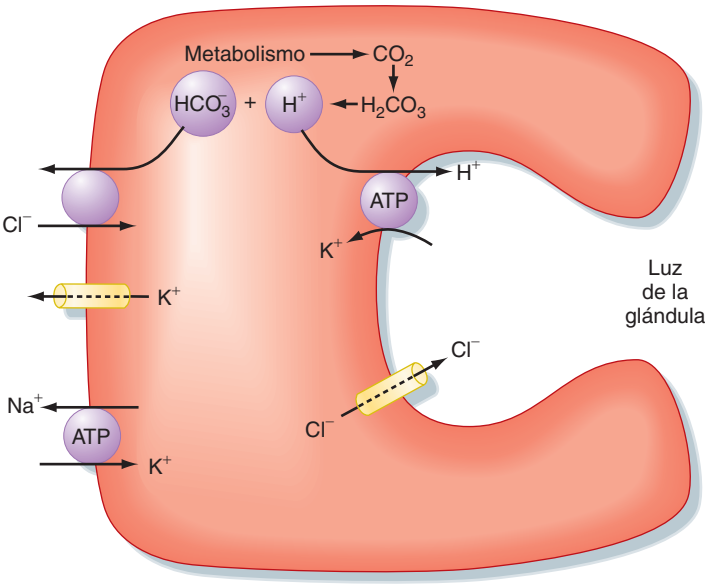
El mecanismo celular de secreción de H^+ por la célula parietal se representa en la figura 28-4. El cloro penetra en la célula a través de la membrana basolateral en intercambio con el bicarbonato generado en la célula por la acción de la anhidrasa carbónica, que produce bicarbonato y protones. Los H^+ son segregados a través de la membrana luminal por una bomba de H^+ y potasio-ATPasa en intercambio de potasio. El cloro entra en la luz a través de un canal iónico (un canal ClC-Cloro) que está localizado en la membrana luminal. El aumento intracelular de calcio y AMPc estimula la conducción en la membrana luminal de cloro y potasio.

http://booksmedicos.org



● **Figura 28-3.** Ultraestructura de la célula parietal. **A**, una célula parietal en descanso; se observa el aparato tubulovesicular del citoplasma y los canalículos intracelulares. **B**, una célula parietal activada que segrega ácido. Las tubulovesículas se han fusionado con las membranas de los canalículos intracelulares, que ahora están abiertos a la luz glandular y recubiertos por abundantes vellosidades largas.

● **Figura 28-4.** Mecanismo de secreción de H^+ y Cl^- en una célula parietal activada de la mucosa gástrica.



El aumento de potasio hace que se incremente la conductilidad y se hiperpolarice el potencial de la membrana luminal, que aumenta su capacidad para expulsar cloro a través de la membrana luminal. Los canales del potasio de la membrana basolateral también median en la salida de potasio, que es acumulado en la célula parietal a través de la actividad de la protón-potasio-ATPasa. Además, la presencia de calcio y de AMPc estimula la actividad de los canales del cloro en la membrana luminal y la fusión de las tubulovesículas citosólicas que contienen la protón-potasio-ATPasa con la membrana de los canalículos secretores (v. figs. 28-3 y 28-4). La secreción de células parietales de H^+ también se acompaña del transporte de bicarbonato al flujo sanguíneo para mantener el pH intracelular.

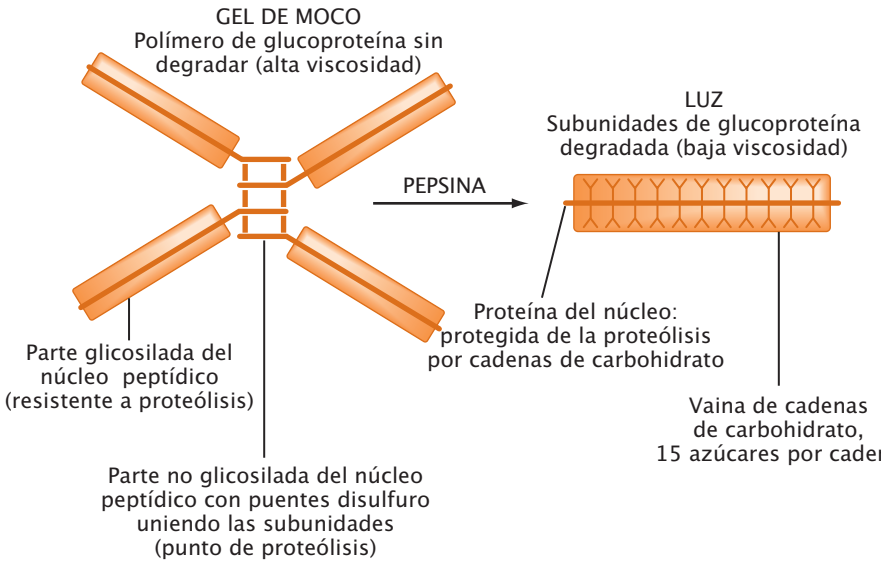
Secreción de bicarbonato

La superficie de las células epiteliales segrega un líquido acuoso que contiene sodio y cloro en una concentración similar a la plasmática, pero con mayores concentraciones de potasio y bicarbonato. El bicarbonato es atrapado por el moco viscoso que recubre la superficie del estómago; así, el moco segregado por la mucosa que tapiza el estómago se convierte en una capa pegajosa y alcalina. Cuando se produce la ingesta, principalmente aumentan las tasas de secreción tanto de moco como de bicarbonato.

Secreción de moco

Las secreciones que contienen **mucina** son viscosas y pegajosas, y se conocen colectivamente como moco. Las mucinas son segregadas por células mucosas del cuello localizadas en los cuellos de las glándulas gástricas y por la superficie epitelial de las células gástricas. El moco se almacena en grandes gránulos del citoplasma apical de las células mucosas del cuello y de las células epiteliales de la superficie, y se libera por exocitosis.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 28-5. Representación esquemática de la estructura de las mucinas gástricas antes y después de ser hidrolizadas por la pepsina. Las mucinas intactas son tetrámeros de cuatro monómeros similares, de 500.000 Da. Cada monómero está ampliamente cubierto por cadenas laterales de hidratos de carbono que lo protegen de la degradación. La porción central del tetrámero de mucina, cerca del puente disulfuro, es más susceptible de sufrir digestión proteolítica. Las cadenas de pepsina se dividen cerca del centro de los tetrámeros para liberar fragmentos del tamaño aproximado de un monómero.

Las mucinas gástricas están compuestas en un 80% por hidratos de carbono y están constituidas por cuatro monómeros similares de, aproximadamente, 500 kDa cada uno, que están unidos juntos por puentes disulfato (fig. 28-5). Estas mucinas tetraméricas forman un gel pegajoso que se adhiere a la superficie del estómago. No obstante, este gel está sujeto a la proteólisis de las pepsinas que rompen los puentes disulfato cerca del centro de los tetrámeros. La proteólisis libera fragmentos que no forman geles y que disuelven la capa protectora de moco. El mantenimiento de la capa protectora de moco requiere de la síntesis continua de nuevas mucinas tetraméricas para reemplazar las mucinas que han sido rotas por las pepsinas.

El moco se segrega a una velocidad significativa en el estómago en reposo. La secreción de moco está estimulada por algunos de los mismos estímulos que promueven la secreción de ácido y pepsinógeno, especialmente la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas parasimpáticas cerca de la glándulas gástricas. Si la mucosa gástrica se deforma de forma mecánica, los reflejos neurales se desencadenan para aumentar la secreción de moco.

Regulación de la secreción gástrica

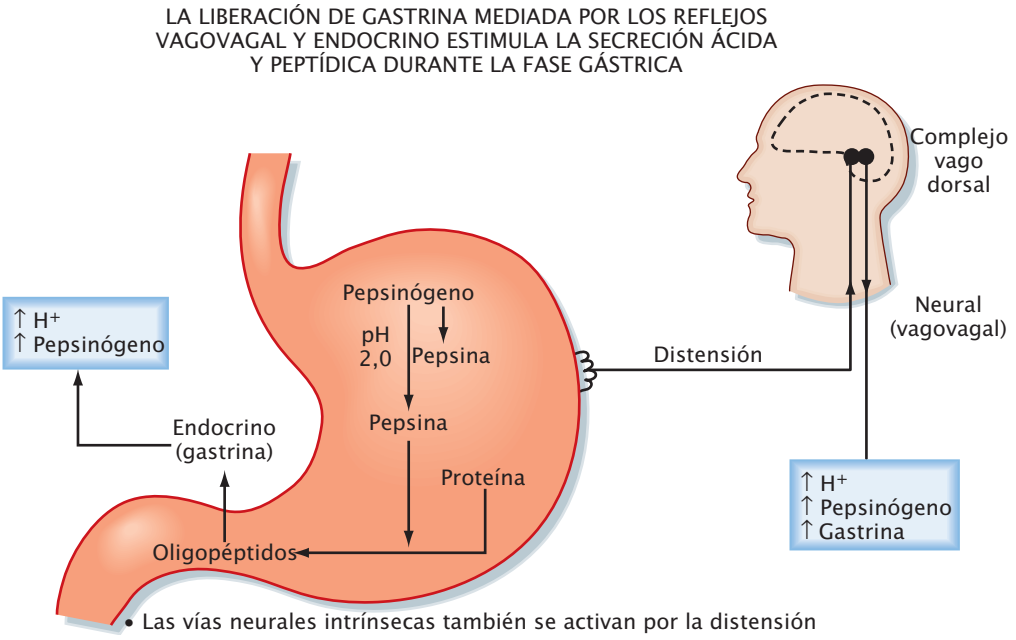
La inervación parasimpática a través del nervio vago es el principal estimulante de la secreción gástrica de protones. Las fibras eferentes extrínsecas terminan en neuronas intrínsecas que inervan las células parietales, células que segregan el mediador paracrino histamina (sistema enterocromafín) y células endocrinas que segregan gastrina. Además, la estimulación vagal también desencadena la secreción de pepsinógeno, moco, bicarbonato y factor intrínseco. La estimulación del sistema nervioso parasimpático también se produce durante la fase cefálica y la fase oral. No obstante, la fase gástrica proporciona la mayor estimulación de secreción gástrica en el período posprandial (fig. 28-6).

La estimulación de la secreción ácida gástrica es un excelente ejemplo de la respuesta en cascada que utilizan las vías endocrina, paracrina y neural. La activación de neuronas intrínsecas por la actividad vagal eferente desencadena la liberación de acetilcolina de los nervios terminales que, a su vez, activa células en el epitelio gástrico. Las células parietales expresan receptores muscarínicos, y se activan para segregar como respuesta a la actividad neural eferente vagal. Además, la activación parasimpática a través de la liberación de péptido liberador de gastrina de las neuronas intrínsecas libera gastrina de las células G localizadas en las glándulas gástricas del antro gástrico (v. fig. 28-6). La gastrina pasa al flujo sanguíneo y, a través de mecanismos endocrinos, estimula posteriormente las células parietales para segregar protones. Las células parietales expresan receptores de colecistocinina de tipo II (CCK2) para gastrina. La histamina también se segrega como respuesta a la estimulación vagal nerviosa, y las células enterocromafines también expresan receptores muscarínicos y para la gastrina. Así, la actividad eferente vagal y a la gastrina inducen la liberación de histamina, que potencia el efecto tanto de la gastrina como de la acetilcolina en la célula parietal. De esta manera, la activación del flujo parasimpático (vagal) al estómago es muy eficiente al estimular las células parietales para segregar ácido (fig. 28-7).

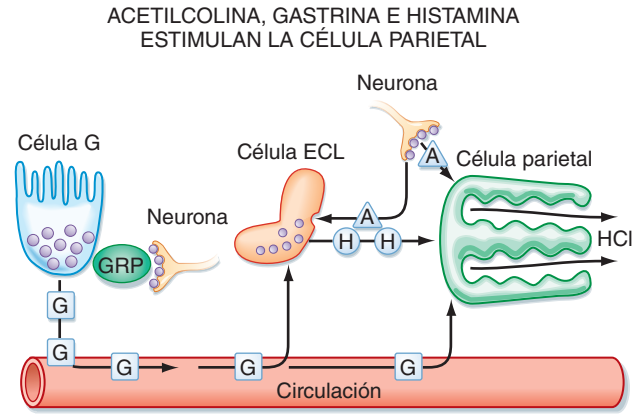
En la fase gástrica, la presencia de comida en el estómago se detecta y activa los **reflejos vagovagales** para estimular la secreción. La comida en el estómago origina la distensión y el estiramiento, que son detectados por las terminaciones nerviosas aferentes (sensitivas) de la pared gástrica. Éstas son las terminaciones periféricas de los nervios vagales aferentes que transmiten información a la médula y conducen la actividad a las fibras vagales eferentes mediante un reflejo vagovagal (v. fig. 28-6). Además, la digestión de proteínas aumenta la concentración de oligopéptidos y aminoácidos libres en la luz, que son detectados por **quimiosensores** de la mucosa gástrica. Los oligopéptidos y aminoácidos también estimulan la actividad vagal aferente. La naturaleza exacta de estos quimiosensores no está clara, pero podría implicar células endocrinas que liberan su contenido para activar las terminaciones nerviosas. Este punto se tratará ampliamente en el capítulo 29.

Hay también una importante retroalimentación negativa en la que la presencia de ácido en la parte distal del estómago (antro) induce una retroalimentación para inhibir la célula parietal de forma que la secre-

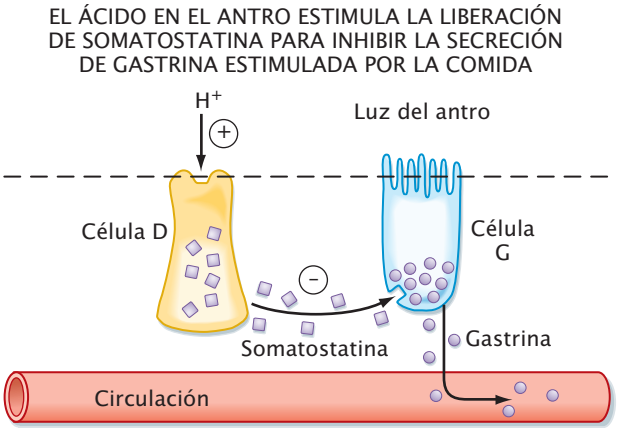
http://booksmedicos.org



● Figura 28-6. La regulación neural de la secreción ácida gástrica en la fase gástrica de la ingesta está mediada por el nervio vago. La estimulación que se produce en las fases cefálica y oral, antes de que la comida alcance el estómago, da lugar a la estimulación de las células parietales para la secreción de ácido y de las principales para la de pepsinógeno. De esta manera, cuando la comida alcanza el estómago, se inica la digestión de proteínas, generándose proteínas hidrolizadas que, posteriormente, estimulan la secreción de gastrina en la mucosa del antro gástrico. Además, la distensión gástrica activa un reflejo vagovagal que posteriormente estimula la secreción gástrica de ácido y pepsinógeno.



● Figura 28-7. La célula parietal está regulada por vías neurales, hormonales y paracrinas. La activación del flujo vagal preganglionar parasimpático actúa de tres maneras para estimular la secreción ácida gástrica. Hay una inervación y activación neural directa de la célula parietal por la liberación de acetilcolina en las neuronas entéricas, que actúa en las células parietales a través de receptores muscarínicos. Además, la activación neural de las células ECL estimula la liberación de histamina, que actúa por una vía paracrina para estimular la célula parietal. Finalmente, las células G localizadas en las glándulas gástricas del antro gástrico se activan por la liberación de péptido liberador de gastrina de las neuronas entéricas. De ese modo, la gastrina actúa por una vía humoral para estimular la célula parietal.



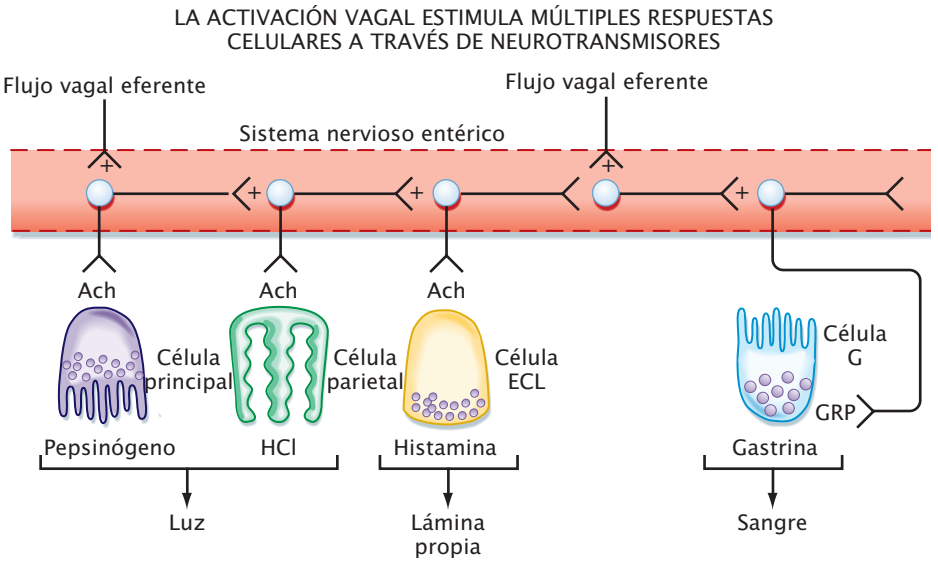
● Figura 28-8. Regulación mediante retroalimentación de la secreción ácida gástrica por la liberación de somatostatina y su acción sobre las células G del antro gástrico. Las células endocrinas de la mucosa del antro gástrico detectan la presencia de ácido y segregan somatostatina. Así, actúan sobre receptores específicos de las células G para inhibir la liberación de gastrina y de este modo la secreción ácida gástrica.

ción de H^+ estimulada por la comida no se quede sin control. Cuando la concentración de H^+ en la luz alcanza cierto nivel (por debajo de pH 3), la somatostatina se libera desde las células endocrinas de la mucosa antral. La somatostatina tiene una acción paracrina sobre las vecinas células G para disminuir la liberación de gastrina y, de esa manera, reducir la secreción ácida gástrica (fig. 28-8).

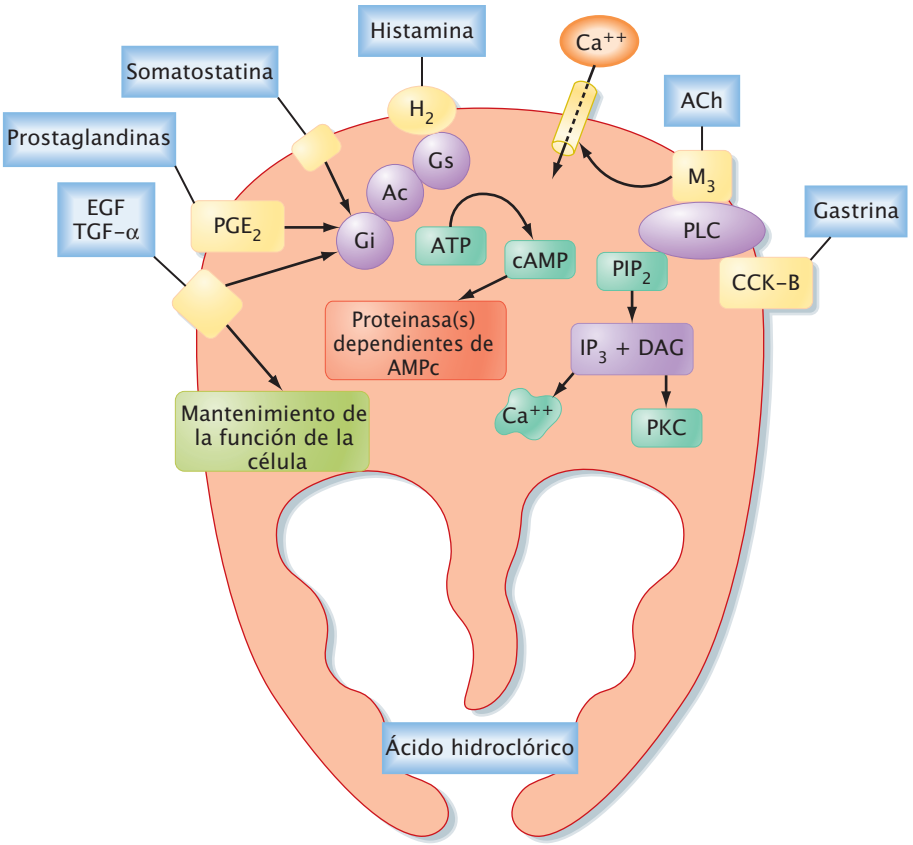
Los receptores de la membrana celular parietal para acetilcolina, gastrina e histamina, así como los segundos mensajeros intracelulares por los que estos secretagogos actúan, se describen en la figura 28-9. La histamina es el principal agonista de la secreción de protones, mientras que la gastrina y la acetilcolina son agonistas mucho más débiles. No obstante, histamina, acetilcolina y gastrina potencian mutuamente sus acciones sobre la célula parietal. Los antagonistas de los receptores de histamina H_2, como la cimetidina, bloquean la secreción ácida estimulada por los secretagogos. Así, la mayor parte de la respuesta a la gastrina procede de la liberación de histamina estimulada por la gastrina. La gastrina también tiene importantes efectos tróficos, como la elevación de los niveles de gastrina que implica un aumento en el tamaño y número de las células enterocromafi-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org



● Figura 28-9. Estimulación parasimpática vagal de las secreciones ácidas a través de neuronas entéricas. Las neuronas vagales preganglionares inervan los plexos mientérico y submucoso; las terminaciones de las neuronas vagales preganglionares inervan muchas neuronas entéricas y consiguen así cambios en la función, como se describe en la figura 28-7.



● Figura 28-10. Mecanismo de transducción de señales que muestra el mecanismo de acción de los agonistas (secretagogos) y antagonistas que regulan la secreción de las células parietales. La acetilcolina se une a receptores muscarínicos M_3. La histamina actúa a través del receptor H_2. La gastrina se une al receptor de colecistoquinina tipo 2 (CCK2). La activación de receptores M_2 y CCK2 condiciona la apertura de canales del calcio y su liberación de los depósitos intracelulares, consiguiendo un aumento en la concentración citosólica de calcio. La activación de los receptores H_2 activa la adenilciclasa para aumentar los niveles intracelulares de AMPc. Ac: adenilciclasa; Ach: acetilcolina; CCK: colecistoquinina; DAG: diacilglicerol; EGF: factor epidérmico de crecimiento; IP_3: inositol trifosfato; PGE_2: prostaglandina E_2; PIP_2: fosfatidil inositol 4,5-difosfato; PKC: proteincinasa C; PLC: proteinlipasa C; TGF-α: factor de crecimiento y transformación α.

nes. La unión de la histamina a los receptores H_2 en la membrana plasmática de las células parietales activa una adenilciclasa y eleva la concentración citosólica de AMPc. Este proceso estimula la secreción de H_2 activando canales basolaterales de potasio y canales apicales de cloro, y aumentando el número de moléculas de protón-potasio-ATPasa que se insertarán en la membrana apical plasmática (v. fig. 28-4). La acetilcolina se une al receptor muscarínico M_3 y abre canales del calcio en la membrana apical de la célula. La acetilcolina también eleva la concentración intracelular de calcio estimulando la liberación de calcio de los depósitos intracelulares que, a su vez, facilita la secreción de H_2 activando canales basolaterales de potasio y aumentando las moléculas de protón-potasio-ATPasa y los canales del cloro que serán insertados en la membrana apical de la célula. La gastrina estimula la secreción ácida uniéndose a receptores CCK-B (fig. 28-10).

http://booksmedicos.org

DIGESTIÓN EN EL ESTÓMAGO

La digestión de algunos nutrientes se produce en el estómago. No obstante, esto no es necesario para la digestión completa de la comida, porque la digestión intestinal es suficiente por sí sola. Parte de la digestión mediada por amilasas de los hidratos de carbono tiene lugar en el estómago. La amilasa es sensible al pH, y se inactiva con un pH bajo; de cualquier forma, parte de la amilasa es activa incluso en el ambiente ácido gástrico del estómago por la protección que le proporciona el sustrato. Así, cuando el hidrato de carbono ocupa el lugar activo en la amilasa, protege a la enzima de la degradación.

La digestión de los lípidos también empieza en el estómago. Los patrones de mezclado de la motilidad gástrica proporcionan la formación de una emulsión de lípidos y **lipasa gástrica**, que expulsa a la superficie de la emulsión gotas lipídicas y genera ácidos grasos libres y monoglicéridos de los triglicéridos de la dieta. No obstante, el alcance de la hidrólisis de triglicéridos es, aproximadamente, del 10%, y esta hidrólisis no es esencial para una digestión y absorción normal de los lípidos de la dieta. Además, como se explicará en el siguiente capítulo, estos productos de la lipólisis no son útiles para la absorción en el estómago debido a su bajo pH.

Defensa y protección de la mucosa gástrica

El moco y el bicarbonato protegen la superficie del estómago de los efectos de H^+ y pepsinas. El gel protector de moco que se forma en la superficie luminal del estómago, así como la secreción alcalina englobada en él constituyen la **barrera mucosa gástrica** que previene a la mucosa de ser lesionada por el contenido gástrico (fig. 28-11). La capa de gel mucoso, de un grosor aproximado de 2 mm, separa de forma efectiva las secreciones ricas en bicarbonato de la superficie epitelial de los contenidos de H^+ de la luz gástrica. El moco permite que el pH de las células epiteliales se mantenga casi neutro a pesar del pH luminal que se halla alrededor de 2. El moco también enlentece la difusión de ácido y pepsina a la superficie de la célula epitelial. La protección del epitelio gástrico depende tanto del moco como de la secreción de bicarbonato.

MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

Para entender la motilidad gastrointestinal es necesario repasar algunas propiedades de las funciones del músculo liso. El movimiento de la pared intestinal controla el flujo de los contenidos luminales a lo largo de toda su longitud. Los principales patrones de motilidad son el mezclado (**segmentación**) y la propulsión (**peristalsis**). Además, la actividad de músculo liso en el estómago y el colon implica una función de almacenamiento.

Anatomía funcional del músculo liso gastrointestinal

El músculo liso del tracto gastrointestinal es similar en su estructura a otros músculos lisos presentes en el organismo. Las células fusiformes están empaquetadas juntas, en paquetes rodeados de una capa de tejido conjuntivo. Las uniones GAP unen de manera funcional las células de músculo liso de modo que la contracción de los paquetes se produzca de forma sincronizada. Las **células intersticiales de Cajal** son un grupo especializado de células de la pared intestinal implicadas en la transmisión de información de las neuronas entéricas a las células de músculo liso (fig. 28-12). También se supone que

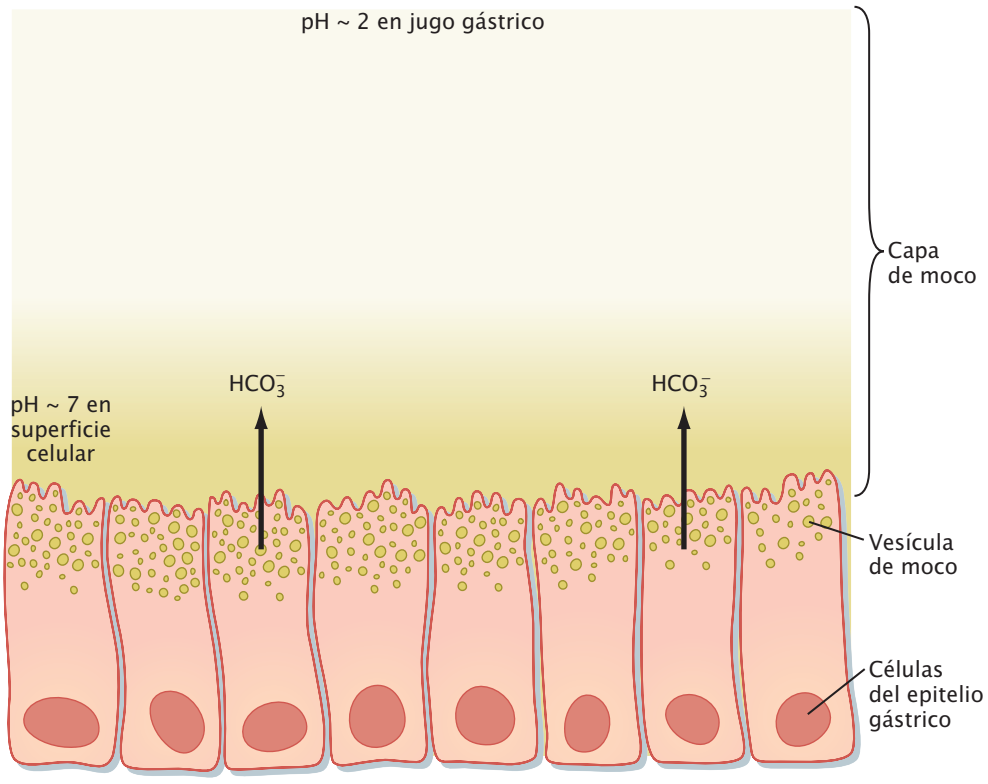


Figura 28-11. La superficie del estómago se encuentra protegida por la barrera mucosa gástrica. El tamponamiento de las secreciones ricas en bicarbonato y la restricción a la mezcla por convección debida a la alta viscosidad de la capa de moco permiten que el pH de la superficie celular se mantenga próximo a 7, mientras que el pH del jugo gástrico intraluminal se halla entre 1 y 2.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

En ocasiones, la barrera mucosa gástrica puede fallar. Las roturas superficiales de la cobertura gastrointestinal que no afectan a la submucosa se denominan erosiones. Generalmente, se curan sin tratamiento. En contraste, las roturas de la cobertura gástrica que afectan a la capa muscular y capas más profundas se conocen como úlceras. Las erosiones y úlceras gástricas y duodenales se producen como resultado de un desequilibrio entre los mecanismos protectores de la mucosa y factores agresivos que puedan romperla. Un estómago y duodeno sanos tienen una amplia protección natural contra los efectos destructores de los protones. Hay factores que magnifican el efecto destructor de los H^+ en el estómago y el duodeno, o que actúan independientemente de los H^+, como la pepsina, la bilis, la bacteria *Helycobacter pylori* y ciertos fármacos conocidos como antiinflamatorios no esteroideos. Además, la enfermedad ulcerosa está convirtiéndose en más frecuente con el envejecimiento de la población y su mayor necesidad de AINE por problemas no digestivos, como la artritis. El alcohol, el tabaco y la cafeína también son factores de riesgo para las úlceras. Los agentes infecciosos también pueden causar gastritis (inflamación del epitelio gástrico). *H. pylori* es una bacteria espiral que, en la actualidad, es ampliamente reconocida como un factor que puede causar gastritis, formación de úlceras y, en los seres humanos, carcinoma gástrico. *H. pylori* se halla en el estómago porque segrega una enzima, la ureasa, que convierte la urea en NH_3, que se utiliza para tamponar los H^+ formando NH_4^+. Un tratamiento enérgico con antibióticos, a veces, en combinación con un inhibidor de la bomba de protones, puede eliminar la infección, tras lo cual mejoran los síntomas de gastritis y úlcera.

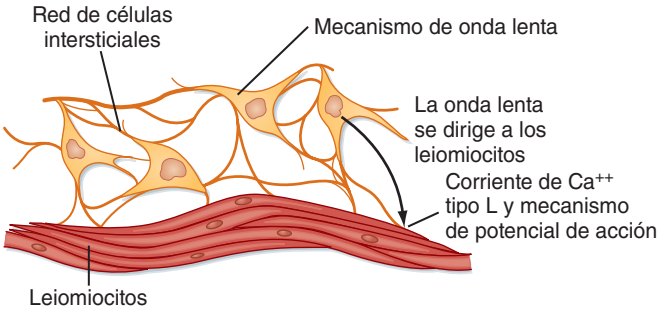
las células de Cajal funcionan como un «**marcapasos**», con capacidad para generar un ritmo basal eléctrico o la activación de ondas lentas, que es una característica única del músculo gastrointestinal.

Electrofisiología del músculo liso gastrointestinal

El potencial de reposo de la membrana del músculo liso GI varía de forma característica con el tiempo, lo que se conoce como ritmo básico eléctrico u ondas lentas. La frecuencia de las ondas lentas es de 3 a 5 por minuto en el estómago, y de alrededor de 12 a 20 por minuto en el intestino delgado; disminuye a 6 a 8 por minuto en el colon. La frecuencia de ondas lentas es establecida por

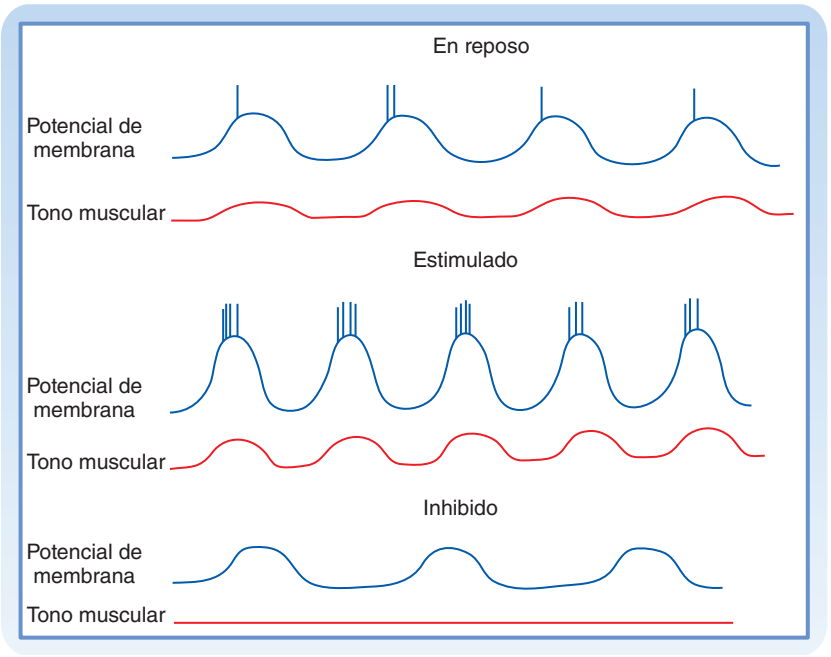
LAS CÉLULAS INTERSTICIALES DE CAJAL SON EL MARCAPASOS DEL SISTEMA GI

Las ondas lentas se generan en células intersticiales de Cajal



● **Figura 28-12.** Representación esquemática de la red de células intersticiales de Cajal en la pared muscular lisa del tracto GI.

MECANISMO DE EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN EN EL TRACTO GI



● **Figura 28-13.** Mecanismo de excitación en el músculo liso GI. Las ondas lentas inician la contracción del músculo liso cuando alcanzan un umbral de amplitud. La amplitud de las ondas lentas está alterada por la liberación de neurotransmisores desde las neuronas entéricas.

http://booksmedicos.org

una región de marcapasos en las distintas regiones del tracto GI (fig. 28-13). Las ondas lentas de cada región particular del tracto GI llegan a su máxima frecuencia cuando son estimuladas por sus músculos adyacentes a través de las uniones GAP. Las ondas lentas, supuestamente, están generadas por las células intersticiales de Cajal. Estas células se localizan en una fina capa entre las células longitudinal y circular de la muscular externa y en otros lugares de la pared del tracto GI. Las células intersticiales tienen propiedades tanto de fibroblasto como de leiomiocito. Sus largos procesos forman uniones GAP con las capas tanto circular como longitudinal de músculo liso; las uniones GAP permiten que las ondas lentas sean conducidas rápidamente a ambas capas musculares. Dado que las uniones GAP unen eléctrica y químicamente las células de músculo liso de ambas capas, las ondas lentas se distribuyen a través del músculo liso de cada segmento del tracto GI de forma simétrica.

La amplitud y, en menor media, la frecuencia de las ondas lentas puede ser modulada por la actividad nerviosa extrínseca e intrínseca, y por hormonas y sustancias paracrinas. Si la despolarización de la onda lenta excede cierto umbral, puede desencadenarse una cadena de potenciales durante el pico de la onda lenta. Los potenciales de acción del músculo liso gastrointestinal son más prolongados (de 10 a 20 ms) que los presentes en el músculo esquelético, y no tienen umbral. El desencadenante de los potenciales de acción es el flujo de iones a través de los canales que conducen tanto el calcio como el sodio y que son relativamente lentos al abrirse. El calcio que penetra en la célula con el potencial de acción ayuda a iniciar la contracción. La extensión de la despolarización celular y la frecuencia de los potenciales de acción están aumentados por algunas hormonas y agonistas paracrinos, y por neurotransmisores de las terminaciones nerviosas excitadoras entéricas (p. ej., acetilcolina y sustancia P). Las hormonas inhibidoras y sustancias neuroefectoras (p. ej., péptido intestinal vasoactivo y óxido nítrico) hiperpolarizan los leiomiocitos y pueden disminuir o abolir las espigas de los potenciales de acción.

Las ondas lentas que no van seguidas de potenciales de acción provocan poca o ninguna contracción del músculo liso, mientras que la presencia de potenciales de acción desencadena contracciones mucho mayores. Cuanto mayor es el número de potenciales de acción en el pico de una onda lenta, más intensa es la contracción del músculo liso. Debido a que el músculo liso se contrae relativamente despacio (10 veces más despacio que el músculo esquelético), las contracciones individuales causadas por cada potencial de acción no generan movimientos individuales, sino que su suma temporal origina un aumento suave y paulatino de la tensión.

Entre las series de potenciales de acción, la tensión desarrollada por el músculo liso GI se reduce, pero no desaparece. Este descanso o línea base de tensión del músculo liso se conoce como **tono**. El tono del músculo liso GI se altera por neuroefectores, hormonas, sustancias paracrinas y medicamentos, y es importante en los esfínteres y en las regiones en las que el almacenamiento de contenido es importante, como en el estómago y el colon.

Patrones especializados de motilidad

La peristaltis se compone de una serie cíclica de contracciones que impulsan el alimento a lo largo del tracto GI. Implica contracción y relajación de ambas capas musculares, mediada de forma neural. La peristalsis tiene lugar en faringe, esófago, antro gástrico, intestino delgado y colon.

Las contracciones segmentarias dan lugar a estrechas áreas de contracción entre segmentos más amplios de músculo relajado. Estos movimientos permiten la mezcla de los contenidos luminales con las secreciones del tracto GI, y aumentan la exposición a la superficie mucosa en la que tiene lugar la absorción. La segmentación se produce principalmente en los intestinos delgado y grueso.

También existen patrones patológicos de motilidad. Durante el **espasmo**, la actividad contráctil máxima está presente continuamente y sin regulación. En el **íleo**, la actividad contráctil está marcadamente disminuida o ausente; a menudo, es el resultado de una irritación peritoneal, como ocurre en la cirugía, peritonitis y pancreatitis.

MOTILIDAD GÁSTRICA

Anatomía funcional del estómago

Como se indicó anteriormente, el estómago está dividido en dos regiones funcionales, proximal y distal, con esfínteres en cada extremo. El EEI y el cardias (definido como la región del estómago inmediatamente por debajo del EEI) tienen importantes funciones. La relajación del EEI y el cardias permite la entrada de comida del esófago al estómago y la liberación de gas (en forma de eructo). Mediante el mantenimiento de un tono permanente, se evita el reflujo de contenido desde el estómago al esófago. La parte proximal del estómago (el fundus, junto con el cuerpo) produce cambios lentos en el tono compatibles con su función de reservorio. Es importante para recibir y almacenar comida, y para mezclar sus contenidos con el jugo gástrico (tabla 28-3). La generación de cierto tono en la porción proximal del estómago también es importante para la regulación del vaciado gástrico. Un bajo tono y, en consecuencia, una baja presión intragástrica, se asocian con un vaciamiento gástrico retrasado o lento; un aumento de tono de esta región es necesario para que se produzca el vaciamiento gástrico. La parte distal del estómago es importante en la mezcla de contenidos gástricos y para su propulsión a través del píloro hacia el duodeno. Las capas musculares en la re-

● Tabla 28-3.
El estómago altera las características físicas y químicas de la comida

Entrada	Salida
Bolo	Emulsión, suspensión (partículas < 2 mm)
Triglicéridos	Triglicéridos y pequeñas cantidades de monoglicéridos y ácidos grasos libres
Proteínas	Proteínas y pequeñas cantidades de péptidos y aminoácidos
Almidón	Almidón y oligosacáridos
Agua, iones	Grandes cantidades de agua e iones, bajo pH

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gión del antro gástrico son mucho más gruesas que en las regiones más proximales del estómago y, así, el antro es capaz de producir contracciones fásicas fuertes. Las contracciones iniciadas por la onda lenta empiezan en la porción media del estómago y se mueven hacia el píloro. La fuerza de estas contracciones varía durante el período posprandial. En la fase gástrica de la ingesta, el píloro habitualmente está cerrado, y estas contracciones antrales sirven para mezclar los contenidos gástricos y reducir el tamaño de las partículas sólidas. No obstante, eventualmente, estas contracciones antrales también son importantes en el vaciamiento de los contenidos del estómago.

El esfínter pilórico es la **unión gastroduodenal, que** se define como un área de músculo circular más grueso. Ésta es una región de alta presión generada por una contracción tónica de músculo liso. Es importante en la regulación del vaciamiento gástrico.

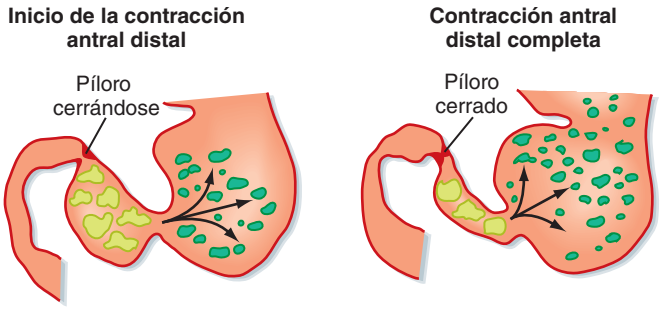
Control de la motilidad gástrica en la fase gástrica

La motilidad gástrica está finamente regulada y coordinada para mantener las funciones de almacenamiento y mezclado. La regulación del vaciamiento de contenidos al intestino delgado como una parte importante de la función motora gástrica, se considerará con detalle en la exposición de la fase duodenal de la ingesta, porque su control se genera en el duodeno.

La regulación gástrica de las funciones motoras y sus estímulos, que se origina con la presencia de comida en el estómago, es tanto mecánica como química e incluye la distensión y la presencia de productos de la digestión proteica (aminoácidos y pequeños péptidos). Las vías de regulación de estos procesos son principalmente neurales, y consisten en reflejos vagovagales iniciados por fibras vagales aferentes extrínsecas que terminan en el músculo y la mucosa. Las aferentes de la mucosa responden a estímulos químicos, y las aferentes mecanosensitivas responden a la distensión y contracción del músculo liso. Esta estimulación aferente origina una activación de acción refleja de la vía eferente vagal (parasimpática) y activa las neuronas entéricas que inervan el músculo liso. La activación de neuronas entéricas produce tanto efectos inhibitorios como excitatorios en el músculo liso gástrico; estos efectos varían según la región del estómago. Así, la distensión de la pared gástrica origina la inhibición de músculo liso en la porción proximal del estómago y, en consecuencia, un reflejo de acomodación que permite la entrada y almacenamiento de comida con un mínimo aumento de la presión intragástrica.

En contraste, el patrón predominante de la parte distal del estómago en la fase gástrica de la comida es la activación de músculo liso para producir y fortalecer las concentraciones antrales. La velocidad de contracción antral está establecida por el marcapasos gástrico; no obstante, la magnitud de las contracciones está regulada por la liberación de neurotransmisores de las neuronas entéricas, incluyendo sustancia P y acetilcolina que aumentan el nivel de despolarización del músculo liso y, en consecuencia, producen contracciones más fuertes. En esta fase de la comida, el píloro está casi cerrado. Así, las contracciones antrales tenderán a mover los contenidos hacia el píloro. No obstante, dado que el píloro está cerrado, el contenido volverá a la parte más proximal del estómago. De esta manera se mezcla el contenido gástrico. Además, las contracciones antrales pueden ocluir la luz de forma que las partículas más grandes serán dispersadas, un proceso conocido como *grinding*. (fig. 28-14).

LA RETROPULSIÓN A CHORRO A TRAVÉS DEL ORIFICIO EN LA CONTRACCIÓN ANTRAL TRITURA LAS PARTÍCULAS SÓLIDAS



• La fuerza de retropulsión aumenta gracias al aumento de presión en el antro distal a medida que la contracción del antro se acerca al píloro cerrado.

● **Figura 28-14.** La actividad coordinada del músculo liso de las porciones proximal y distal del estómago y del esfínter pilórico provoca la mezcla y trituración en el antro gástrico. Las ondas peristálticas se desplazan distalmente a lo largo del cuerpo gástrico y el antro hacia el píloro. Si el píloro se encuentra cerrado, los contenidos del antro retroceden hacia la parte más proximal del estómago. Este patrón de motilidad logra la trituración y mezcla de los alimentos con las secreciones de la pared gástrica y finalmente provoca la disminución del tamaño de las partículas. Esto da lugar a productos de la digestión que serán vaciados en el duodeno.

■ CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Las principales funciones del estómago son el almacenamiento y el inicio de la digestión proteica.
2. La regulación de la función gástrica se lleva a cabo por vías neuronales extrínsecas e intrínsecas, junto con mediadores humorales (gastrina) y paracrinos (histamina).
3. Las secreciones fundamentales del estómago son ácido y pepsinógeno que, juntos, inician la digestión proteica.
4. Los H^+ son segregados desde la membrana plasmática apical de las células parietales a través de la bomba de protones (bomba H^+-K^+-ATPAsa).
5. La única secreción gástrica necesaria es el factor intrínseco implicado en la absorción de vitamina B_{12}.
6. El epitelio gástrico segrega bicarbonato y moco para formar una barrera mucosa de gel que protege al estómago contra los contenidos luminales ácidos y peptídicos.
7. El músculo liso de la pared intestinal sufre cambios cíclicos en su potencial de membrana, determinando el ritmo basal eléctrico de las ondas lentas.

http://booksmedicos.org

8. Las células intersticiales de Cajal son marcapasos en la pared intestinal, y establecen la frecuencia de las ondas lentas.
9. La parte proximal del estómago mantiene cambios lentos en su tono, compatibles con su función de almacenamiento.
10. La parte distal del estómago mantiene contracciones fásicas con una fuerza que puede variar considerablemente.
11. El vaciamiento gástrico está regulado por reflejos vagovagales.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 29

La fase del intestino delgado de la respuesta integrada ante una comida

El intestino delgado es la parte fundamental del aparato digestivo en la que se asimilan los nutrientes. En este lugar, la comida se mezcla con diferentes secreciones que permiten su digestión y absorción, y las funciones de motilidad sirven para asegurar una mezcla y exposición adecuadas del contenido intestinal (**quimo**) a la superficie de absorción. El intestino delgado tiene muchas especializaciones que le permiten realizar sus funciones de forma eficiente. Una de las especializaciones más destacadas es la considerable superficie que tiene la mucosa. Esto se logra de varias formas: el intestino delgado es, en esencia, un tubo largo que está enrollado en el interior de la cavidad abdominal, existen pliegues del grosor completo de la mucosa y la submucosa, la mucosa tiene proyecciones digitiformes denominadas vellosidades y, finalmente, cada célula epitelial tiene microvellosidades en su superficie apical. Por tanto, existe una gran superficie en la cual se produce la digestión y la absorción.

La principal característica de la fase del intestino delgado en la respuesta a una comida es la llegada controlada del quimo desde el estómago para ajustarse a la capacidad digestiva y absortiva del intestino. Además, existe una posterior estimulación de la secreción pancreática y biliar, y un vaciamiento de estas secreciones en el intestino delgado. Por tanto, la función de esta región está muy regulada mediante mecanismos de retroalimentación en los que participan vías hormonales, paracrinas y nerviosas.

Los estímulos que regulan estos procesos son tanto mecánicos como químicos, y comprenden la distensión de la pared intestinal y la presencia de protones, osmolaridad elevada y nutrientes en la luz intestinal. Estos estímulos producen una serie de cambios que representan la fase del intestino delgado en la respuesta ante una comida: *a*) aumento de la secreción pancreática; *b*) aumento de la contracción de la vesícula biliar; *c*) relajación del esfínter de Oddi; *d*) regulación del vaciamiento gástrico; *e*) inhibición de la secreción ácida gástrica, y *f*) interrupción del complejo motor migratorio (CMM). El objetivo de este capítulo es analizar cómo se llevan a cabo estos cambios y cómo, finalmente, se logra la asimilación de los nutrientes. También se mencionan los cambios en la función del intestino delgado que se producen tras el paso de la comida.

APLICACIÓN CLÍNICA

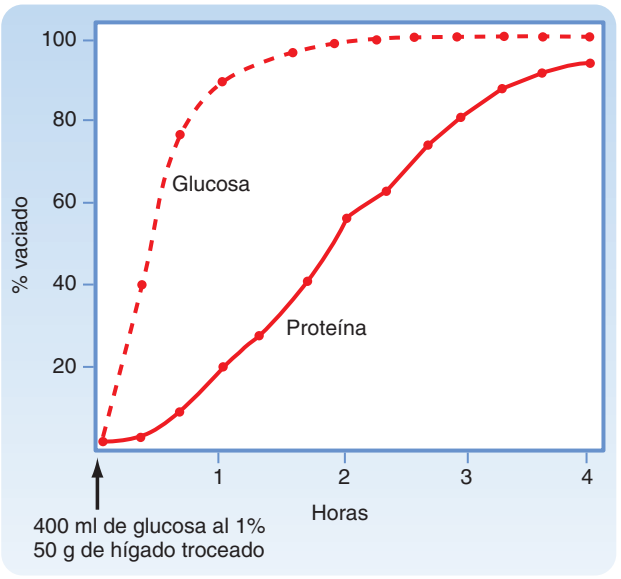
El aparato gastrointestinal (GI) desempeña una función principal en la detección y señalización de los nutrientes ingeridos, mediante la activación de vías nerviosas y endocrinas que conectan con otras señales, como el depósito y la utilización de la energía procedente de la grasa, los cuales en conjunto regulan la homeostasia de la energía. Las señales de saciedad del aparato GI generalmente están implicadas en la regulación a corto plazo de la ingesta de comida, como el tamaño individual de la ingesta y la duración de la misma. Por ejemplo, el contenido en la luz activa vías vagales aferentes que producen la supresión del tamaño de la ingesta. Además, varias hormonas GI liberadas por los nutrientes también influyen sobre la ingesta de comida. La colecistocinina (CCK) es una bien conocida hormona de la saciedad; es liberada por los nutrientes, y disminuye la ingesta de comida tras la administración exógena. Otras hormonas GI dentro de esta clase son el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el péptido YY (PYY). En los individuos delgados y en los obesos, la inyección de PYY inhibe la ingesta de alimentos. Un análogo del GLP-1 de larga duración de acción, la exendina-4, actualmente se utiliza como fármaco para el control de peso en humanos.

VACIAMIENTO GÁSTRICO EN LA FASE DEL INTESTINO DELGADO

Inmediatamente después de una comida, el estómago puede contener hasta un litro de materia, que se vaciará lentamente en el intestino delgado. La velocidad del vaciamiento gástrico depende del contenido en macronutrientes de la comida y de la cantidad de sólidos contenidos en la misma. Por tanto, los sólidos y líquidos de composición nutricional similar se vaciarán a diferentes velocidades. Los líquidos se vacían rápidamente, pero los sólidos lo hacen sólo tras un intervalo de demora, lo cual significa que después de una comida sólida existe un período de tiempo durante el cual no se produce vaciamiento (fig. 29-1).

La regulación del vaciamiento gástrico se logra mediante alteraciones de la motilidad en la parte proximal del estómago (fondo y cuerpo) y en la parte distal del mismo (píloro y duodeno). La función motora en estas regiones está muy coordinada. Hay que recordar que durante las fases esofágica y gástrica de la comida, la respuesta refleja predominante es la relajación receptora. Al mismo tiempo, los movimientos peristálticos en la parte más distal del estómago (antro) mezclan los contenidos gástricos con las secreciones gástricas. El esfínter pilórico está cerrado la mayor parte del tiempo. Incluso si se abre de forma periódica, se producirá un escaso vaciamiento, por-

http://booksmedicos.org



● **Figura 29-1.** Velocidades de vaciamiento de diferentes alimentos en el estómago de un perro. Una disolución (glucosa al 1%) se vacía más rápidamente que un sólido digerible (hígado troceado). Obsérvese la fase de latencia del vaciamiento de los sólidos, que está relacionada con el tiempo necesario para reducir las partículas a un tamaño inferior a 2 mm. (Adaptado de Hinder RA, Kelly KA: Am J Physiol 233:E335, 1977.)

que la porción proximal del estómago está relajada y la **bomba antral** (contracciones antrales) no es muy potente. Por consiguiente, el vaciamiento gástrico se lleva a cabo mediante un aumento en el tono (presión intraluminal) en la porción proximal del estómago, un aumento de la fuerza de las contracciones antrales (aumento de la fuerza de la bomba antral), una apertura del píloro para permitir el paso del contenido, y la inhibición simultánea de las contracciones duodenales segmentarias. Los líquidos y el quimo semilíquido fluyen hacia abajo por el gradiente de presión entre el estómago y el duodeno.

Según entra la comida en el intestino delgado, produce una retroalimentación mediante las vías nerviosas y hormonales para regular la velocidad del vaciamiento gástrico en función de la composición química y física del quimo. Las neuronas aferentes, especialmente las de origen vagal, responden a los nutrientes, los H^+ y el contenido hiperosmótico del quimo conforme entra en el duodeno. La activación refleja del flujo vagal eferente disminuye la fuerza de las contracciones antrales, contrae el píloro y disminuye la motilidad gástrica proximal (con una reducción en la presión intragástrica), por lo que se produce una inhibición (enlentecimiento) del vaciamiento gástrico. Esta misma vía es, probablemente, la responsable de la inhibición de la secreción ácida gástrica que se produce cuando los nutrientes se encuentran en la luz duodenal. La colecistocinina (CCK) es liberada por las células endocrinas en la mucosa duodenal como respuesta a dichos nutrientes. Esta hormona es fisiológicamente importante, además de su función en las vías nerviosas, en la regulación del vaciamiento gástrico, la contracción de la vesícula biliar, la relajación del esfínter de Oddi y la secreción pancreática. Datos experimentales recientes sugieren que la CCK podría actuar como una hormona no sólo inhibiendo el vaciamiento gástrico sino también estimulando la descarga de las fibras vagales aferentes para producir una reducción en el vaciamiento gástrico por un mecanismo vasovagal reflejo.

¿Cómo puede entonces producirse el vaciamiento gástrico a la vista de estas vías inhibidoras? La cantidad de quimo en el duodeno disminuye conforme va pasando por el intestino delgado hacia el yeyuno; por tanto, la potencia de la retroalimentación inhibidora del intestino se va reduciendo a medida que existe menor activación de los mecanismos que detectan los nutrientes en el duodeno. En este momento, la presión intragástrica en la porción proximal del estómago aumenta, por lo que desplaza el material hacia el antro y la bomba antral. Las contracciones peristálticas antrales de nuevo se intensifican y culminan en la apertura del píloro y la liberación de los contenidos gástricos al duodeno.

APLICACIÓN CLÍNICA

El tratamiento quirúrgico de la obesidad, la denominada cirugía bariátrica, puede lograr una pérdida de peso sustancial y duradera, y también puede aliviar problemas de salud, como la resistencia a la insulina, la hiperlipemia y la presión arterial elevada. Inicialmente, la cirugía consistía en una derivación yeyunoileal, la eliminación de una parte considerable del intestino delgado implicada en la absorción, pero esta técnica se asocia con malabsorción y las consiguientes secuelas no deseables, como la diarrea.

La cirugía más frecuente realizada actualmente en Estados Unidos es la derivación gástrica en Y de Roux. Esta técnica implica la realización de un bolsillo gástrico y la unión del yeyuno a este bolsillo. El mecanismo por el cual se cree que la técnica es satisfactoria reside en el pequeño tamaño del bolsillo gástrico, de forma que disminuye el volumen de la ingesta debido a una saciedad precoz, y en un efecto beneficioso de la derivación sobre los perfiles de las hormonas gastrointestinales.

Secreción pancreática

La mayoría de los nutrientes ingeridos por los seres humanos se hallan en forma química de macromoléculas. Sin embargo, estas moléculas son demasiado grandes para ser asimiladas a través de las células epiteliales que tapizan el aparato digestivo y, por tanto, deben ser descompuestas en sus componentes más pequeños mediante procesos de digestión química y enzimática. Las secreciones procedentes del páncreas son cuantitativamente los mayores contribuyentes de la digestión enzimática de la comida. El páncreas también proporciona importantes productos de secreción adicionales que son vitales para la función digestiva normal. Estos productos comprenden sustancias que regulan la función o la secreción (o ambas) de otros productos pancreáticos, así como agua e iones bicarbonato. Estos últimos están implicados en la neutralización del ácido gástrico, de forma que la luz del intestino delgado tenga un pH próximo a 7,0. Esto es importante, porque las enzimas pancreáticas se inactivan con niveles elevados de acidez, y también porque la neutralización del ácido gástrico reduce la posibilidad de que la mucosa del intestino delgado resulte lesionada por dicho ácido actuando en combinación con la pepsina. De forma cuantitativa, el páncreas es el mayor contribuyente al aporte de los iones bicarbonato necesarios para neutralizar la carga de ácido gástrico, aunque

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los conductillos pancreáticos y las células epiteliales duodenales por sí mismos también contribuyen a ello.

Al igual que las glándulas salivales, el páncreas tiene una estructura que consta de conductos y **ácinos**. Las células acinares pancreáticas tapizan los fondos de saco de un sistema de conductillos que se ramifican y que, finalmente, drenan en el conducto pancreático principal y desde éste al intestino delgado bajo control del **esfínter de Oddi**. También de forma similar a las glándulas salivales, en los ácinos surge una secreción primaria y después, se modifica según va atravesando los conductos pancreáticos. En general, las células acinares aportan los componentes orgánicos de la secreción pancreática en una secreción primaria cuya composición iónica es comparable a la del plasma, mientras que los conductos la diluyen y la alcalinizan mediante la reabsorción de iones cloruro (fig. 29-2). Los principales componentes de la secreción pancreática, que tiene un volumen aproximado de 1,5 l/día en los adultos, se enumeran en la tabla 29-1. Esta lista también menciona las funciones de los productos de la secreción pancreática. Muchas de las enzimas digestivas producidas por el páncreas, especialmente las enzimas proteolíticas, se fabrican como precursores inactivos. El almacenamiento en estas formas inactivas parece ser extremadamente importante para evitar que el páncreas se digiera a sí mismo.

A NIVEL CELULAR

Puede producirse una pancreatitis cuando las enzimas secretadas por las células acinares pancreáticas se activan proteolíticamente antes de que hayan alcanzado su lugar adecuado de acción en la luz del intestino delgado. De hecho, la secreción pancreática contiene una variedad de inhibidores de la tripsina para reducir el riesgo de dicha activación prematura, ya que la tripsina es la activadora de otros precursores de enzimas secretados por la secreción pancreática. Un segundo nivel de protección reside en el hecho de que la tripsina puede ser degradada por otras moléculas de tripsina. Sin embargo, en algunos individuos, la pancreatitis puede aparecer de forma espontánea en ausencia de factores de riesgo conocidos, así como un patrón congénito. Esto se ha localizado en una mutación específica en la tripsina que la hace resistente a la degradación por otras moléculas de tripsina. En estos individuos, si se anulan otros mecanismos de defensa y la tripsina se activa de forma prematura, se produce un círculo vicioso de activación enzimática y episodios de pancreatitis.

Tabla 29-1.
Productos de las células acinares pancreáticas

Precursores de las proteasas
Tripsinógeno
Quimiotripsinógeno
Proelastasa
Procarboxipeptidasa A
Procarboxipeptidasa B
Enzimas que digieren almidón
Amilasa
Enzimas o precursores que digieren lípidos
Lipasa
Esterasa inespecífica
Fosfolipasa A_2
Nucleasas
Desoxirribonucleasa
Ribonucleasa
Factores reguladores
Procolipasa
Inhibidores de la tripsina
Péptido monitor

Características y control de la secreción de los conductillos

En esta sección se considera cómo contribuyen las células de los conductillos pancreáticos al flujo y la composición de la secreción pancreática en el período posprandial. Los conductos pancreáticos se pueden considerar como los efectores de un sistema regulador del pH diseñado para responder al ácido luminal en el intestino delgado y segregar sólo el bicarbonato suficiente para restablecer el pH hasta la normalidad (fig. 29-3). Esta función reguladora también requiere mecanismos para detectar el pH luminal y transmitirlo al páncreas, así como a otros epitelios (p. ej., los conductillos biliares y el epitelio duodenal en sí) capaces de

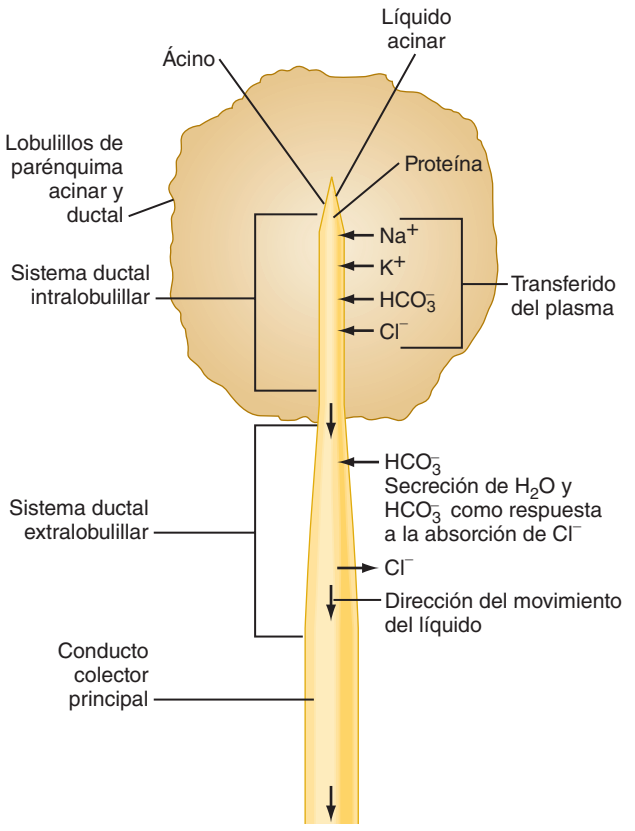


Figura 29-2. Localizaciones de procesos importantes de transporte implicados en la elaboración de la secreción pancreática. El líquido acinar es isotónico y se parece al plasma en sus concentraciones de Na^+, K^+, Cl^- y HCO_3^-. La secreción de líquido acinar y las proteínas que contiene es estimulada principalmente por la colecistocinina. La hormona secretina estimula la secreción de agua y electrólitos de las células que revisten los conductos extralobulares. La secreción estimulada por secretina es más rica en HCO_3^- que la secreción acinar, debido al intercambio de Cl^-/HCO_3^-. (Adaptado de Swanson CH, Solomon AK: J Gen Physiol 62:407, 1973.)

http://booksmedicos.org

secretar bicarbonato. El mecanismo detector del pH está imbricado en unas células endocrinas especializadas que se localizan en el epitelio del intestino delgado y que se conocen como **células S**. Cuando el pH luminal disminuye aproximadamente a 4,5, las células S desencadenan la liberación de **secretina**, presumiblemente en respuesta a los protones. Los elementos de este ciclo regulador constituyen un sistema autolimitado. Por tanto, conforme la secretina promueve la secreción de bicarbonato, el pH en la luz del intestino delgado aumentará, y terminará la señal para la liberación de secretina por parte de las células S.

En las células, la secretina estimula directamente las células epiteliales para que segreguen iones bicarbonato a la luz del conductillo, con la consiguiente salida de agua a través de la vía paracelular para mantener el equilibrio osmótico. La secretina aumenta el AMPc en las células de los conductillos y, por tanto, se abren los canales CFTR del Cl^- (fig. 29-4) y causan un flujo de salida de Cl^- a la luz del conducto. Esto estimula de forma secundaria la actividad de un sistema de antiporte adyacente que intercambia los iones cloruro por bicarbonato. También existen datos de aparición reciente de que el CFTR en sí mismo pueda ser permeable hasta cierto punto a los iones bicarbonato una vez abierto. En cualquier caso, el proceso de secreción de bicarbonato depende del CFTR, lo cual proporciona una explicación de los defectos en la función pancreática que se encuentran en la **fibrosis quística**, en la que existe una mutación en el CFTR. El bicarbonato necesario para este proceso secretor procede de dos fuentes. Una parte se capta a través de la membrana basolateral de las células epiteliales de los conductillos mediante el simporte NBC-1 (del inglés, *sodium-bicarbonate cotransporter type 1*). Hay que recordar que el proceso de la secreción del ácido gástrico produce un aumento de los iones bicarbonato circulantes, lo cual puede servir como fuente de bicarbonato para ser segregado por el páncreas. Sin embargo, el bicarbonato también puede generarse en el interior de la célula mediante la actividad de la enzima anhidrasa carbónica. El efecto neto es el desplazamiento de HCO_3^- hacia la luz y, por tanto, el aumento del pH y el volumen de la secreción pancreática.

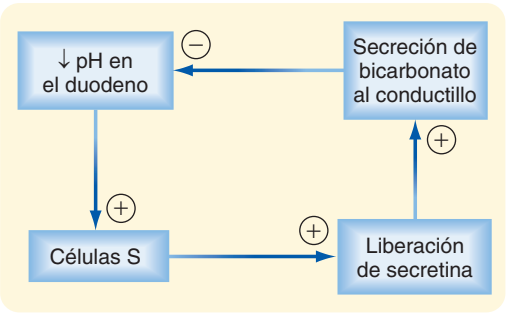


Figura 29-3. Participación de la secretina y la secreción de HCO_3^- en un ciclo característico de retroalimentación negativa que responde a una disminución del pH luminal del duodeno.

Características y control de la secreción acinar

A diferencia de los conductillos pancreáticos, en los que la secretina es el agonista fisiológico más importante, la CCK desempeña la función predominante en las células acinares. Por tanto, es importante comprender cómo se controla la liberación de CCK durante la fase del intestino delgado como respuesta a una comida.

La CCK es el producto de las **células I**, que también se localizan en el epitelio del intestino delgado. Estas células

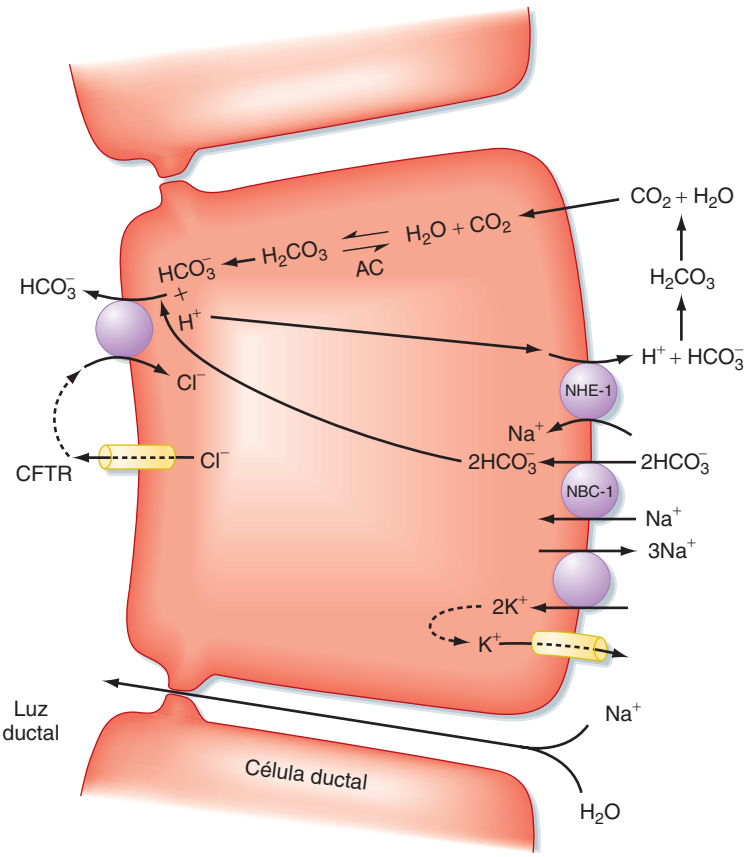


Figura 29-4. Vías de transporte de iones en las células del conducto pancreático. AC: anhidrasa carbónica; CFTR: regulador transmembrana de la conductancia de la fibrosis quística; NBC-1: proteína de cotransporte (simporte) de sodio/bicarbonato tipo 1; NHE-1: proteína de intercambio (antiporte) de sodio-hidrógeno tipo 1.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética que afecta a la función de varios órganos epiteliales, como el pulmón, el intestino, el sistema biliar y el páncreas. Antiguamente, la enfermedad era prácticamente siempre mortal durante la adolescencia como consecuencia de infecciones respiratorias graves, pero los avances en los antibióticos pueden actualmente prolongar la vida incluso hasta la quinta década o más en algunos pacientes. La enfermedad está causada por una mutación en el CFTR que, aparentemente, altera la capacidad de hidratar y, por tanto, alcalinizar el contenido luminal. En el aparato gastrointestinal, de forma específica, esto puede causar obstrucción intestinal, lesión de la mucosa duodenal y lesión del sistema hepático y biliar, así como del páncreas. En algunos pacientes, el páncreas exocrino es destruido incluso antes del nacimiento, y estos pacientes se diagnostican de «insuficiencia pancreática» y deben recibir suplementos de enzimas digestivas para mantener los niveles adecuados para la digestión de los nutrientes. En otros pacientes con mutaciones más leves, la pancreatitis puede desarrollarse más adelante en ausencia de otros síntomas clásicos de FQ, presumiblemente debido a la incapacidad para eliminar las enzimas digestivas de los conductos pancreáticos. En cualquier caso, las mejoras en la detección y el tratamiento de las complicaciones pulmonares de la FQ conllevan que los síntomas gastrointestinales, como la insuficiencia hepática, la reducción del flujo biliar, la pancreatitis, la obstrucción y la mala digestión/malabsorción de nutrientes, adquieran una mayor importancia como aspectos de la enfermedad que deben ser tratados en los adultos.

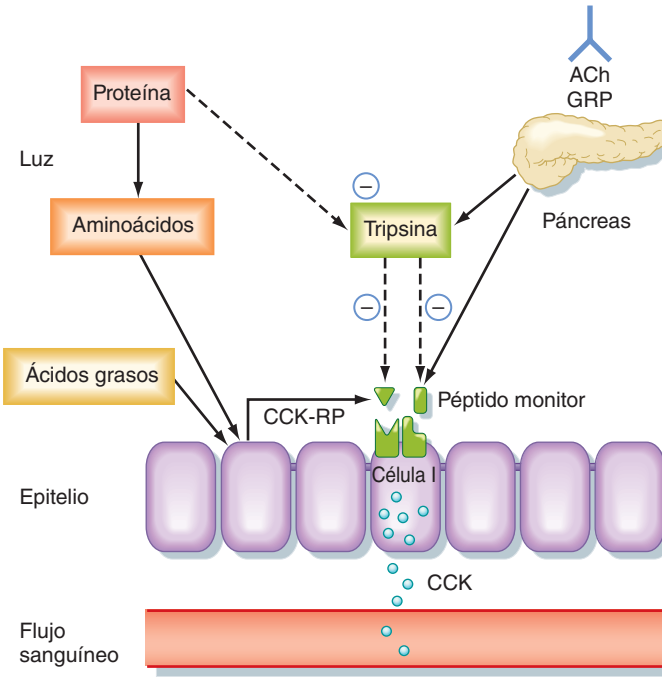


Figura 29-5. Mecanismos responsables del control de la liberación de colecistocinina (CCK) por las células I duodenales. ACh: acetilcolina; CCK-RP: péptido liberador de CCK; GRP: péptido liberador de gastrina. Las flechas continuas representan efectos estimuladores, mientras que las flechas discontinuas indican inhibición. (Redibujado de Barrett KE: Gastrointestinal Physiology. Nueva York, McGraw Hill, 2006.)

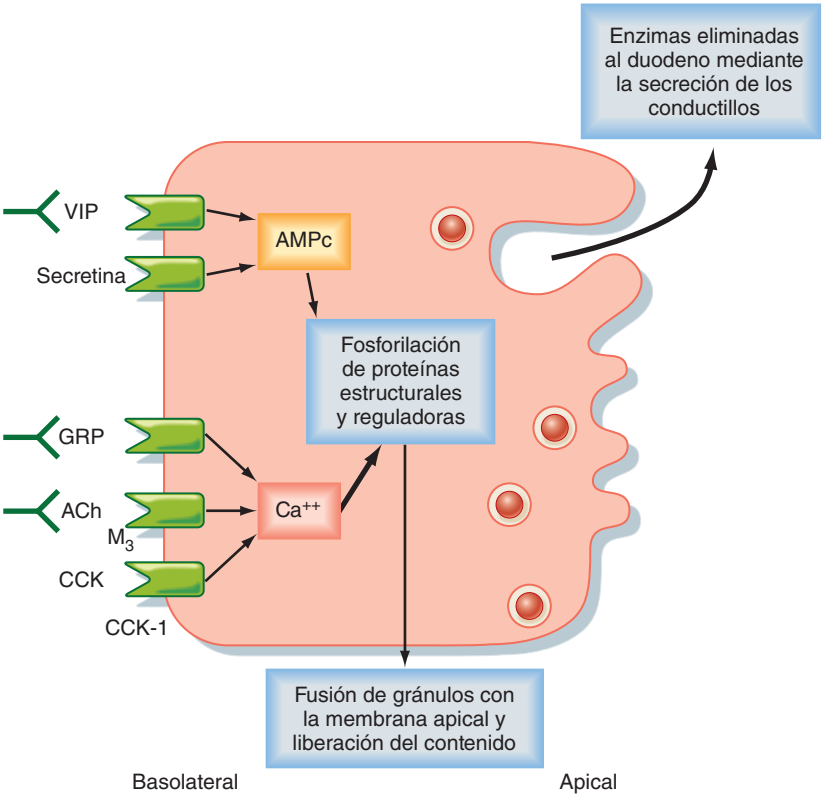
enteroendocrinas clásicas liberan CCK al espacio intersticial cuando existen componentes alimentarios específicos en la luz, especialmente ácidos grasos libres y determinados aminoácidos. La liberación de CCK por parte de las células I puede producirse como consecuencia de una interacción directa de ácidos grasos libres o aminoácidos, o ambos, específicamente con las células I en sí mismas. La liberación de CCK también está regulada por dos factores liberadores de acción luminal que pueden estimular la célula I. El primero de ellos, denominado **factor** (o **péptido**) **liberador de CCK**, lo segregan las células paracrinas del epitelio hacia la luz del intestino delgado, probablemente como respuesta a los productos de la digestión de grasas o proteínas (o ambas). El segundo factor liberador, igualmente un péptido, se denomina **péptido monitor** y lo liberan las células acinares pancreáticas a la secreción pancreática. Tanto el factor liberador de CCK como el péptido monitor también pueden liberarse como respuesta al estímulo nervioso, lo cual con gran probabilidad es especialmente importante para iniciar la secreción pancreática durante las fases cefálica y gástrica, de forma que se prepara el sistema para digerir la comida tan pronto como entre en el intestino delgado.

¿Cuál es el significado de estos factores liberadores de péptidos? Su función principal parece ser ajustar la liberación de CCK, así como la consiguiente disponibilidad de enzimas pancreáticas, a la necesidad de estas enzimas para digerir la comida en la luz del intestino delgado (fig. 29-5). Debido a que los factores liberadores son péptidos, serán objeto de degradación proteolítica por las enzimas, como la tripsina pancreática, exactamente de la misma manera que la proteína de la dieta. Sin embargo, cuando se ingiere la proteína de la dieta, está presente en la luz en cantidades muy superiores a los factores liberadores y, por tanto, «compite» con ellos por la degradación proteolítica. El efecto neto es que los factores liberadores serán protegidos de la destrucción mientras la comida está en el intestino delgado y, por tanto, están disponibles para continuar estimulando la liberación de CCK por parte de las células I. Sin embargo, una vez que la comida ha sido digerida y absorbida, los factores liberadores se degradan y se elimina la señal de la liberación de CCK.

La CCK promueve la secreción de las células acinares pancreáticas por dos vías. En primer lugar, es una hormona clásica que es transportada por la circulación sanguínea para encontrar receptores CCK1 de las células acinares. Sin embargo, la CCK también estimula las vías nerviosas reflejas que actúan sobre el páncreas. Las terminaciones nerviosas vagales aferentes en la pared del intestino delgado responden a la CCK debido a su expresión de receptores CCK1. Según se ha descrito previamente, por el efecto de la CCK sobre el vaciamiento gástrico, la unión de la CCK activa un reflejo vasovagal que puede potenciar aún más la secreción de las células acinares mediante la activación de neuronas entéricas pancreáticas y la liberación de varios neurotransmisores, como la acetilcolina, el péptido liberador de gastrina y el polipéptido vasoactivo intestinal (VIP).

Los productos de secreción de las células acinares pancreáticas se hallan en su mayoría presintetizados y almacenados en gránulos que se agrupan cerca del polo apical

http://booksmedicos.org



● Figura 29-6. Receptores de la célula acinar pancreática y regulación de la secreción. La flecha gruesa indica que las vías con señalización dependiente del Ca^{++} desempeñan la función más destacada. ACh: acetilcolina; CCK-RP: péptido liberador de CCK; GRP: péptido liberador de gastrina; VIP: polipéptido vasoactivo intestinal. (Redibujado de Barrett KE: Gastrointestinal Physiology. Nueva York, McGraw Hill, 2006.)

de las células acinares (fig. 29-6). Los estímulos más potentes de la secreción de las células acinares, como la CCK misma, la acetilcolina y el péptido liberador de gastrina, actúan movilizando el Ca^{++} intracelular. La estimulación de las células acinares produce una fosforilación de varias proteínas reguladoras y estructurales del citosol celular que sirven para desplazar los gránulos más cerca de la membrana apical, donde puede producirse la fusión de las membranas de los gránulos y la membrana plasmática. El contenido del gránulo es, por tanto, eliminado a la luz acinar y, posteriormente, eliminado hacia la salida del páncreas por un exudado plasmático que atraviesa las uniones estrechas que conectan las células acinares entre sí y, finalmente, por las secreciones de los conductillos. En el intervalo entre comidas, por el contrario, los componentes del gránulo son resintetizados por las células acinares y después se almacenan hasta que son necesarios para digerir la siguiente comida. Las señales que median la resíntesis de gránulos son menos conocidas, pero ésta podría estimularse por los mismos agonistas que promueven la respuesta secretora inicial.

Secreción biliar

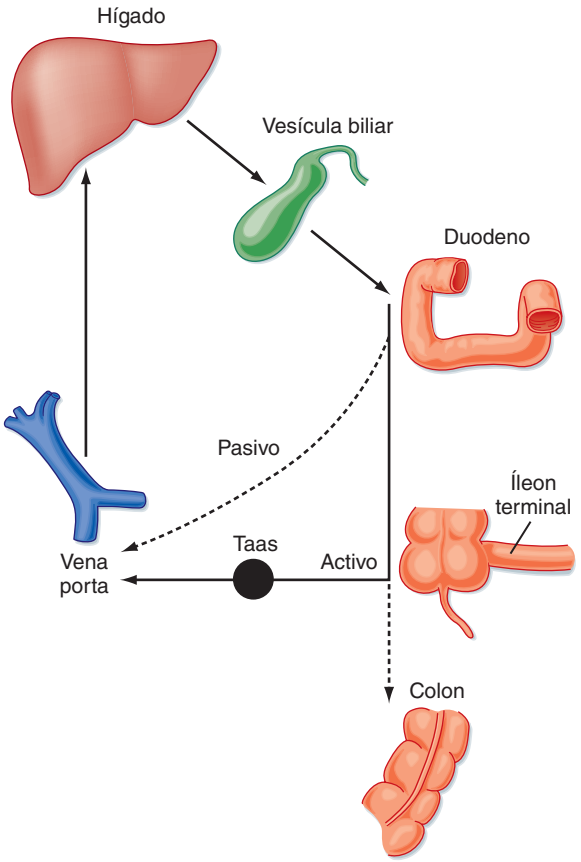
Otra secreción digestiva importante que se mezcla con la comida cuando está presente en la luz del intestino delgado es la **bilis**. La bilis la produce el hígado, y los mecanismos que participan, así como los componentes específicos, se expondrán con mayor detalle en el capítulo 31, cuando se aborden las funciones de transporte y metabolismo del hígado. Sin embargo, para el propósito de este análisis, la bilis es una secreción que sirve para contribuir a la digestión y absorción de los lípidos. La bilis que fluye desde el hígado se almacena y concentra en la **vesícula biliar** hasta que se libera como respuesta a la ingesta de una comida. La contracción de la vesícula biliar, así como la relajación del esfínter de Oddi, es estimulada principalmente por la CCK. De hecho, su capacidad para hacer que la vesícula biliar se contraiga le dio a la CCK su nombre.

Cuando se estudia la fase del intestino delgado de asimilación de la comida, los componentes de la bilis que tienen mayor importancia son los ácidos biliares. Estos ácidos forman estructuras conocidas como micelas, que sirven para proteger a los productos hidrófobos de la digestión de los lípidos del ambiente acuoso de la luz. Los ácidos biliares son esencialmente detergentes biológicos, y se requieren diariamente grandes cantidades para la absorción óptima de los lípidos (hasta 1 a 2 g/día). La mayor parte del depósito de ácidos biliares se recicla del intestino de vuelta al hígado tras cada comida mediante la **circulación enterohepática** (fig. 29-7). Por tanto, los ácidos biliares se sintetizan de forma conjugada que limita su capacidad para atravesar de forma pasiva el revestimiento epitelial del intestino, y son retenidos en la luz para participar en la asimilación de los lípidos (v. más adelante). Sin embargo, cuando el contenido de la comida alcanza el íleon terminal, tras haber completado la absorción de lípidos, los ácidos biliares conjugados son reabsorbidos por un simporte que capta de forma específica los ácidos biliares asociados a iones sodio, conocido como **transportador apical de ácidos biliares dependiente del Na^+** (taas). En circunstancias normales, sólo una pequeña proporción del depósito de ácidos biliares llega hasta el colon, donde los ácidos biliares se desconjugan y sufren una reabsorción pasiva (v. fig. 29-7). El efecto neto es el reciclaje de la mayor parte del depósito de ácidos biliares entre el hígado y el intestino, diariamente, coincidiendo con las señales que aparecen en el período posprandial. Así, la CCK es un potente agonista de la contracción de la vesícula biliar.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ASIMILACIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Por supuesto, la función fisiológica más importante del intestino delgado es la captación de los productos de la digestión de los nutrientes ingeridos. De forma cuantitativa, los nutrientes más significativos (**macronutrientes**) se dividen en estas tres categorías: hidratos de carbono, proteínas y lípidos. El intestino delgado es fundamental no sólo para la absorción de dichos nutrientes al organismo sino también para las fases finales de su digestión a moléculas que sean lo suficientemente simples como para ser transportadas a través del epitelio intestinal. Se analizarán por turno los procesos implicados en la asimilación de cada uno de estos nutrientes, comenzando por los hidratos de carbono. La digestión de los hidratos de carbono se realiza en dos fases: en la luz del intestino y, posteriormente, en la superficie de los enterocitos en un proceso conocido como **digestión en el borde en cepillo**. Se supone que la segunda fase es importante para generar glúcidos simples, absorbibles sólo en el lugar en el que pueden ser finalmente absorbidos. Por tanto, esto puede limitar su exposición al pequeño número de bacterias presentes en la luz del intestino delgado, que podrían de otra manera utilizar estos glúcidos como nutrientes.

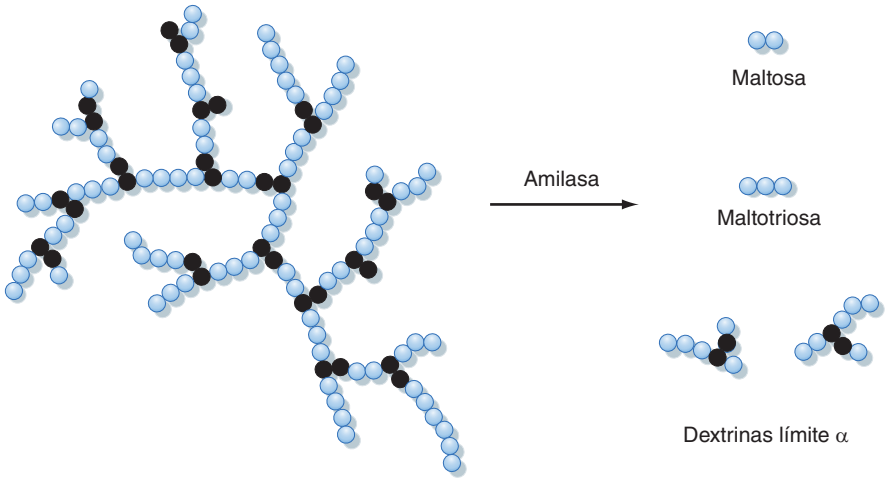


● **Figura 29-7.** Circulación enterohepática de los ácidos biliares.

Digestión de los hidratos de carbono

Los **hidratos de carbono** están compuestos por varias clases de moléculas diferentes. El almidón, la primera de ellas, es una mezcla de polímeros de glucosa de cadena recta y ramificada. Los polímeros de cadena recta se denominan **amilasa**, y las moléculas de cadena ramificada se denominan **amilopectina** (fig. 29-8). El almidón es una fuente particularmente importante de calorías, especialmente en los países en vías de desarrollo, y se encuentra de forma predominante en los cereales. Los disacáridos son una segunda clase de hidratos de carbono que comprenden la **sucrosa** (que consta de glucosa y fructosa) y la **lactosa** (que consta de glucosa y galactosa), que es una importante fuente calórica en los lactantes. Sin embargo, es un principio fundamental que el intestino sólo puede absorber monosacáridos y no hidratos de carbono de mayor tamaño. Finalmente, muchos alimentos de origen vegetal contienen fibra dietética, que consiste en polímeros de hidratos de carbono que no pueden ser digeridos por las enzimas humanas. Estos polímeros son digeridos, en cambio, por las bacterias presentes principalmente en la luz del colon (v. capítulo 30), por lo que se evita su valor calórico.

Los disacáridos de la dieta son hidrolizados a los monómeros que los componen directamente en la superficie de las células epiteliales del intestino delgado en un proceso conocido como digestión en el borde en cepillo, mediada por una familia de enzimas hidrolíticas muy glucosiladas ligadas a membrana y sintetizadas por las células epiteliales del intestino delgado. Las hidrolasas del borde en cepillo fundamentales para la digestión de los hidratos de carbono de la dieta son la **sucrasa**, la **isomaltasa**, la



● **Figura 29-8.** Estructura de la amilopectina y acción de la amilasa. Los círculos de color representan los monómeros de glucosa ligados mediante enlace α-1,4. Los círculos negros representan unidades de glucosa ligadas mediante enlace α-1,6 en los puntos de ramificación.

http://booksmedicos.org

Tabla 29-2.
Hidrolasas de hidratos de carbono del borde en cepillo

Enzima	Especificidad/sustratos	Productos
Sucrasa	Enlaces α-1,4 de maltosa, maltotriosa y sucrosa	Glucosa, fructosa
Isomaltasa	Enlaces α-1,4 de maltosa, maltotriosa; α-1,6 de dextrinas límite α	Glucosa
Glucoamilasa	Enlaces α-1,4 de maltosa, maltotriosa	Glucosa
Lactasa	Lactosa	Glucosa, galactosa

APLICACIÓN CLÍNICA

La intolerancia a la lactosa es relativamente frecuente en los adultos de determinados grupos étnicos, como los asiáticos, afroamericanos e hispanos. Este trastorno es la consecuencia de una disminución normal con el desarrollo en la expresión de la lactasa por los enterocitos, especialmente cuando la lactosa no es un componente constante de la dieta. En estos individuos, el consumo de alimentos que contengan grandes cantidades de lactosa, como la leche y los helados, puede causar cólicos abdominales, meteorismo y diarrea. Estos síntomas son la consecuencia de una relativa incapacidad para digerir la lactosa; por tanto, ésta permanece en la luz y se retiene agua. Algunos pacientes se benefician de la administración de una lactasa derivada de bacterias, en forma de comprimido, antes de la ingesta de productos lácteos.

glucoamilasa y la **lactasa** (tabla 29-2). Se supone que la glucosilación de estas hidrolasas las protege hasta cierto punto de la degradación por las proteasas pancreáticas luminales. Sin embargo, entre las comidas, las hidrolasas se degradan y, por tanto, deben ser sintetizadas de nuevo por el enterocito para participar en la digestión de la siguiente comida con hidratos de carbono. La sucrasa/isomaltasa y la glucoamilasa se sintetizan en cantidades que superan los requerimientos, y la asimilación de sus productos en el organismo está limitada por la disponibilidad de los transportadores específicos de membrana para estos monosacáridos, según se expone más adelante. Por el contrario, la lactasa muestra una disminución en su expresión tras el destete, como parte del desarrollo. La relativa escasez de lactasa significa que la digestión de la lactosa, más que la captación de los productos resultantes, presenta una limitación de velocidad para su asimilación. Si los niveles de lactasa disminuyen por debajo de un determinado umbral, se produce una intolerancia a la lactosa.

La digestión del almidón se produce en dos fases. La primera tiene lugar en la luz y, en realidad, se inicia en la cavidad oral mediante la actividad de la amilasa salival, según se ha descrito en el capítulo 27. Sin embargo, la amilasa salival no es fundamental para la digestión del almidón, aunque puede tener una mayor importancia en los recién nacidos o en los pacientes cuya secreción de enzimas pancreáticas está alterada por una enfermedad. De forma cuantitativa, el principal agente contributivo para la digestión luminal del almidón es la amilasa pancreática. Ambas enzimas hidrolizan los enlaces internos α-1,4 tanto en la amilasa como en la

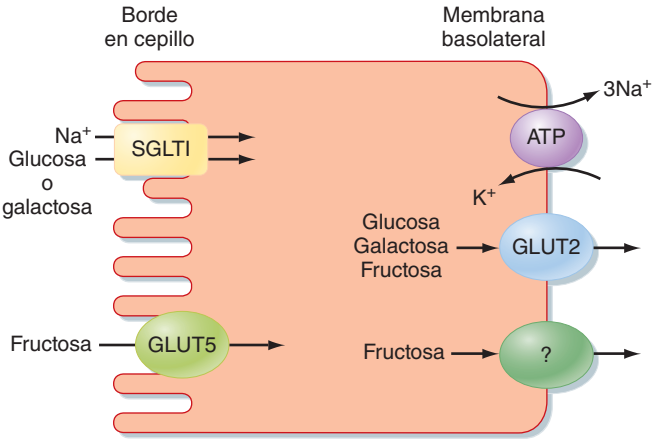


Figura 29-9. Absorción de glucosa, galactosa y fructosa en el intestino delgado.

amilopectina, no así los enlaces externos ni los que forman los puntos de ramificaciones en la molécula de amilopectina (fig. 29-8). Por tanto, para permitir la absorción del almidón mediada por amilasa es, por necesidad, incompleta y los resultados en los polímeros cortos de la glucosa, incluidos los dímeros (maltosa) y trímeros (maltotriosa), así como las estructuras ramificadas y más simples, que se denominan dextrinas límite α. Por tanto, para permitir la absorción de sus monosacáridos constituyentes, el almidón también debe sufrir una digestión en el borde en cepillo.

En el borde en cepillo, los oligómeros de glucosa en cadena recta pueden ser digeridos por las hidrolasas, como la glucoamilasa, la sucrasa o la isomaltasa (tabla 29-2). Todas proporcionan monómeros libres de glucosa, que pueden ser absorbidos por los mecanismos analizados más adelante. Por otra parte, la actividad isomaltasa es fundamental para las dextrinas límite α, porque es la única enzima que puede romper no sólo los enlaces α-1,4 sino también los α-1,6 que forman los puntos de ramificaciones.

Uso de los hidratos de carbono

Los monosacáridos hidrosolubles procedentes de la digestión deben ser transportados, a continuación, a través de la membrana hidrófoba del enterocito. El **transportador 1 de sodio/glucosa** (SGLT1) es una proteína de simporte que capta la glucosa (y la galactosa) contra su gradiente de concentración, acoplando su transporte al del Na^+ (fig. 29-9). Una vez en el interior del citosol, la glucosa y la galactosa pueden retenerse para las necesidades metabólicas del epitelio o pueden salir de la célula a través de su polo basolateral, también llamado GLUT2. La fructosa, por el contrario, se capta a través de la membrana apical mediante GLUT5. Sin embargo, debido a que el transporte de fructosa no está acoplado con el Na^+, su captación es relativamente ineficiente, y puede verse fácilmente desbordado si se ingieren grandes cantidades de comida que contiene este glúcido. Los síntomas que se producen debido a esta malabsorción son similares a los que experimenta un paciente con intolerancia a la lactosa que consume lactosa.

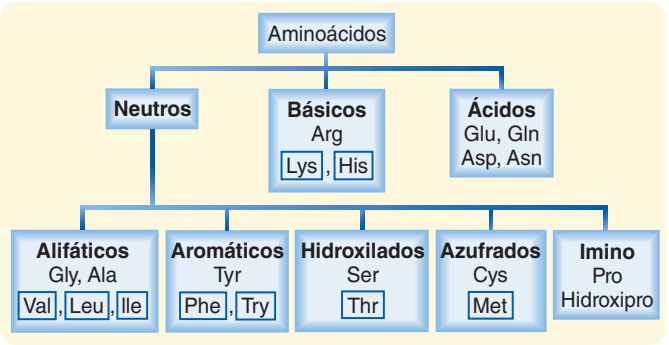
ASIMILACIÓN DE LAS PROTEÍNAS

Las proteínas también son polímeros hidrosolubles que deben digerirse en sus componentes más pequeños antes de que puedan ser absorbidos. Su absorción es más com-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A NIVEL CELULAR

Un raro trastorno genético conlleva una incapacidad del intestino para absorber glucosa o galactosa. Las mutaciones de esta enfermedad han sido localizadas en el gen *SGLT1*, que causan una expresión escasa o nula de la proteína o, con mayor frecuencia, una incapacidad de la proteína para dirigirse adecuadamente a la membrana apical de los enterocitos. En los pacientes portadores de dichas mutaciones, la glucosa malabsorbida contribuye a producir diarrea y otros síntomas, como se ha descrito previamente en la intolerancia a la lactosa. A pesar de lo infrecuente de la enfermedad, es importante por el conocimiento que ha proporcionado sobre un proceso fundamental del transporte epitelial intestinal. Por último, las mutaciones adicionales, más leves, de *SGLT1* que reducen la actividad de transporte de la proteína sólo de forma parcial, pueden de todas formas ser responsables de síntomas digestivos, y han sido implicadas en ciertos casos de síndrome del intestino irritable.



● **Figura 29-10.** Aminoácidos presentes de forma natural en la dieta. Los de los cuadros son aminoácidos esenciales que no pueden ser sintetizados por los seres humanos y, por tanto, deben obtenerse de la dieta. (Redibujado de Barrett KE: Gastrointestinal Physiology. Nueva York, McGraw Hill, 2006.)

plicada que la de los hidratos de carbono, porque contienen 20 aminoácidos diferentes, y los oligómeros cortos de estos aminoácidos (dipéptidos, tripéptidos y quizás incluso tetrapéptidos) también pueden ser transportados por los enterocitos. El organismo, especialmente el hígado (v. capítulo 31), tiene una considerable capacidad para interconvertir diferentes aminoácidos en función de las necesidades del organismo. Sin embargo, algunos aminoácidos, denominados **aminoácidos esenciales**, no pueden ser sintetizados por el organismo bien *de novo* o a partir de otros aminoácidos y, por tanto, deben obtenerse de la dieta. Los aminoácidos que se tienen que obtener de esta forma en los seres humanos se enumeran en la figura 29-10.

Digestión de las proteínas

Las proteínas pueden hidrolizarse a péptidos largos simplemente mediante el pH ácido presente en la luz gástrica. Sin embargo, para la asimilación de las proteínas en el organismo se requieren tres fases de digestión mediada por enzimas (fig. 29-11). Al igual que la hidrólisis ácida, la primera de estas fases tiene lugar en la luz gástrica y está mediada por la pepsina, el producto de las células principales localizadas en las glándulas gástricas. Cuando la secreción gástrica es activada por señales coincidiendo con la ingesta de una comida, se libera pepsina desde las células principales, en forma de su precursor inactivo, el pepsinógeno. En el pH ácido, este precursor se escinde de forma autocatalítica para proporcionar la enzima activa. La pepsina está muy especializada para actuar en el estómago, en el cual se activa, en lugar de ser inhibida por el pH bajo. La enzima escinde proteínas en los lugares de los aminoácidos neutros, con preferencia por las cadenas laterales aromáticas o alifáticas de gran tamaño. Debido a que dichos aminoácidos aparecen sólo de forma esporádica en una proteína determinada, la pepsina no es capaz de digerir la proteína completamente hasta una forma que pueda ser absorbida por el intestino y, en su lugar, proporciona una mezcla de proteína intacta, péptidos de gran tamaño (la mayoría) y un número limitado de aminoácidos libres.

Al desplazarse hacia el intestino delgado, la proteína parcialmente digerida encuentra a continuación las proteasas proporcionadas por la secreción pancreática. Hay que recordar que estas enzimas se segregan en forma inactiva. ¿Cómo son activadas entonces para comenzar el proceso de digestión de las proteínas? De hecho, la activación de la proteasa se retrasa hasta que estas enzimas se hallan en la luz, gracias a la presencia localizada de una enzima activadora, la enterocinasa, sólo en el borde en cepillo de las células epiteliales del intestino delgado (fig. 29-12). La enterocinasa escinde el tripsinógeno para proporcionar tripsina activa. La tripsina, a su vez, es capaz de escindir todos los demás precursores de proteasa secretada por el páncreas, por lo que se logra una mezcla de enzimas que pueden digerir casi completamente la gran mayoría de las proteínas de la dieta. La tripsina es una **endopeptidasa** capaz de escindir dichas proteínas sólo en los enlaces internos de la cadena peptídica, más que liberando aminoácidos individuales desde el extremo de la cadena. La tripsina es específica para escindir aminoácidos básicos, y esta hidrólisis produce un conjunto de péptidos más cortos, con un aminoácido básico en su extremo carboxilo. Las otras dos endopeptidasas pancreáticas, la quimiotripsina y la elastasa, por otra parte, tienen un mecanismo de acción similar, pero escinden los aminoácidos neutros. Los péptidos que resultan de la actividad de la endopeptidasa se someten después a la acción de las **ectopeptidasas** pancreáticas. Estas enzimas escinden aminoácidos simples del extremo de una cadena peptídica, y las presentes en la secreción pancreática son específicas para los aminoácidos neutros (**carboxipeptidasa A**) o básicos (**carboxipeptidasa B**) situados en el extremo carboxilo. Por tanto, los productos que se obtienen en conjunto tras la digestión de un alimento proteico mediante las secreciones gástrica y pancreática son aminoácidos neutros y básicos, así como péptidos cortos que tienen aminoácidos ácidos en su extremo carboxilo y, por tanto, son resistentes a la carboxipeptidasa A o B (fig. 29-13).

La fase final de la digestión de proteínas tiene lugar posteriormente en el borde en cepillo. Los enterocitos maduros expresan una variedad de peptidasas en sus bordes en cepillo, como las aminopeptidasas y carboxipeptidasas, que generan productos susceptibles de ser captados a través de la membrana apical (v. fig. 29-11). Sin embargo, se debe tener en cuenta que incluso con el importante complemento de las enzimas proteolíticas activas, algunos péptidos de la dieta son relativa o totalmente resistentes a la

http://booksmedicos.org

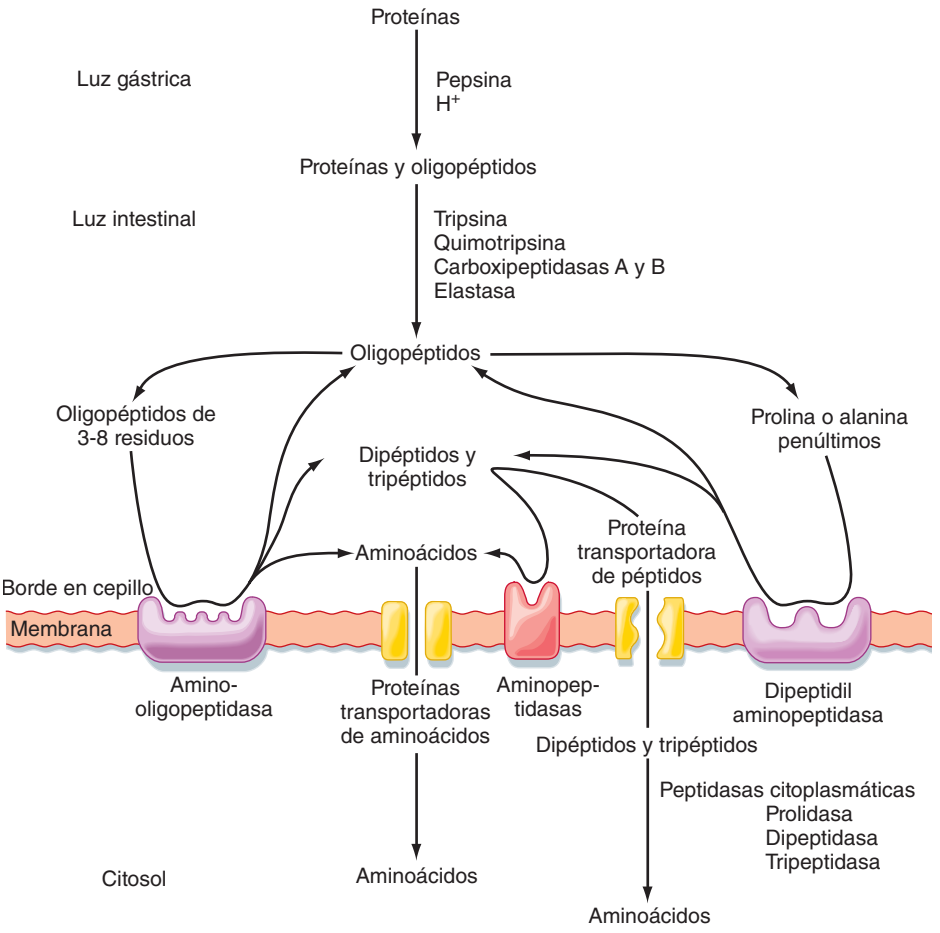


Figura 29-11. Jerarquía de proteasas y peptidasas que funcionan en el estómago y el intestino delgado para digerir las proteínas de la dieta. Las proteínas son absorbidas como aminoácidos simples (70%) o bien como péptidos cortos (30%). (Adaptado de Van Dyke RW: En: Sleisenger MH, Fordtran JS [eds.]: Gastrointestinal Disease, 4.ª ed. Filadelfia, Saunders, 1989.)

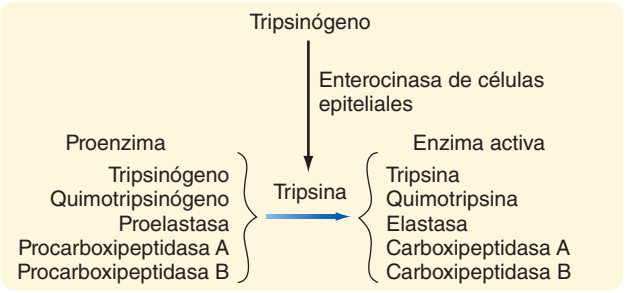


Figura 29-12. Conversión de las proenzimas inactivas de la secreción pancreática en enzimas activas por la acción de la tripsina. El tripsinógeno en la secreción pancreática se convierte mediante proteólisis en tripsina activa por la acción de la enterocinasa expresada en la superficie de las células epiteliales del duodeno y yeyuno. La tripsina activa posteriormente otras proenzimas, según se indica.

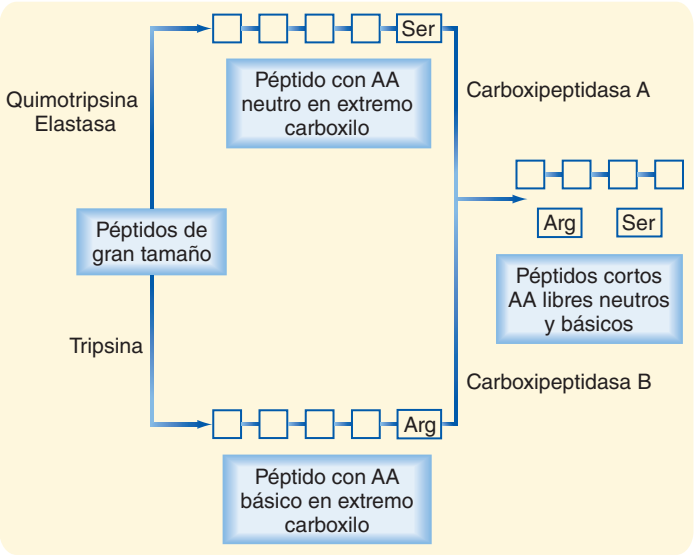
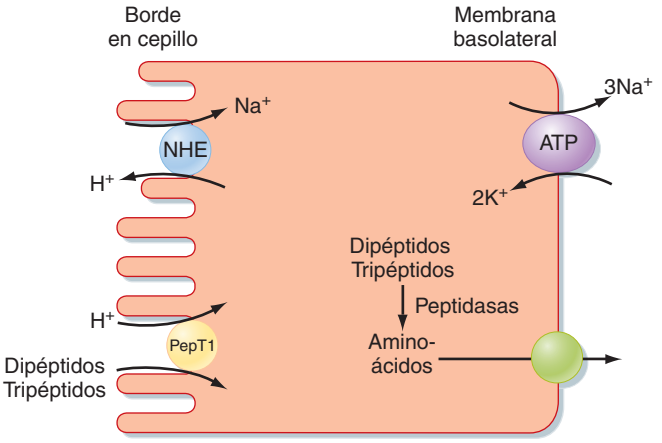


Figura 29-13. Digestión luminal de péptidos procedentes de la proteólisis parcial en el estómago. AA: aminoácido. (Redibujado de Barrett KE: Gastrointestinal Physiology. Nueva York, McGraw Hill, 2006.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 29-14.** Una amplia variedad de dipéptidos y tripéptidos son captados a través de la membrana de borde en cepillo mediante la proteína de simporte acoplada a protones, conocida como PepT1. El gradiente de protones se crea por la acción de los intercambiadores de sodio/hidrógeno (NHE) en la membrana apical.

hidrólisis. En especial, los péptidos que contienen prolina o glicina se digieren muy lentamente. Por suerte, el intestino puede captar no sólo aminoácidos simples sino también péptidos cortos. Los péptidos captados por el enterocito en su forma intacta se someten después a una fase final de digestión en el citosol de la célula para liberar los aminoácidos que la componen, para su uso en la célula o en cualquier otra parte del organismo (fig. 29-14).

A NIVEL CELULAR

La redundancia en los mecanismos de captación de los productos de la digestión de proteínas subraya la importancia de este proceso, y también significa que los déficit en la asimilación específica de los aminoácidos a través del intestino son relativamente infrecuentes. Sin embargo, en determinadas circunstancias, las mutaciones en las proteínas responsables del transporte específico de aminoácidos pueden producir patologías en otros órganos. Un ejemplo es la cisteinuria, que es una enfermedad molecularmente heterogénea que implica mutaciones en varios transportadores de aminoácidos capaces de transportar cisteína. Debido a que la cisteína también puede ser asimilada a través del intestino en forma de péptidos, no se producen déficit nutricionales a pesar de una ausencia de mecanismos de captación intestinal de este aminoácido concreto. Por el contrario, la cisteína se absorbe de forma escasa de la orina de pacientes que presentan cisteinuria, y pueden formarse litiasis renales debido a que este aminoácido es relativamente insoluble. La fisiopatología también puede ser secundaria a mutaciones en SLC6A19, un transportador de aminoácidos neutros independiente de Na^+, lo cual produce una entidad conocida como enfermedad de Hartnup. De nuevo, los déficit nutricionales son relativamente infrecuentes, pero dichos pacientes pueden perder aminoácidos neutros en la orina y presentar síntomas relacionados con la importancia de estos aminoácidos en el cerebro y la piel.

CAPTACIÓN DE PÉPTIDOS Y AMINOÁCIDOS

El organismo también está dotado de varios transportadores transmembrana capaces de promover la captación de los productos hidrosolubles de la digestión proteica. Dado el gran número de aminoácidos, existe un número relativamente elevado de transportadores específicos (v. figs. 29-11 y 29-14). Los transportadores de aminoácidos también tienen interés clínico, porque su ausencia en una gran variedad de trastornos genéticos conlleva la disminución de la capacidad para transportar los aminoácidos correspondientes. Sin embargo, estas mutaciones con frecuencia son clínicamente silentes, por lo menos desde un punto de vista nutricional, porque el aminoácido en cuestión puede ser asimilado por otros transportadores con especificidad solapada o en la forma de péptidos. Esto no descarta la posibilidad de patologías en otros órganos o sistemas en los que el transporte concreto pueda expresarse normalmente (p. ej., cisteinuria). En general, los transportadores de aminoácidos tienen una especificidad razonablemente amplia y, generalmente, transportan un subgrupo de aminoácidos posibles (p. ej., neutros, aniónicos o catiónicos), pero con algún solapamiento en su afinidad para aminoácidos concretos. Además, algunos transportadores de aminoácidos (pero no todos) realizan simportes de los aminoácidos sustrato junto con la obligada captación de Na^+.

El intestino delgado también destaca por su capacidad de captar péptidos cortos (v. fig. 29-14). El transportador primario responsable de dicha captación se denomina PepT1 (por **transportador de péptidos 1**) y realiza un simporte de péptidos junto con protones. Los péptidos captados a los enterocitos son posteriormente hidrolizados de forma inmediata por una serie de peptidasas citosólicas en sus aminoácidos componentes. Los aminoácidos no requeridos por el enterocito son a su vez exportados a través de la membrana basolateral, y penetran en los capilares sanguíneos para ser transportados al hígado a través de la vena porta. El PepT1 también tiene interés clínico, porque puede mediar la captación de los denominados **fármacos peptidomiméticos**, que comprenden varios antibióticos, así como fármacos quimioterápicos para el tratamiento del cáncer. Los mecanismos por los que los aminoácidos y los fármacos peptidomiméticos salen del enterocito no son totalmente comprendidos, pero se supone que implican proteínas transportadoras adicionales.

ASIMILACIÓN DE LOS LÍPIDOS

Los lípidos, definidos como sustancias que son más solubles en los disolventes orgánicos que en el agua, son la tercera clase más importante de macronutrientes que conforman la dieta humana. Los lípidos aportan significativamente más calorías por gramo que las proteínas y los hidratos de carbono y, por tanto, tienen un mayor significado nutricional, así como una mayor propensión a contribuir a la obesidad si se consumen en cantidades excesivas. Los lípidos también se disuelven en compuestos volátiles que contribuyen al sabor y al aroma de los alimentos.

La forma predominante de los lípidos en la dieta humana son los triglicéridos, que se encuentran en los aceites y en otras grasas. La mayoría de estos triglicéridos tienen ácidos grasos de cadena larga (cadenas de más de 12 átomos de carbono) esterificados con glicerol. Los fosfolípidos y el

http://booksmedicos.org

colesterol aportan lípidos adicionales que proceden, en su mayoría, de las membranas plasmáticas. También es importante tener en cuenta que diariamente se presentan al intestino no sólo los lípidos de la dieta sino también lípidos procedentes del hígado en las secreciones biliares, como se describe con más detalle en el capítulo 31. De hecho, el colesterol aportado por la bilis supera al proporcionado por la dieta diariamente en todos los individuos, excepto en los grandes consumidores de huevos. Finalmente, aunque se presenten sólo como oligoelementos, las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) son nutrientes esenciales que deberían ser aportados en la dieta para evitar enfermedades. Estas sustancias son prácticamente insolubles en agua y, por tanto, requieren un tratamiento especial para promover su captación en el organismo.

Emulsificación y solubilización de los lípidos

Cuando se ingiere un alimento graso, los lípidos se licúan a la temperatura corporal y flotan en la superficie del contenido gástrico. Esto limitaría la superficie de contacto entre las fases acuosa y lipídica del contenido gástrico y, por tanto, restringiría el acceso de las enzimas capaces de destruir los lípidos a formas que puedan ser absorbidas, porque las enzimas lipolíticas, como en el caso de las proteínas, se encuentran en la fase acuosa. Por tanto, una fase inicial en la asimilación de los lípidos es su emulsificación. La acción mezcladora del estómago bate los lípidos de la dieta para formar una suspensión de finas gotitas, que aumenta en gran medida el área de la fase lipídica.

La absorción de los lípidos también está facilitada por la formación de una solución micelar con ayuda de los ácidos biliares aportados por las secreciones biliares. Los detalles de este proceso se expondrán a continuación.

Digestión de los lípidos

La digestión de los lípidos comienza en el estómago. La lipasa gástrica se libera en grandes cantidades a partir de las células principales gástricas; se adhiere a la superficie de las gotitas de grasa dispersas en el contenido gástrico e hidroliza los triglicéridos que las componen en diglicéridos y ácidos grasos libres. Sin embargo, en el estómago tiene lugar una escasa asimilación de lípidos debido al pH ácido de la luz, lo cual produce la adición de protones de los ácidos grasos libres liberados por la lipasa gástrica. La lipólisis en el estómago también es incompleta porque la lipasa gástrica, a pesar de su óptima capacidad catalítica en un pH ácido, no es capaz de hidrolizar la segunda posición del éster de los triglicéridos, lo cual significa que la molécula no puede descomponerse totalmente en los elementos que pueden ser absorbidos por el organismo. También existe una escasa o nula destrucción de los ésteres de colesterol o de los ésteres de las vitaminas liposolubles. De hecho, la lipólisis gástrica es prescindible en los individuos sanos debido al importante exceso de enzimas pancreáticas.

La mayoría de la lipólisis tiene lugar en el intestino delgado en situaciones de salud. La secreción pancreática contiene tres enzimas lipolíticas importantes que son optimizadas para actuar en un pH neutro. La primera de éstas es la lipasa pancreática. Esta enzima se diferencia de la enzima del estómago en que es capaz de hidrolizar las posiciones 1 y 2 de los triglicéridos para proporcionar una gran cantidad de ácidos grasos libres y monoglicéridos. Con un pH neutro, los grupos de la cabeza de los ácidos grasos libres están cargados y, por tanto, estas moléculas migran a la superficie de las gotitas grasas. La lipasa también protagoniza una aparente paradoja, porque es inhibida por los ácidos biliares, que también forman parte del contenido del intestino delgado. Los ácidos biliares se adhieren a la superficie de las gotitas grasas y, por tanto, causarían la disociación de la lipasa. Sin embargo, la actividad de la lipasa se mantiene gracias a un importante cofactor, la colipasa, que también es aportada por la secreción pancreática. La colipasa es una molécula puente que se une a los ácidos biliares y a la lipasa; ancla la lipasa a la gotita lipídica incluso en presencia de ácidos biliares.

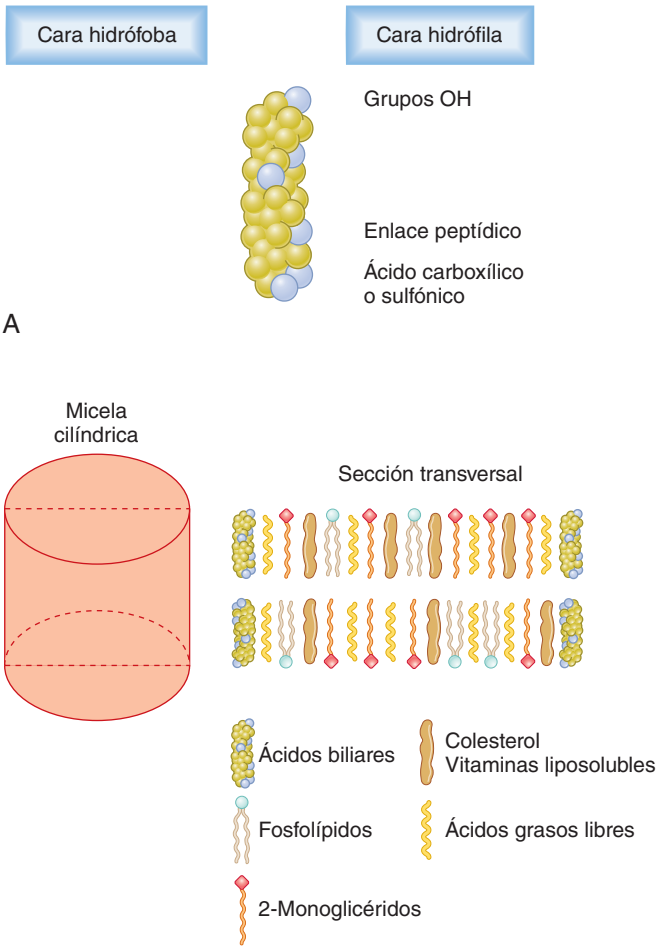
La secreción pancreática también contiene dos enzimas adicionales que son importantes para la digestión de la grasa. La primera de éstas es la fosfolipasa A_2, que hidroliza los fosfolípidos presentes en las membranas plasmáticas. Es comprensible que esta enzima sería bastante tóxica en ausencia de sustratos procedentes de la dieta, por lo que se segrega como precursor inactivo que sólo se activa cuando alcanza el intestino delgado. Además, la secreción pancreática contiene una denominada esterasa de colesterol, relativamente inespecífica, que puede romper no sólo ésteres de colesterol, como su nombre indica, sino también ésteres de vitaminas liposolubles e incluso triglicéridos. Es interesante destacar que esta enzima *requiere* ácidos biliares para su actividad (a diferencia con la lipasa, descrita previamente) y está relacionada con una enzima producida en la leche materna, que desempeña una importante función en la lipólisis en los recién nacidos.

Según se realiza la lipólisis, los productos se extraen de la gotita lipídica, primero a una fase lamelar o de membrana y posteriormente a micelas mixtas compuestas de productos de la lipólisis, así como de ácidos biliares. Los ácidos biliares anfipáticos (lo que significa que tienen extremo hidrófobo e hidrófilo) sirven para proteger las regiones hidrófobas de los productos de la lipólisis del agua, ya que presentan sus propios extremos hidrófilos hacia el ambiente acuoso (fig. 29-15). Las micelas se encuentran en verdadera disolución y, por tanto, aumentan de forma considerable la solubilidad de los lípidos en el contenido intestinal. Esto aumenta la velocidad a la cual las moléculas como los ácidos grasos pueden difundir a la superficie epitelial absortiva. De todas formas, dada la gran superficie del intestino delgado y la notable solubilidad de los productos de la hidrólisis de los triglicéridos, las micelas no son fundamentales para la absorción de los triglicéridos. Por tanto, los pacientes que presentan un aporte insuficiente de ácidos biliares (causado, por ejemplo, por una litiasis biliar que obstruye la salida de la bilis) habitualmente no sufren malabsorción de grasa. Por otra parte, las vitaminas liposolubles y el colesterol son prácticamente insolubles en agua y, por tanto, requieren micelas para ser absorbidos, incluso después de que hayan sido digeridos. Por tanto, si las concentraciones luminales de ácidos biliares disminuyen por debajo de la concentración micelar crítica, los pacientes pueden presentar déficit de vitaminas liposolubles.

Captación de lípidos y tratamiento posterior

Se cree que los productos de la digestión de las grasas son capaces de atravesar las membranas fácilmente debido a su lipofilia. Sin embargo, datos recientes sugieren que su captación puede ser regulada de forma alternativa o adicional mediante la actividad de transportadores

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 29-15.** Representación esquemática de los ácidos biliares (**A**) y las micelas mixtas (**B**). Los ácidos biliares en disolución son anfipáticos. Las micelas mixtas son ensamblajes cilíndricos de ácidos biliares con otros lípidos de la dieta.

APLICACIÓN CLÍNICA

Un tratamiento relativamente nuevo de la hipercolesterolemia tiene como objetivo la absorción de colesterol, ya sea el derivado de la dieta o el contenido en la bilis, a través del epitelio del intestino delgado. La ezetimiba es un fármaco que bloquea de forma específica la captación de colesterol mediante la inhibición de la actividad de la proteína NPC1L1 expresada en la membrana apical de los enterocitos. Junto con otros fármacos diseñados para contrarrestar la aterosclerosis, éste puede ser una ayuda útil, porque puede interrumpir la circulación enterohepática, así como prevenir la absorción de colesterol dietético. Los estudios clínicos sugieren que la ezetimiba puede mejorar sinérgicamente la eficacia de otras estrategias diseñadas para reducir los niveles circulantes de lipoproteínas de colesterol de baja densidad en los pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular.

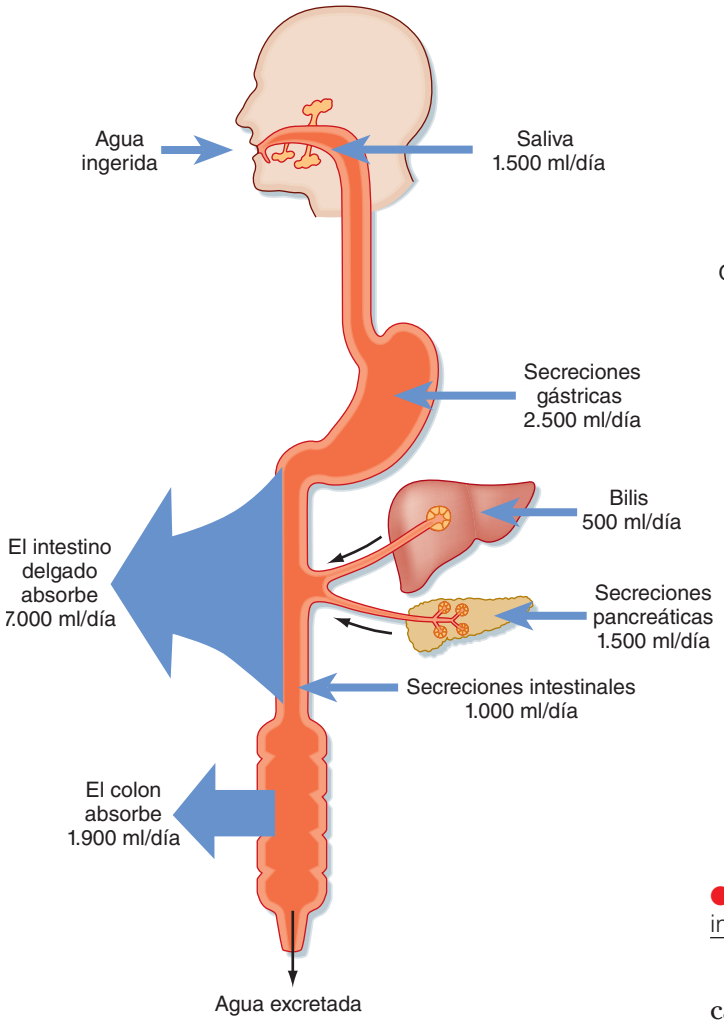
específicos de membrana. Una proteína ligadora de ácidos grasos de la membrana de las microvellosidades (MVM-FABP) realiza la captación de ácidos grasos de cadena larga a través del borde en cepillo. De forma similar, se ha identificado recientemente la *Niemann Pick C1 like 1* (NPC1L1) como vía de captación del colesterol, que puede ser un objetivo terapéutico en los pacientes que presentan aumentos patológicos en el colesterol circulante (hipercolesterolemia). Sin embargo, la captación de colesterol de forma global es relativamente ineficaz debido a que esta molécula, junto con los esteroles vegetales, también puede ser dirigida de forma activa por los enterocitos de vuelta al citosol mediante un complejo heterodimérico de dos transportadores denominados «ABC» (ATP-*binding cassette*) llamados ABC G5 y G8.

Los lípidos también difieren de los hidratos de carbono y de las proteínas por su destino tras la absorción al enterocito. A diferencia de los monosacáridos y los aminoácidos, que abandonan el enterocito en forma molecular y entran en la circulación portal, los productos de la lipólisis son reesterificados en el enterocito para formar triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol. Estas actividades metabólicas tienen lugar en el retículo endoplasmático liso. Al mismo tiempo, el enterocito sintetiza una serie de proteínas, conocidas como apolipoproteínas, en el retículo endoplasmático rugoso. Estas proteínas se combinan después con los lípidos resintetizados para formar una estructura conocida como **quilomicrón**, que consiste en un corazón lipídico (predominantemente, triglicéridos con una cantidad mucho menor de colesterol, fosfolípidos y ésteres de vitamina liposolubles) cubierto por apolipoproteínas. Los quilomicrones se exportan después del enterocito mediante un proceso de exocitosis. Sin embargo, al entrar en la lámina propia, son demasiado grandes (aproximadamente, de 750 a 5.000 Å de diámetro) para atravesar los espacios intercelulares de los capilares mucosos. En su lugar, son captados a los vasos linfáticos de la lámina propia, y de esta forma evitan la circulación portal y, por lo menos en su primer paso, el hígado. Finalmente, los quilomicrones de la linfa entran en la corriente sanguínea a través del conducto torácico y, posteriormente, sirven como vehículo para transportar los lípidos por el organismo para su uso por las células en otros órganos. La única excepción a este transporte mediado por quilomicrones son los ácidos grasos de cadena intermedia. Estos ácidos son relativamente hidrosolubles, y también pueden atravesar las uniones estrechas de los enterocitos de forma considerable, lo cual significa que evitan los pasos de procesamiento intracelular descritos previamente y no son empaquetados en forma de quilomicrones. Por tanto, entran en la circulación portal y están más fácilmente disponibles para otros tejidos. Una dieta rica en triglicéridos de cadena media puede ser especialmente beneficiosa en los pacientes con reservas inadecuadas de ácidos biliares.

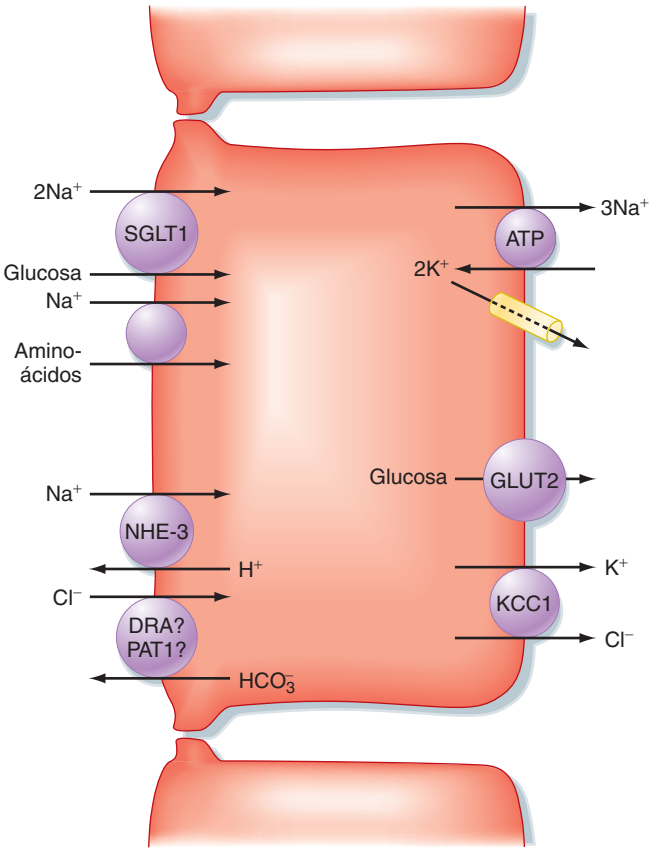
SECRECIÓN Y ABSORCIÓN DE AGUA Y ELECTRÓLITOS

En la descripción previa de la digestión se ha destacado que estos procesos tienen lugar en el intestino delgado en medio acuoso. La fluidez del contenido intestinal, especialmente en el intestino delgado, es importante para permitir que los alimentos sean propulsados a lo largo de la longitud del intestino y que los nutrientes digeridos puedan difundir hacia su lugar de absorción. Parte de este líquido procede de la ingesta oral, pero en la mayoría de los adultos esto consiste en, aproximadamente, sólo 1 o 2 l/día procedentes de los alimentos sólidos y líquidos (fig. 29-16). El estómago

http://booksmedicos.org



● **Figura 29-16.** Equilibrio líquido global en el aparato digestivo humano. Aproximadamente, se ingieren 2 l de agua y se introducen 7 l de diferentes secreciones en el aparato digestivo. De este total, la mayoría es absorbido por el intestino delgado. Aproximadamente 2 l pasan al colon, y en estado de salud la gran mayoría es absorbido. (De Vander AJ et al: Human Physiology, 6.ª ed. Nueva York, McGraw Hill, 1994.)

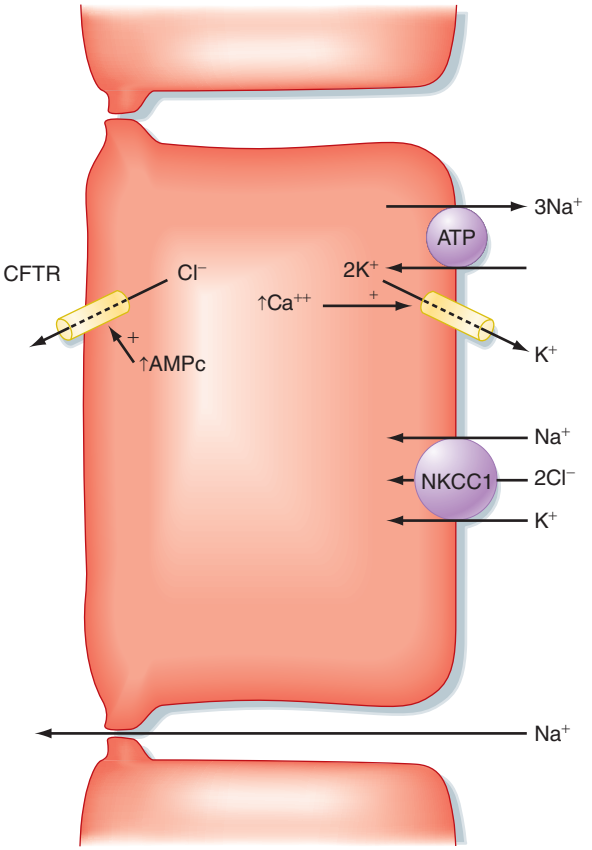


● **Figura 29-17.** Mecanismos de absorción del NaCl en el intestino delgado.

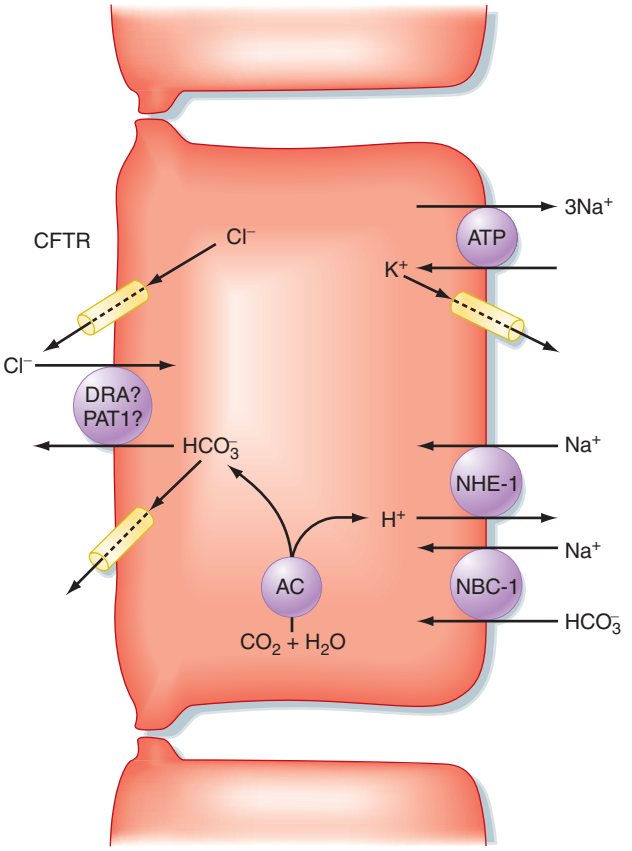
y el intestino delgado aportan líquido adicional por sí mismos, así como los órganos que drenan al aparato digestivo. En total, estas secreciones añaden otros 8 l, lo cual significa que se presentan al intestino aproximadamente 9 l de líquido diariamente. Sin embargo, en estados de salud sólo aproximadamente 2 l de esta carga pasan al colon para ser reabsorbidos y, finalmente, sólo de 100 a 200 ml son expulsados con las heces. Por tanto, el transporte del líquido a lo largo del intestino favorece su absorción. Durante el período posprandial, en el intestino delgado se promueve dicha absorción predominantemente a través de los efectos osmóticos de la absorción de nutrientes. Se establece un gradiente osmótico a través del epitelio intestinal que dirige simultáneamente el movimiento del agua a través de las uniones estrechas. El mecanismo genérico de la absorción de Na^+ y agua dirigida por los nutrientes en el intestino delgado se esquematiza en la figura 29-17. Además, en el período entre comidas, cuando no existen nutrientes, la absorción de líquido también puede producirse mediante la captación acoplada de Na^+ y Cl^- mediada por la interacción cooperativa de la proteína de antiporte NHE-3 Na^+-H^+ y otra Cl^--HCO_3^- (v. fig. 29-17).

Incluso a pesar de que en el transporte neto de agua y electrólitos en el intestino delgado suele predominar la absorción, esto no implica que el tejido no participe en la secreción de electrólitos. Esta secreción se halla regulada en función de las señales procedentes del contenido luminal y como respuesta a la deformación de la mucosa o a la distensión intestinal o a ambos procesos. Los secretagogos más importantes son la acetilcolina, el VIP, las prostaglandinas y la serotonina. La secreción asegura que el contenido intestinal sea adecuadamente fluido mientras se realiza la digestión y la absorción, y puede ser importante para lubricar el paso de las partículas de alimento a lo largo del intestino. Por ejemplo, algunos datos clínicos sugieren que puede producirse estreñimiento y obstrucción intestinal, esta última en la fibrosis quística, cuando la secreción es excesivamente baja. La mayoría del flujo secretor de líquido a la luz intestinal está dirigido por la secreción activa de iones cloruro mediante el mecanismo indicado en la figura 29-18. Algunos segmentos del intestino pueden participar en mecanismos secretores adicionales, como la secreción de iones bicarbonato a través de los mecanismos mostrados en la figura 29-19. Presumiblemente, este bicarbonato local protege al epitelio, especialmente en las porciones más proximales del duodeno inmediatamente distales al píloro, de la lesión que pueden producir el ácido y la pepsina.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 29-18.** Mecanismos de secreción del Cl^- en los intestinos delgado y grueso.



● **Figura 29-19.** Mecanismos de secreción de bicarbonato en el duodeno. AC: anhidrasa carbónica.

PATRONES MOTORES DEL INTESTINO DELGADO

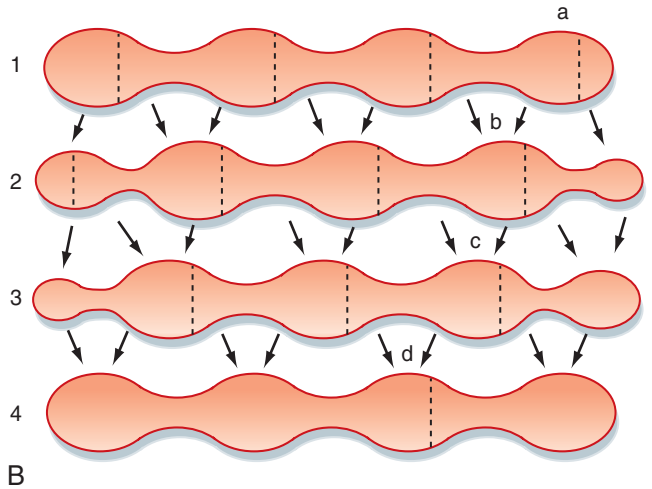
Según lo expuesto en los capítulos precedentes de esta sección, debería ser posible predecir que las capas de músculo liso del intestino delgado actúan para mezclar el quimo con las diferentes secreciones digestivas y para desplazarlo a lo largo del intestino de forma que los nutrientes (junto con el agua y los electrólitos) puedan ser absorbidos. Los patrones motores del intestino delgado durante el período posprandial tienen como objetivo primordial mezclar, y constan principalmente de contracciones segmentarias y retropulsoras que retrasan los alimentos mientras se está llevando a cabo la digestión. La **segmentación** es un patrón estereotípico de contracciones rítmicas que se representan en la figura 29-20 y, presumiblemente, son el reflejo de la actividad programada del sistema nervioso entérico superpuesto al ritmo eléctrico básico. Los mediadores hormonales del patrón de motilidad digestivo apenas están definidos, aunque probablemente la CCK contribuye. La CCK también desempeña funciones importantes en el enlentecimiento del vaciamiento gástrico cuando los alimentos están en el intestino delgado, como se ha descrito al comienzo de este capítulo. Esto conforma un mecanismo para ajustar la llegada de nutrientes y la capacidad disponible para digerir y absorber los componentes de los alimentos.

Después de que los alimentos han sido digeridos y absorbidos, es deseable limpiar cualquier residuo no digerido de la luz para preparar el intestino para la siguiente ingesta. Dicha limpieza es realizada por la **peristalsis** (fig. 29-21), una secuencia coordinada de contracciones que se produce por encima del contenido intestinal y una relajación por debajo del mismo que permite que los alimentos sean transportados a lo largo de distancias considerables. La peristalsis refleja la acción de la acetilcolina y la sustancia P liberadas proximalmente a un punto de distensión intestinal, lo cual sirve para contraer el músculo circular, así como los efectos inhibidores del VIP y el óxido nítrico en la parte distal. Al igual que la segmentación, la peristalsis se origina cuando los potenciales de acción generados por la inervación intrínseca se superponen en los puntos de despolarización celular dictados por el ritmo eléctrico básico. Los patrones motores peristálticos que se producen durante el ayuno, además, están organizados en una secuencia de fases conocidas como **complejo motor migratorio** (fig. 29-22). La fase I del CMM se caracteriza por una calma relativa, mientras que durante la fase II comienzan a producirse pequeñas contracciones desorganizadas. Durante la fase III, que dura aproximadamente 10 minutos, la hormona motilina estimula contracciones importantes que se propagan a lo largo del intestino y barren cualquier resto de contenido gástrico e intestinal hacia el colon. El píloro y la válvula ileocecal se abren por completo durante esta fase, por lo que incluso productos no digeridos de gran tamaño pueden finalmente pasar desde el cuerpo gástrico. La motilidad del intestino retorna posteriormente a la fase I del CMM, siendo la duración del ciclo completo de aproxima-

http://booksmedicos.org

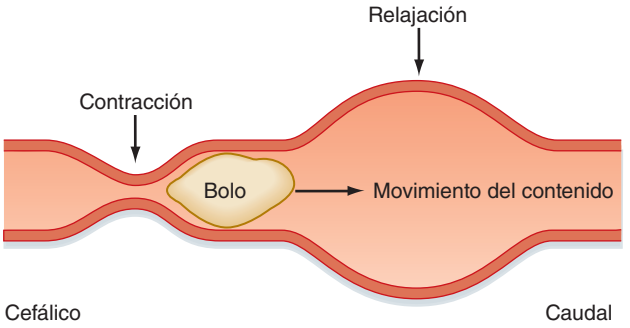


A

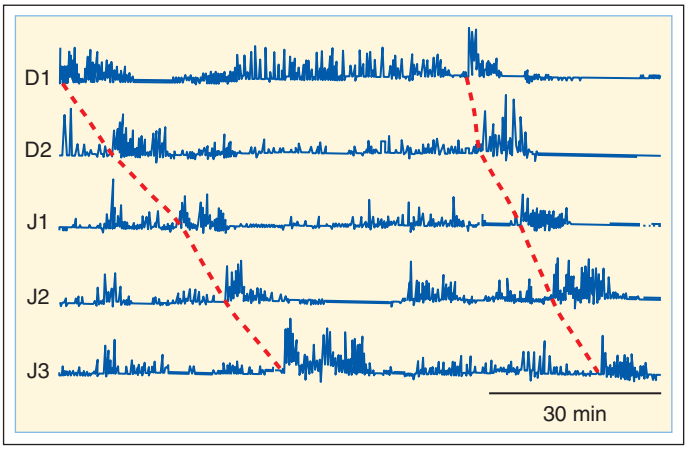


B

● **Figura 29-20.** **A**, Proyección radiológica que muestra el estómago y el intestino delgado lleno de un medio de contraste baritado en un individuo sano. Obsérvese la segmentación del intestino. **B**, Secuencia de contracciones segmentarias en el intestino delgado. Las líneas 1 a 4 representan momentos temporales secuenciales. Las líneas de puntos indican dónde se producirán las siguientes contracciones; las flechas representan la dirección del movimiento del contenido intestinal. (**A**, De Gardener EM et al: Anatomy: A Regional Study of Human Structure, 4.ª ed. Filadelfia, Saunders, 1975; **B**, redibujado de Cannon WB: Am J Physiol 6:251,1902).



● **Figura 29-21.** La motilidad peristáltica en el intestino propulsa el contenido intestinal a lo largo del intestino delgado.



● **Figura 29-22.** Complejos motores migratorios en el duodeno y yeyuno según se registran en un individuo sometido a manometría. D1, D2, J1, J2 y J3 indican los puntos de registro secuencial a lo largo del duodeno y el yeyuno. Las contracciones intensas (fase III) se propagan caudalmente. (Redibujado de Soffer EE et al: Am J Gastroenterol 93:1318, 1998.)

damente 90 minutos en los adultos, a menos que se ingiera un alimento, en cuyo caso el CMM se suspende. Tras la ingesta, los niveles de motilina descienden (aunque los mecanismos no han sido aclarados) y el CMM no puede reiniciarse hasta que se eleven de nuevo.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Al abandonar el estómago, los alimentos penetran en el intestino delgado, que consta (secuencialmente) de duodeno, yeyuno e íleon. La principal función del intestino delgado es digerir y absorber los nutrientes contenidos en los alimentos.
2. La presencia del quimo en el duodeno retrasa el vaciamiento gástrico posterior, con lo que ayuda a ajustar la llegada de nutrientes a la capacidad del intestino delgado para digerir y absorber dichas sustancias.
3. La digestión y la absorción en el intestino delgado son ayudadas por dos secreciones digestivas procedentes del páncreas (secreción pancreática) y del hígado (bilis). Estas secreciones son desencadenadas por señales hormonales y nerviosas activadas por la presencia de alimentos en el intestino delgado.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

4. Las secreciones pancreáticas se originan en los ácinos, y contienen diferentes proteínas capaces de digerir los alimentos o actuar como cofactores importantes. La secreción se diluye y alcaliniza conforme atraviesa los conductos pancreáticos.
5. La bilis es producida por el hígado, y se almacena en la vesícula biliar hasta que se necesita en el período posprandial. Los ácidos biliares, componentes importantes de la bilis, son detergentes biológicos que aumentan la solubilidad de los productos de la digestión lipídica.
6. Los hidratos de carbono y las proteínas, macromoléculas hidrosolubles, son digeridas y absorbidas por mecanismos muy análogos. Los lípidos, el tercer tipo de macronutrientes, requieren mecanismos especiales para transferir los productos de la lipólisis a la superficie epitelial, donde pueden ser absorbidos.
7. El intestino delgado transfiere grandes volúmenes de líquido hacia el interior y el exterior de la luz diariamente para facilitar la digestión y la absorción de nutrientes, dirigido por el transporte activo de iones y otros electrólitos.
8. Los patrones motores del intestino delgado varían dependiendo de que se haya ingerido o no un alimento. Inmediatamente después de una ingesta, la motilidad se dirige a la retención del alimento en el intestino delgado, su mezcla con las secreciones digestivas y el mantenimiento durante el tiempo suficiente para permitir la absorción de los nutrientes. Durante el ayuno, un complejo «guardián» de intensas contracciones (el complejo motor migratorio) realiza barridos periódicos a lo largo del estómago y el intestino delgado para limpiarlos de residuos no digeridos.

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 30

La fase colónica de la respuesta integrada ante una comida

VISIÓN GENERAL DEL INTESTINO GRUESO

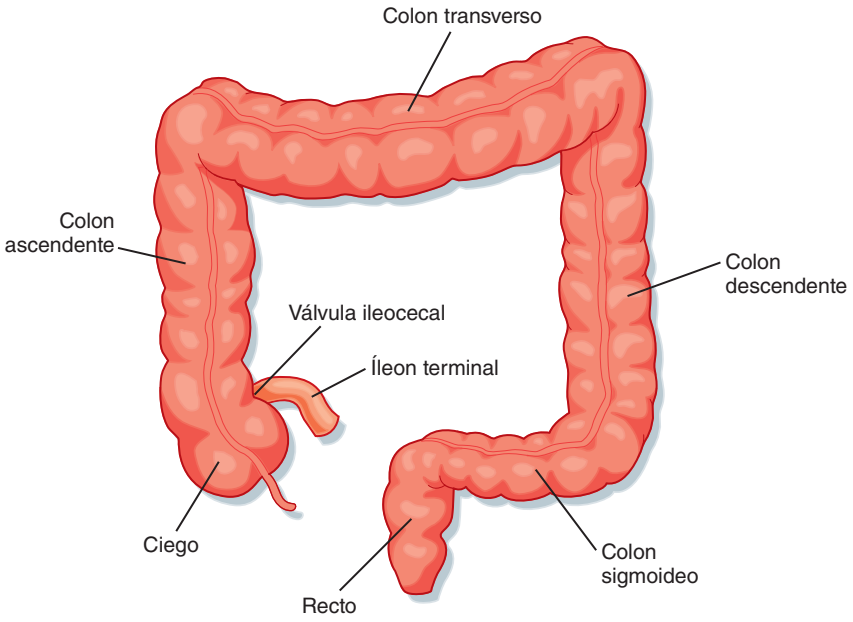
El segmento más distal del aparato digestivo se denomina **intestino grueso**, y se compone del **ciego**, las porciones del **colon** ascendente, transverso y descendente, el **recto** y el **ano** (fig. 30-1). Las principales funciones del intestino grueso son digerir y absorber los componentes de la comida que no pueden ser digeridos o absorbidos más proximalmente, reabsorber el líquido restante que se utilizó durante el movimiento de la comida a lo largo del aparato digestivo y almacenar los productos de desecho de la comida hasta que puedan ser convenientemente eliminados del cuerpo. En el cumplimiento de estas funciones, el intestino grueso utiliza los patrones característicos de motilidad y expresa los mecanismos de transporte que dirigen la absorción del líquido, los electrólitos y otros solutos a partir de las heces. El intestino grueso también contiene un ecosistema biológico exclusivo que consiste en muchos trillones de las denominadas **bacterias comensales**, que mantienen una relación simbiótica con su huésped humano que dura toda la vida. Estas bacterias pueden metabolizar componentes de la comida que no son digeridos por las enzimas del huésped, y ponen sus productos a disposición del organismo mediante un proceso conocido como **fermentación**. Las bacterias colónicas también metabolizan otras sustancias endógenas, como los ácidos biliares y la bilirrubina, por lo que participan en su eliminación. Existen pruebas recientes de que la flora del colon tiene una implicación fundamental en la promoción del desarrollo del epitelio normal del colon y en la estimulación de sus funciones diferenciadas. Además, estas bacterias destoxifican xenobióticos (sustancias originadas en el exterior del organismo, como los fármacos) y protegen el epitelio del colon de la infección por patógenos invasores. Por último, el colon es tanto el receptor como el origen de señales que le permiten comunicarse con otros segmentos digestivos para integrar la función de forma óptima. Por ejemplo, cuando el estómago se llena de alimentos recientemente masticados, la presencia de la comida desencadena un arco reflejo largo que produce un aumento en la motilidad del colon (el **reflejo gastrocólico**) y, finalmente, la evacuación del contenido del colon para dejar sitio a los residuos de la siguiente comida. De forma similar, la presencia de contenido luminal en el colon causa la liberación de mediadores tanto endocrinos como neuroendocrinos que enlentecen la motilidad propulsora y disminuyen la secreción de electrólitos en el intestino delgado. Este mecanismo de retroalimentación negativo ajusta la llegada de los contenidos colónicos a la capacidad del segmento para procesar y absorber los componentes útiles. En la siguiente sección se revisan los detalles de las señales que median el diálogo entre el colon y otros componentes del sistema digestivo.

Señales que regulan la función del colon

El colon está regulado principalmente, pero no de forma exclusiva, por vías nerviosas. La motilidad del colon está influida por los reflejos locales que se generan con el llenado de la luz, por lo que se inicia la distensión y la activación de los receptores de estiramiento. Estas vías reguladoras implican exclusivamente al sistema nervioso entérico. Los reflejos locales, desencadenados por la distorsión del epitelio del colon y producidos, por ejemplo, por el paso de un bolo de material fecal, estimulan la producción de estallidos cortos de secreción de Cl^- y líquido, mediados por 5-hidroxitriptamina (5-HT) por parte de las células enteroendocrinas, y por acetilcolina por parte de los nervios motores secretores entéricos. Por otra parte, en concreto las respuestas de función y motilidad del colon también están reguladas por arcos reflejos largos que se originan más proximalmente en el aparato digestivo o en otros sistemas corporales. Un ejemplo de reflejo de este tipo es el reflejo gastrocólico. La distensión del estómago activa un aumento generalizado en la motilidad del colon y un movimiento en masa de material fecal, como se describe con más detalle más adelante. Este reflejo tiene componentes quimiosensitivos y mecanosensitivos en su lugar de origen, e implica la liberación de 5-HT y acetilcolina. De forma similar, el **reflejo ortocólico** se activa al levantarse de la cama y promueve una necesidad matutina de defecar en muchos individuos.

El colon tiene una cantidad relativamente escasa de células que liberan péptidos bioactivos y otros factores reguladores. Son excepciones las **células enterocromafines**, que liberan 5-HT, y las células que sintetizan **péptido YY**, denominado así porque su secuencia contiene dos residuos adyacentes de tirosina (Y es su código de letra única para los aminoácidos). El péptido YY se sintetiza en las células enteroendocrinas localizadas en el íleon terminal y el colon, y se libera como respuesta a los lípidos de la luz. Disminuye el vaciamiento gástrico y la motilidad propulsiva intestinal. El péptido YY también reduce la secreción de Cl^- y, por tanto, la secreción de líquido por parte de las células epiteliales intestinales. Por tanto, el péptido YY se ha caracterizado como **«freno ileal»**, porque se libera si los nutrientes, especialmente la grasa, no son absorbidos en el momento en el que la comida alcanza el íleon terminal y la parte proximal del colon. Mediante

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 30-1.** Principales subdivisiones anatómicas del colon.

la reducción de la propulsión del contenido intestinal, en parte por la limitación de su fluidez y de su motilidad inducida por la distensión, el péptido YY proporciona más tiempo para que los alimentos sean retenidos en el intestino delgado, donde sus nutrientes constituyentes pueden ser digeridos y absorbidos.

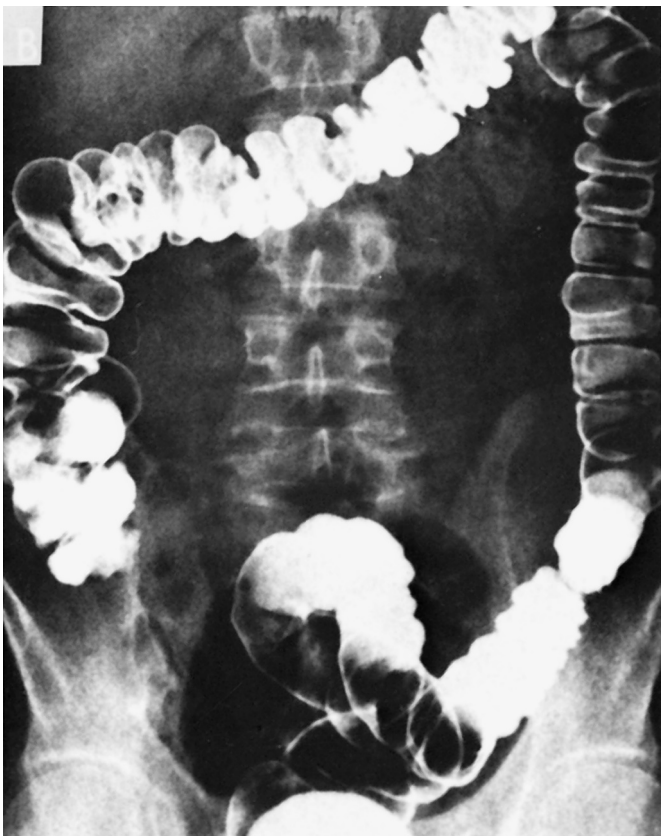
Patrones de motilidad del colon

Para conocer la motilidad del colon, primero se revisará la anatomía funcional de la musculatura del colon, seguido de un análisis de la regulación de la motilidad del colon.

Anatomía funcional de la musculatura del colon

Como otros segmentos del intestino, el colon consta de capas funcionales con un epitelio columnar opuesto a la luz, que es sostenido por la lámina propia, la serosa y las capas musculares. De forma similar, la mucosa del colon está rodeada por capas continuas de músculo circular que puede obstruir la luz. De hecho, a intervalos, el músculo circular se contrae para dividir el colon en segmentos denominados **haustras**. Estas haustras se aprecian fácilmente si se observa el colon mediante una laparotomía o imágenes de rayos X, como la mostrada en la figura 30-2. La disposición de la mayoría de las fibras musculares longitudinales, sin embargo, es diferente a la del intestino delgado. A lo largo del colon se extienden tres bandas solapadas de músculo longitudinal, conocidas como **tenias del colon**.

Aunque las capas musculares circular y longitudinal están emparejadas eléctricamente, este proceso es menos eficiente que en el intestino delgado. Por tanto, la motilidad propulsora en el colon es menos eficaz que en el intestino delgado. La actividad del sistema nervioso entérico también proporciona las contracciones segmentarias que forman las haustras. El contenido se desplaza hacia atrás y hacia delante entre las haustras, lo cual significa un paso retardado del contenido del colon y una maximización de su tiempo de contacto con el epitelio. Por el contrario, cuando se requiere una propulsión rápida, las contracciones que forman las haustras se relajan y el contorno del colon se alisa.



● **Figura 30-2.** Radiografía que muestra un patrón haustral prominente en el colon de un individuo sano. (De: Keats TE. An Atlas of Normal Roentgen Variants, 2.ª ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1979.)

http://booksmedicos.org

El colon termina en el **recto**, que se une al colon formando un ángulo agudo (la **unión rectosigmoidea**) (fig. 30-3). El recto carece de músculo circular, y está rodeado sólo por fibras musculares longitudinales. Es un reservorio en el que pueden almacenarse las heces antes de la defecación. Las contracciones musculares también forman «válvulas» funcionales en el recto que retardan el movimiento de las heces y son importantes para retrasar la salida de las heces hasta que sea conveniente, por lo menos en los adultos. El recto, a su vez, se une con el canal anal, que se distingue por el hecho de que está rodeado no sólo por músculo liso sino también por músculo estriado (esquelético). La combinación de estas capas musculares forma dos esfínteres clave que controlan la evacuación de los desechos sólidos y las ventosidades del organismo. El **esfínter anal interno** está compuesto por una banda engrosada de músculo circular, mientras que el **esfínter anal externo** está formado por tres estructuras diferentes de musculatura estriada en la cavidad pelviana que rodean al canal anal. Estos tres músculos se distinguen por mantener un nivel significativo de tono basal y poder contraerse en mayor medida de forma voluntaria o refleja cuando la presión abdominal aumenta de forma brusca (como cuando se levanta un objeto pesado).

La contracción de las capas musculares lisas en la parte proximal del colon recibe estímulos vagales, así como del sistema nervioso entérico. Por otra parte, el resto del colon está inervado por los nervios pélvicos, que también controlan el calibre del esfínter anal interno. El estímulo voluntario procedente de la médula espinal a través de las ramas de los nervios pudendos regula la contracción del esfínter anal externo y los músculos del suelo pelviano. La capacidad de controlar estas estructuras se alcanza durante el aprendizaje del control de esfínteres. Este control voluntario distingue el canal anal del resto del aparato digestivo, con excepción del músculo estriado en el esófago, que regula la deglución.

A NIVEL CELULAR

La **enfermedad de Hirschsprung** es una patología en la que un segmento del colon se mantiene permanentemente contraído y produce una obstrucción. Se diagnostica típicamente en la lactancia y afecta a hasta 1 de cada 5.000 nacidos vivos en Estados Unidos. La causa de la enfermedad es un fallo en el desarrollo normal del sistema nervioso entérico durante la vida fetal. Durante la organogénesis, las células destinadas a convertirse en neuronas entéricas migran al exterior de la cresta neural y pueblan el intestino de forma secuencial de la boca al ano. En algunos individuos, esta migración termina de forma prematura debido a alteraciones en los mecanismos que dirigen este proceso en otras circunstancias. Se han descrito mutaciones en el factor neurotrópico derivado de la glía y en la endotelina III, así como en sus receptores, en los individuos con esta enfermedad y el segmento afectado carece completamente de los plexos del sistema nervioso entérico y los ganglios asociados. También se aprecia un déficit relativo de las células intersticiales de Cajal en el segmento afectado y el control global de la motilidad está muy alterado. En la mayoría de los individuos, los síntomas pueden ser aliviados completamente mediante resección quirúrgica del segmento afectado.

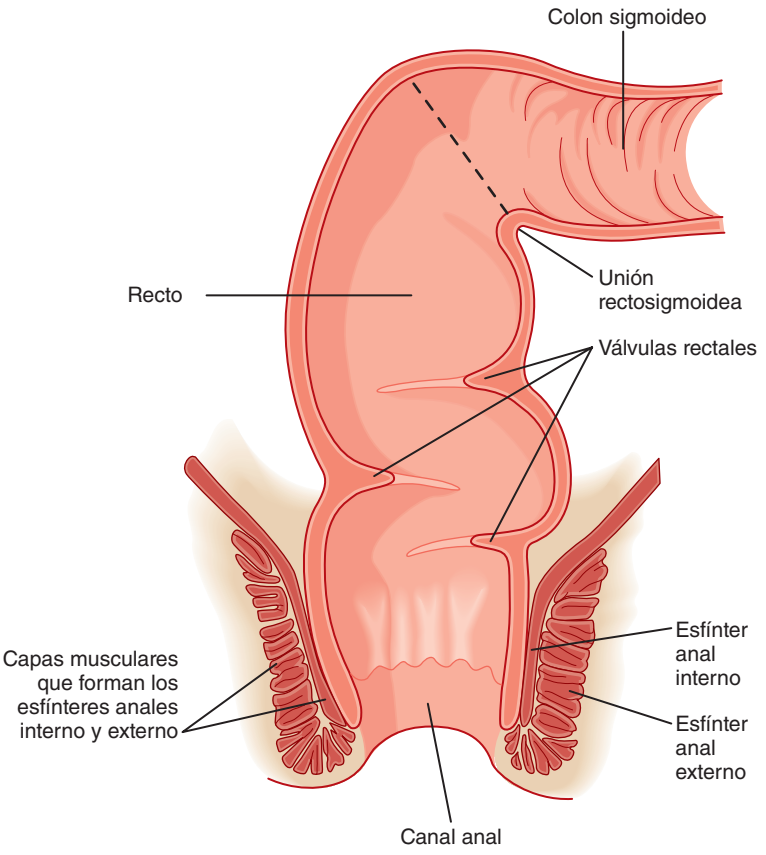


Figura 30-3. Anatomía del recto y del canal anal.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Respuestas de motilidad del colon

De forma coherente con su función principal, los dos patrones predominantes de motilidad del intestino grueso tienen como objetivo no sólo la propulsión del contenido del colon sino más bien mezclar los contenidos y retardar su desplazamiento, por lo que les permite un mayor tiempo de contacto con el epitelio. Se han identificado dos formas diferenciadas de motilidad del colon. La primera se refiere a contracciones de corta duración, que están diseñadas para mezclar. Estas contracciones se originan en el músculo circular, y son ondas de presión estacionarias que persisten durante aproximadamente 8 segundos de media. Las contracciones de larga duración, por el contrario, están producidas por las tenias del colon, duran de 20 a 60 segundos y pueden propagarse a lo largo de distancias cortas. Sin embargo, hay que destacar que la propagación puede producirse tanto hacia la parte proximal como hacia la distal, especialmente en los segmentos más proximales del colon. Ambos patrones de motilidad se supone que se originan sobre todo como respuesta a condiciones locales, como la distensión. Obsérvese que el ritmo eléctrico basal que gobierna la frecuencia y los puntos de origen de las contracciones del músculo liso en el intestino delgado no supera la válvula ileocecal para continuar por el colon.

Por otra parte, probablemente como consecuencia de influencias locales y arcos reflejos largos, aproximadamente 10 veces al día en individuos sanos el colon presenta un patrón de motilidad que tiene una alta intensidad y realiza un barrido a lo largo del intestino grueso desde el ciego hasta el recto. Dichas contracciones, que se denominan **«contracciones de propagación de gran amplitud»**, se desplazan de forma exclusiva en dirección distal, y están diseñadas para limpiar el colon de su contenido. Sin embargo, aunque dicho patrón de motilidad puede claramente asociarse con la defecación, no la produce necesariamente, por los motivos expuestos más adelante.

También es importante destacar que existe una considerable variabilidad entre los individuos respecto a la velocidad a la cual se transporta el contenido del colon del ciego al recto. Aunque los tiempos de tránsito del intestino delgado son relativamente constantes en los adultos sanos, el contenido suele retenerse en el intestino grueso entre horas y días sin que exista un trastorno funcional significativo. Este hecho, por tanto, es el responsable de la significativa variación entre individuos en sus patrones normales de defecación, y obliga a la obtención cuidadosa de la historia clínica de un paciente antes de diagnosticar una alteración de la función intestinal.

Mecanismos de transporte en el colon

Las células de la superficie se renuevan a partir de células madre situadas en la base de las criptas; las células madre dan lugar a células migratorias que gradualmente adquieren propiedades diferenciadas conforme migran a la superficie. El epitelio del colon se renueva rápidamente, incluso en situaciones de salud, por lo que se limita la acumulación de lesiones genéticas que, por otra parte, podrían estar causadas por la exposición a toxinas en la luz. Sin embargo, el recambio rápido también aumenta el riesgo de neoplasia. La principal función del epitelio del colon es absorber o segregar electrólitos y agua, más que nutrientes. La secreción, que se limita a las criptas, mantiene la esterilidad de las mismas que, de otra manera, podrían estancarse. Sin embargo, el epitelio del colon absorbe ácidos grasos de cadena corta recuperados de los hidratos de carbono no absorbidos por las bacterias del colon. De hecho, uno de estos ácidos grasos, el butirato,

APLICACIÓN CLÍNICA

El síndrome del intestino irritable es el nombre de un conjunto heterogéneo de trastornos en los que se produce diarrea, estreñimiento o patrones alternantes de ambos, con frecuencia con dolor y distensión acompañantes. La causa o causas exactas de estos trastornos todavía no se comprenden bien, pero pueden implicar, en parte, un problema de **hipersensibilidad visceral** en el que el individuo percibe como dolorosas las señales normales originadas en la víscera (como la respuesta a la distensión). Esta hipersensibilidad puede localizarse en el sistema nervioso entérico o en el central (o ambos), y puede desencadenarse por varios factores, como infecciones previas, maltrato infantil o trastornos psiquiátricos. La mayoría de los tratamientos se centran en el alivio sintomático, pero existen perspectivas de tratamientos más eficaces conforme se aprenda más sobre las causas subyacentes de la enfermedad. El tratamiento de los pacientes con trastornos de intestino irritable, que con frecuencia son resistentes al tratamiento, forma una parte importante de la práctica de muchos gastroenterólogos en la atención comunitaria.

APLICACIÓN CLÍNICA

El rápido recambio del epitelio del colon, así como la exposición frecuente y prolongada a toxinas sintetizadas por bacterias o ambientales, o a ambas, hacen que el intestino grueso sea especialmente vulnerable a las neoplasias. El cáncer de colon es el segundo en prevalencia en los hombres sólo después del cáncer de pulmón en Estados Unidos y el tercero después del cáncer de pulmón y de mama en las mujeres. Con la reducción de la incidencia del tabaquismo, el cáncer de colon puede adquirir incluso una mayor importancia. El cáncer de colon surge cuando se alteran los controles genéticos normales sobre la tasa de proliferación epitelial; inicialmente, esto produce el crecimiento de un pólipo y, finalmente, si no se extirpa, un tumor invasivo que puede metastatizar a otras partes del cuerpo. El cáncer de colon puede subdividirse en función de la naturaleza básica del defecto molecular subyacente, lo cual puede incluir la sobreexpresión de los factores estimuladores del crecimiento o una mutación que evita que las células respondan a los factores que habitualmente suprimen el crecimiento. Sin embargo, la mortalidad del cáncer de colon puede reducirse de forma sustancial mediante la detección precoz y la extirpación de los pólipos con potencial malignidad. En esto se basan las recomendaciones actuales de aumentar el cribado de individuos de mediana edad, incluso asintomáticos, para detectar alteraciones en la colonoscopia (en la cual se inserta un tubo flexible de fibra óptica en el colon para inspeccionar su interior), el cribado para detectar la presencia de la denominada sangre oculta en heces procedente de un pólipo o tumor hemorrágico o las técnicas de imagen no invasivas, como la tomografía computarizada.

http://booksmedicos.org

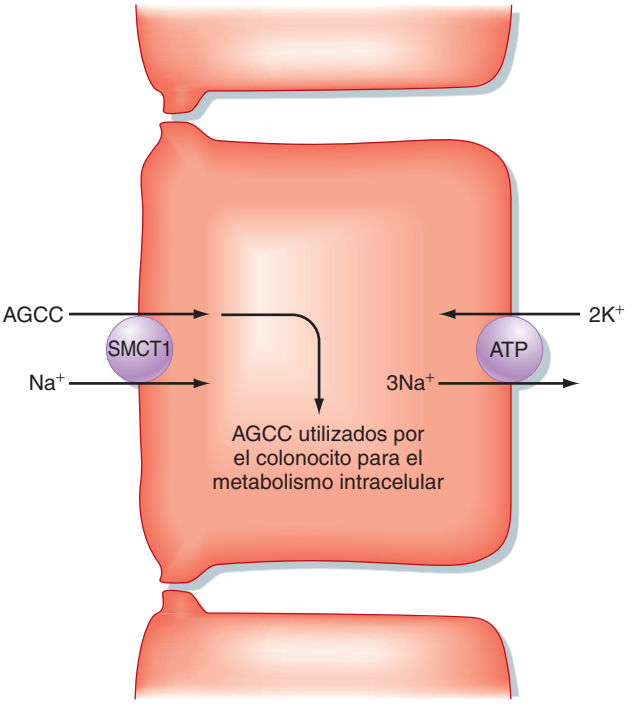
es esencial como fuente de energía para los colonocitos. Una reducción en los niveles de butirato en la luz (como consecuencia de cambios en la flora del colon producidos por la administración de antibióticos de amplio espectro) puede inducir un trastorno de la función epitelial.

El colon recibe 2 l de líquido cada día y absorbe 1,8 l, por lo que deja que se pierdan 200 ml de líquido en las heces. El colon tiene una considerable capacidad de reserva para la absorción de líquidos y puede absorber hasta tres veces su carga normal de líquido sin pérdida de excesivo líquido en las heces. Por tanto, cualquier enfermedad que produzca la estimulación de la secreción activa de líquido en el intestino delgado producirá diarrea sólo cuando se supera la capacidad de reserva de 4 a 6 l.

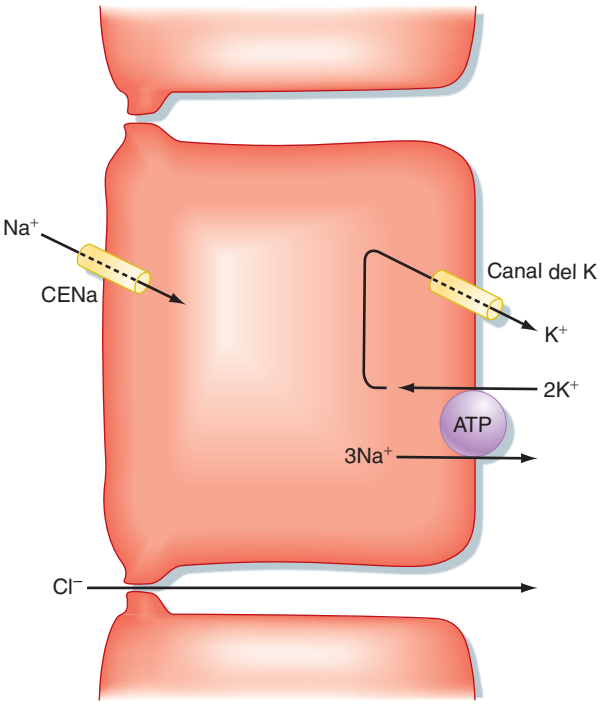
La absorción y la secreción de agua por parte del colon son procesos pasivos dirigidos por la absorción o la secreción de los electrólitos y otros solutos. De forma cuantitativa, la absorción de líquido por el colon está dirigida por tres procesos de transporte. El primero es la absorción eléctricamente neutra de NaCl, que está mediada por el mismo mecanismo que dirige la absorción de NaCl en el intestino (v. fig. 29-17). La absorción de NaCl está estimulada por diferentes factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico, y está inhibida por hormonas y neurotransmisores que aumentan los niveles de AMPc en las células epiteliales de la superficie del colon.

El segundo proceso de transporte que dirige la absorción del líquido en el colon es la absorción de **ácidos grasos de cadena corta**, como el acetato, el propionato y el butirato. Estas moléculas son absorbidas de la luz por las células epiteliales de la superficie (y quizá de las criptas) de forma dependiente del Na^+ por una familia de proteínas de simporte asociadas con la de simporte del Na^+-glucosa en el intestino delgado, llamada **transportadores de sodio-monocarboxilato** (SMCT). La captación de los ácidos grasos de cadena corta por los SMCT situados en la membrana plasmática apical está dirigida por la baja [Na^+] intracelular establecida por la Na^+, K^+-ATPasa (fig. 30-4). Estos ácidos grasos de cadena corta son utilizados por los colonocitos para obtener energía. Además, el butirato regula la expresión de genes específicos en las células epiteliales del colon y puede suprimir el desarrollo de un fenotipo maligno. En algunos cánceres de colon está reducida la expresión de **SMCT1** (también identificado como SLC5A8), por lo que se produce una reducción en la captación de butirato, que puede contribuir a la transformación maligna.

El tercer proceso de absorción de gran importancia en el colon es la absorción de Na^+ (fig. 30-5). Este proceso de transporte está localizado predominantemente en la parte distal del colon y está dirigido por el canal epitelial de Na^+ (CENa), que también participa en la reabsorción de Na^+ en el riñón. Cuando el canal se abre como respuesta a la activación por neurotransmisores u hormonas, o por ambos, el Na^+ fluye hacia el citosol del colonocito y después es transportado a través de la membrana basolateral por la Na^+, K^+-ATPasa. El agua y los iones Cl^- siguen de forma pasiva a través de las uniones estrechas intercelulares para mantener una neutralidad eléctrica. Esta forma de absorción del Na^+ es la última línea de defensa para evitar una pérdida excesiva de agua en las heces, dada su localización estratégica en la parte distal del colon. De hecho, los pacientes que presentan inflamación intestinal con frecuencia muestran una importante disminución de la expresión de CENa, que quizá sea la responsable de los síntomas de diarrea. También se sabe que la expresión de CENa puede regularse de forma aguda como respuesta al equilibrio de Na^+ en todo el organismo. Por tanto, en las situaciones de disminución de la captación de Na^+, la hormona aldosterona aumenta la



● **Figura 30-4.** Mecanismo de captación de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) por los colonocitos.



● **Figura 30-5.** Absorción electrogénica de Na^+ en el colon.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

expresión de CENa en el colon y el riñón, por lo que se promueve la retención de Na^+.

La hidratación adecuada de los contenidos del colon está determinada por el equilibrio entre la absorción y la secreción de agua. La secreción de líquidos en el colon está dirigida por la secreción de iones Cl^-, por el mismo mecanismo que dirige la secreción de líquido en el intestino delgado (v. fig. 29-18), y está sometida a la misma regulación (v. fig. 29-18). De hecho, algunos casos de estreñimiento pueden ser consecuencia de alteraciones en el transporte epitelial, y el estreñimiento que resulta de la motilidad anormalmente lenta puede tratarse con fármacos que estimulan la secreción de Cl^-. Por el contrario, la secreción excesiva de Cl^- puede ser el único mecanismo subyacente a casos de diarrea.

Microflora del colon

Los restos de la comida que penetran en el colon interactúan con una gran variedad de bacterias. Este **ecosistema bacteriano entérico** se establece poco después del nacimiento, y sigue siendo considerablemente estable a menos que se altere por antibióticos o por la introducción de un patógeno agresivo. El ecosistema bacteriano entérico participa en la fisiología gastrointestinal de numerosas formas. De hecho, el intestino grueso (y, en menor grado, la porción distal del intestino delgado) es un órgano muy poco habitual porque mantiene una relación simbiótica con el ecosistema bacteriano, mientras que otros compartimentos del cuerpo son en su mayoría estériles.

La microflora del colon no es esencial para la vida: animales criados en condiciones libres de microorganismos aparentemente se desarrollan con normalidad y son capaces de reproducirse. Sin embargo, en estos animales el sistema inmunitario de las mucosas es inmaduro y las células epiteliales intestinales se diferencian más lentamente. No obstante, la flora del colon proporciona beneficios al huésped, porque las bacterias que la constituyen son capaces de llevar a cabo reacciones metabólicas que no tienen lugar en las células de los mamíferos. Las enzimas bacterianas actúan en los sustratos endógenos y exógenos. Forman los ácidos biliares secundarios y realizan la desconjugación de los ácidos biliares que no hayan sido captados en el íleon terminal para que sean reabsorbidos. Convierten la bilirrubina en urobilinógeno (v. capítulo 31) y recuperan nutrientes que son resistentes a las hidrolasas pancreáticas y del borde en cepillo, como la fibra dietética. En la tabla 30-1 se proporciona un resumen de las contribuciones metabólicas de la microflora del colon. El metabolismo bacteriano también puede aprovecharse con objetivos farmacológicos. Por ejemplo, un fármaco dirigido al colon puede ser conjugado de forma que sólo sea biodisponible después de que actúen sobre él las enzimas bacterianas. Estas enzimas también pueden destoxificar algunos carcinógenos de la dieta, pero igualmente pueden generar compuestos tóxicos o carcinógenos a partir de sustratos de la dieta.

Los microorganismos comensales también desempeñan una función muy importante en la limitación del crecimiento o la invasión (o ambos) de los microorganismos

APLICACIÓN CLÍNICA

Las diarreas son una causa muy importante de mortalidad en los lactantes de todo el mundo y, generalmente, son la consecuencia de un acceso inadecuado al agua y la comida limpias. Incluso en los países desarrollados, las diarreas causan un sufrimiento considerable y muertes ocasionales, con gran repercusión en los medios, y conllevan una carga económica importante debido a su prevalencia. La diarrea infecciosa está causada por varios microorganismos, de los cuales varios (como el cólera o las cepas patógenas de *Escherichia coli*) son capaces de elaborar toxinas que desencadenan un aumento excesivo de la secreción activa de Cl^- por parte de las células epiteliales de los intestinos delgado y grueso. La diarrea también puede producirse cuando los nutrientes no son digeridos y absorbidos adecuadamente en el intestino delgado (p. ej., intolerancia a la lactosa) o como consecuencia de la inflamación del colon. En la mayoría de las diarreas, la absorción de NaCl y Na^+ en el colon están reguladas a la baja, al mismo tiempo que es estimulada la secreción de Cl^-, por lo que empeora la pérdida de líquido. Por otra parte, los procesos de absorción de Na^+ ligados a nutrientes permanecen intactos de forma característica. Esto proporciona el fundamento de la eficacia de las denominadas soluciones de rehidratación oral, que son mezclas preparadas de sal y glucosa. La captación de Na^+ y glucosa de estas soluciones, mediada por SGLT1 (v. capítulo 29), dirige agua de vuelta al organismo para equilibrar las fuerzas osmóticas. Estas soluciones salvan vidas en las zonas en las que la diarrea es prevalente y la capacidad para rehidratar a los pacientes con soluciones intravenosas estériles es limitada o no existe.

A NIVEL CELULAR

Una toxina conocida como toxina termoestable de *E. coli*, o STa, es un importante agente etiológico de la diarrea del viajero, que puede contraerse por el consumo de comida o agua infectada. Esta toxina se une a un receptor en la superficie apical de las células epiteliales intestinales, conocido como guanilil ciclasa C (GC-C). A su vez, esta enzima genera grandes cantidades de CMPC intracelular que desencadenan un aumento de la secreción de Cl^- mediante la activación del canal del Cl^- regulador transmembrana de la conductancia de la fibrosis quística (CFTR). Sin embargo, se podría, por supuesto, preguntar por qué los humanos expresan un receptor para esta toxina en un lugar que sería accesible a las bacterias de la luz y sus productos. De hecho, esto condujo a la hipótesis de que existe un ligando nativo de la GC-C que podría desempeñar una función fisiológica. Esta hipótesis llevó a la purificación e identificación de la guanilina, una hormona sintetizada en el intestino. Junto con una molécula relacionada, la uroguanilina, secretada por el pulmón, la guanilina es un importante regulador de la homeostasia del agua y la sal en el organismo. La STa tiene similitudes estructurales con la guanilina, pero con modificaciones que le permiten permanecer en la luz intestinal durante períodos prolongados. Esto es un ejemplo de mimetismo molecular en el que un producto bacteriano secuestra un receptor y la señalización asociada para sus propios propósitos (presumiblemente, para propagar la bacteria productora de las toxinas a otros huéspedes).

http://booksmedicos.org

Tabla 30-1. Efectos metabólicos de las bacterias entéricas

Sustrato	Enzimas	Productos	Acción
Sustratos endógenos			
Urea	Ureasa	Amoniaco	Absorción pasiva o excreción en forma de amonio
Bilirrubina	Reductasas	Urobilinógeno Estercobilinas	Reabsorción pasiva Excretado
Ácidos biliares primarios	Deshidroxilasas	Ácidos biliares secundarios	Reabsorción pasiva
Ácidos biliares conjugados (primarios o secundarios)	Desconjugasas	Ácidos biliares no conjugados	Reabsorción pasiva
Sustratos exógenos			
Fibra	Glucosidasas	Ácidos grasos de cadena corta Hidrógeno, CO_2 y metano	Absorción activa Excretado con la respiración o el eructo
Aminoácidos	Descarboxilasas y desaminasas	Amoniaco y bicarbonato	Reabsorbido o excretado (amoniaco) en forma de amonio
Cisteína, metionina	Sulfatasas	Sulfuro de hidrógeno	Excretado con el eructo

Adaptado de Barrett KE: Gastrointestinal Physiology. Nueva York, McGraw-Hill, 2006.

patógenos. Llevan a cabo esta función antimicrobiana gracias a varios mecanismos diferentes, mediante síntesis y secreción de compuestos que inhiben el crecimiento de microorganismos competidores o que son microbicidas, mediante su funcionamiento como barrera física para impedir el acoplamiento de patógenos y su consiguiente entrada en las células epiteliales del colon, y mediante el desencadenamiento de patrones de expresión génica en el epitelio que contrarresta los efectos adversos de los patógenos sobre la función epitelial. Estos mecanismos proporcionan una base para comprender por qué los pacientes que han recibido antibióticos de amplio espectro, que alteran temporalmente la microflora del colon, son susceptibles al sobrecrecimiento de microorganismos patógenos y a infecciones intestinales y sistémicas asociadas. También pueden arrojar luz sobre la eficacia de los **probióticos**, bacterias comensales seleccionadas por su resistencia al ácido y a la proteólisis del estómago, que son ingeridas de forma intencionada para prevenir o tratar diferentes trastornos digestivos.

La microflora del colon también destaca por su contribución a la formación de **gas intestinal**. Aunque pueden deglutirse grandes volúmenes de aire junto con las comidas, la mayoría de este gas vuelve a ascender por el esófago mediante el eructo. Sin embargo, durante la fermentación de los componentes no absorbidos de la dieta, la microflora genera grandes volúmenes de nitrógeno, hidrógeno y dióxido de carbono. Aproximadamente 1 l de estos gases no aromáticos se excretan diariamente a través del ano en todos los individuos, incluso en aquellos que no refieren meteorismo. Algunos individuos pueden generar concentraciones apreciables de metano. También existen cantidades mínimas de compuestos aromáticos, como el sulfuro de hidrógeno, el indol y el escatol.

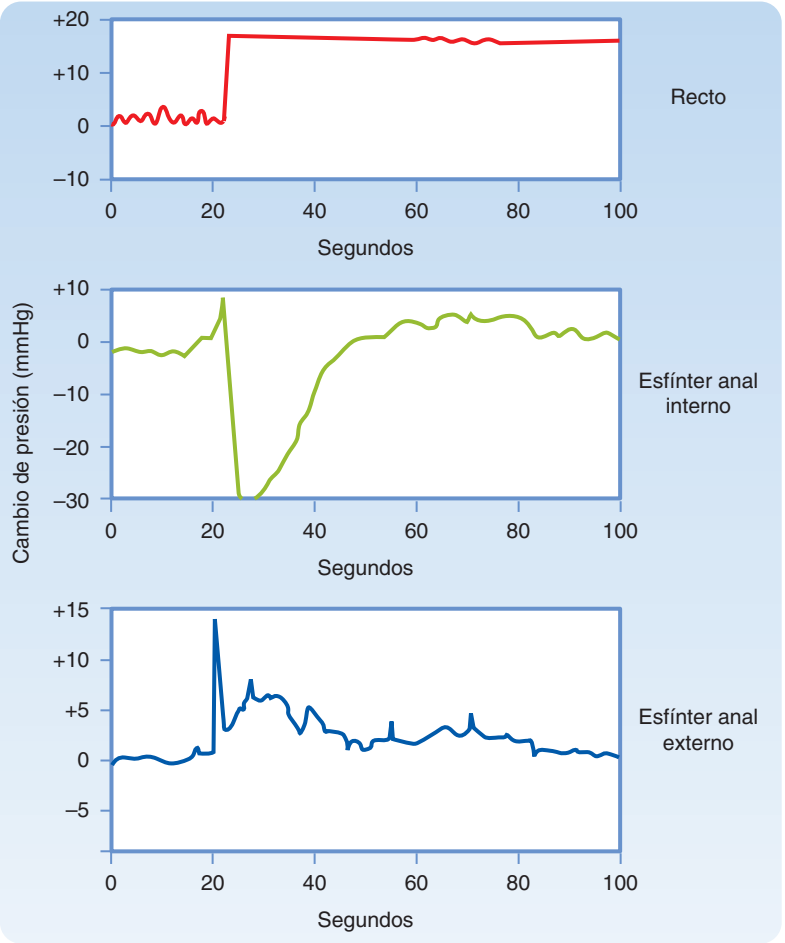
Defecación

La fase final en el trayecto realizado por una comida tras su ingesta es la expulsión del cuerpo de sus residuos no digeribles en el proceso conocido como **defecación**. Las heces también contienen restos de bacterias muertas; células epiteliales muertas y en proceso de muerte celular que se han descamado del revestimiento intestinal; metabolitos biliares destinados específicamente a la excreción, como los conjugados de xenobióticos (v. capítulo 31) y una pequeña cantidad de agua. En estados de salud, las heces contienen escasa o nula cantidad de nutrientes útiles. La presencia de estos nutrientes en las deposiciones, especialmente lípidos (conocido como **esteatorrea**), significa mala digestión, malabsorción o ambos. La grasa en las heces es un indicador sensible de trastorno de la función del intestino delgado, porque apenas se utiliza por parte de la microflora del colon, pero también puede haber una pérdida de hidratos de carbono y proteínas en las heces si la entidad subyacente empeora.

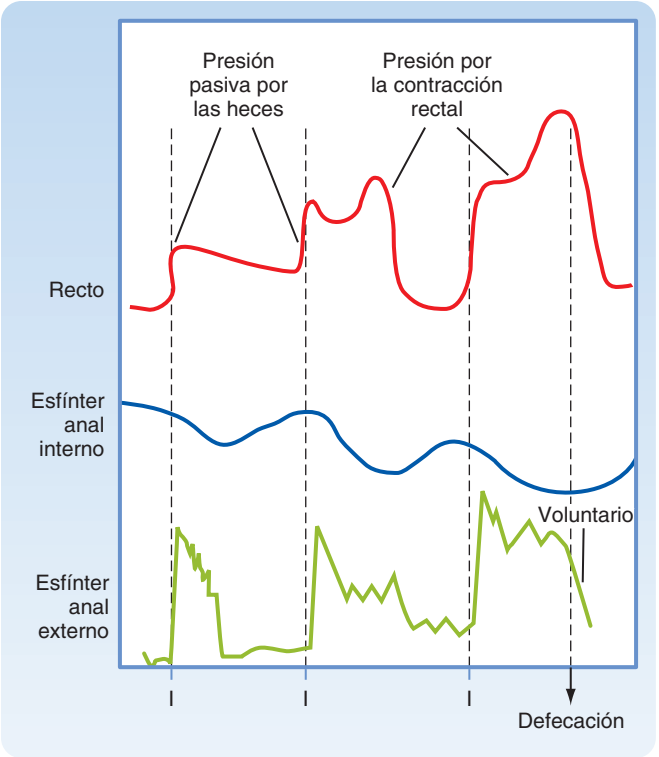
El proceso de la defecación requiere una acción coordinada de las capas musculares lisas y estriadas en el recto y el ano, así como de las estructuras circundantes, como los músculos del suelo de la pelvis. Durante el movimiento masivo de las heces producido por las contracciones con propagación de gran amplitud, el recto se llena de material fecal. La expulsión de este material del cuerpo está controlada por los esfínteres anales interno y externo, los cuales contribuyen aproximadamente en el 70 al 80% y en el 20 al 30%, respectivamente, al tono anal en reposo. El llenado del recto causa una relajación del esfínter anal interno mediante la liberación de polipéptido intestinal vasoactivo y la generación de óxido nítrico. La relajación del esfínter interno permite el **mecanismo de muestreo anal**, que puede diferenciar si el contenido rectal es sólido, líquido o gaseoso. Tras el aprendizaje del control de esfínteres, las terminaciones nerviosas sensitivas de la mucosa anal generan reflejos que inician una actividad apropiada del esfínter externo ya sea para retener el contenido rectal o bien para permitir una expulsión voluntaria (p. ej., ventosidad). Si no conviene defecar, el esfínter externo se contrae para evitar la pérdida de heces. A continuación, con el tiempo, el recto se acomoda a su nuevo volumen, el esfínter anal interno se contrae de nuevo y el esfínter anal externo se relaja (fig. 30-6).

Cuando se desea defecar, por otra parte, la adopción de la posición de sentado o en cuclillas altera la orientación relativa del intestino y las estructuras musculares circundantes, haciendo más recto el camino de salida de las heces sólidas o líquidas. La relajación del músculo puborrectal aumenta de forma similar el ángulo anorrectal. Tras la relajación voluntaria del esfínter anal externo, las contrac-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 30-6. Respuestas de los esfínteres anales interno y externo a la distensión prolongada del recto. Obsérvese que las respuestas de los esfínteres son temporales debido a la acomodación. (Redibujado de: Shuster MM et al.: Bull Johns Hopkins Hosp 116:79, 1965.)



● Figura 30-7. Motilidad del recto y de los esfínteres anales como respuesta al llenado rectal y durante la defecación. Obsérvese que el llenado del recto causa un descenso inicial del tono del esfínter interno que se contrarresta por la contracción del esfínter externo. El esfínter interno se acomoda después al nuevo volumen rectal, por lo que se permite la relajación del esfínter externo. Finalmente, se produce la defecación cuando el esfínter anal externo se relaja voluntariamente. (Datos de: Chang EB et al.: Gastrointestinal, Hepatobiliary and Nutritional Physiology. Filadelfia, Lippincott-Raven, 1996.)

http://booksmedicos.org

ciones rectales desplazan el material fecal hacia el exterior del cuerpo, en ocasiones seguido de movimientos masivos adicionales de heces desde segmentos más proximales del colon (fig. 30-7). La evacuación es asistida por la contracción simultánea de músculos que aumentan la presión abdominal, como el diafragma. Por otra parte, la expulsión voluntaria de ventosidades implica una secuencia similar de acontecimientos, excepto que no existe relajación del músculo puborrectal. Esto permite que la ventosidad sea exprimida a través del ángulo agudo anorrectal, mientras que se retiene el material fecal.

Se requiere la actividad de colaboración del esfínter anal externo, el músculo puborrectal y las terminaciones nerviosas en el canal anal para retrasar la defecación hasta que sea apropiado, incluso si el recto se distiende de forma aguda con heces o si la presión intraabdominal aumenta de forma brusca. Esto explica por qué puede desarrollarse incontinencia en individuos en los que la integridad de dichas estructuras está comprometida, como después de traumatismos, lesiones quirúrgicas u obstétricas, prolapso rectal o enfermedades neuropáticas, como la diabetes de larga evolución. Puede ser necesaria una intervención quirúrgica para corregir las alteraciones musculares en pacientes con el estresante problema de la incontinencia fecal, aunque muchos pueden recibir ayuda para aumentar el tono de su esfínter anal externo con el uso de ejercicios de biorretroalimentación.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. El segmento final del intestino por el cual atraviesa la comida es el intestino grueso, que se compone de ciego, colon, recto y ano. La principal función del intestino grueso es recuperar el agua utilizada durante el proceso de digestión y absorción, y almacenar los residuos de la comida hasta que la defecación sea socialmente conveniente.
2. La motilidad del colon sirve principalmente para mezclar y retrasar el paso de contenidos de la luz, además de las contracciones periódicas de gran amplitud que transportan el material fecal hasta el recto.
3. El colon es muy activo en el transporte de agua y electrólitos, así como de productos de la comida que no han sido digeridos por las bacterias del colon.
4. El colon mantiene una relación mutuamente beneficiosa y que dura toda la vida, con un importante ecosistema bacteriano que metaboliza sustancias endógenas, nutrientes y fármacos, y protege al huésped de la infección por patógenos.
5. La defecación implica la relajación involuntaria y voluntaria de las estructuras musculares que rodean el ano y la participación de las vías reflejas que controlan estas estructuras.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Funciones de transporte y metabólicas del hígado

VISIÓN GENERAL DEL HÍGADO Y SUS FUNCIONES

El hígado es un órgano de gran tamaño, multilobular, situado en la cavidad abdominal, cuya función está íntimamente asociada con la del aparato digestivo. El hígado funciona como primer lugar de procesamiento de la mayoría de los nutrientes absorbidos, y también secreta ácidos biliares que, como se ha expuesto en el capítulo 29, desempeñan una función esencial en la absorción de los lípidos de la dieta. Además, el hígado es un centro neurálgico del metabolismo, fundamental para eliminar diferentes productos de desecho del metabolismo y xenobióticos del organismo mediante su conversión a formas que puedan ser excretadas. El hígado almacena o produce numerosas sustancias necesarias para el organismo, como glucosa, aminoácidos y proteínas plasmáticas. En general, las funciones clave del hígado pueden clasificarse en tres áreas: *a*) contribuciones al metabolismo de todo el organismo; *b*) destoxificación, y *c)* excreción de productos de desecho ligados a proteínas liposolubles. En este capítulo se analizan las características estructurales y moleculares del hígado y del sistema biliar que realizan estas funciones, así como su regulación. De todas formas, aunque el hígado contribuye de forma fundamental al mantenimiento del estado bioquímico de todo el organismo, el análisis completo de todas las reacciones subyacentes escapa al propósito de este texto. El análisis se limitará principalmente a las funciones hepáticas relacionadas con la fisiología gastrointestinal.

Funciones metabólicas del hígado

Los **hepatocitos** contribuyen al metabolismo de los principales nutrientes: hidratos de carbono, lípidos y proteínas. Por tanto, el hígado desempeña una importante función en el metabolismo de la glucosa mediante su participación en la **gluconeogénesis**, la conversión de otros glúcidos en glucosa. El hígado también almacena glucosa en forma de glucógeno en los momentos de exceso de ésta (como en el período posprandial), y después libera a la sangre la glucosa almacenada, según se necesite. Este proceso se denomina **función tampón de la glucosa del hígado**. Cuando la función hepática está alterada, las concentraciones de glucosa en sangre pueden aumentar de forma excesiva tras la ingesta de hidratos de carbono; por el contrario, entre las comidas, puede producirse hipoglucemia debido a una incapacidad del hígado para contribuir en el metabolismo de los hidratos de carbono y en la interconversión de un glúcido en otro.

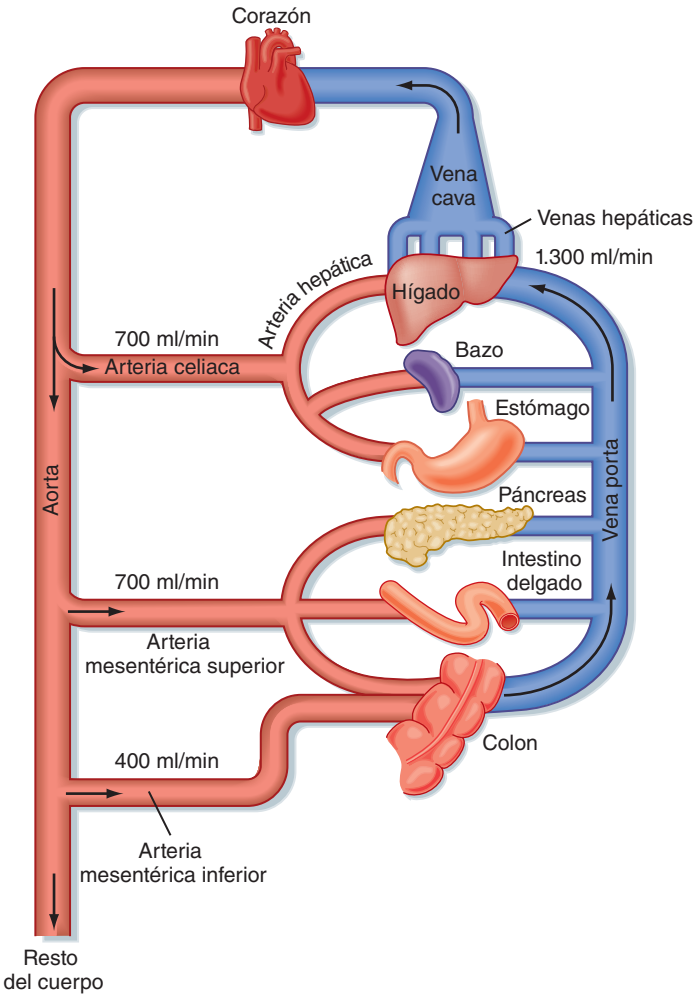
Los hepatocitos también participan en el metabolismo lipídico. Son una fuente especialmente rica de enzimas metabólicas que participan en la **oxidación de los ácidos grasos** para aportar energía para otras funciones corporales. Los hepatocitos también convierten los productos del metabolismo de los hidratos de carbono en lípidos, que pueden almacenarse en el tejido adiposo y sintetizar grandes cantidades de lipoproteínas, colesterol y fosfolípidos, siendo los dos últimos importantes en la biogénesis de las membranas plasmáticas. Además, los hepatocitos convierten una porción considerable de colesterol sintetizado en ácidos biliares, sobre los cuales se tratará más adelante en este capítulo.

El hígado también desempeña una función vital en el metabolismo de las proteínas. El hígado sintetiza todos los denominados **aminoácidos no esenciales** (v. capítulo 29) que no requieren ser aportados por la dieta, además de participar en la interconversión y desaminación de los aminoácidos de forma que los productos puedan entrar en las vías de biosíntesis para sintetizar hidratos de carbono. Con la excepción de las inmunoglobulinas, el hígado sintetiza casi todas las proteínas presentes en el plasma, especialmente la **albúmina**, que determina la presión oncótica del plasma, así como la mayoría de los importantes **factores de coagulación**. Los pacientes que sufren una enfermedad hepática pueden desarrollar edemas periféricos secundarios a hipoalbuminemia, y también son susceptibles a los trastornos hemorrágicos. Finalmente, el hígado es un lugar esencial para la eliminación del amoniaco generado por el catabolismo de las proteínas. Esto se logra convirtiendo el amoniaco en urea, que puede ser excretada posteriormente por los riñones. Los detalles de este proceso se analizarán más adelante.

El hígado y la destoxificación

El hígado funciona como un guardián al limitar la entrada de sustancias tóxicas a la sangre y como eliminador de desechos, extrayendo los productos metabólicos potencialmente tóxicos sintetizados en otros lugares del organismo y convirtiéndolos en formas químicas que puedan excretarse. El hígado realiza estas funciones, en parte, debido a su inusual irrigación sanguínea. A diferencia de los demás órganos, la mayoría de la sangre que llega al hígado es de naturaleza venosa, y es aportada a través de la **vena porta** desde el intestino (fig. 31-1). De esta forma, el hígado está estratégicamente situado para recibir no sólo los nutrientes absorbidos sino también las moléculas absorbidas potencialmente dañinas, como fármacos y toxinas bacterianas. En función de la eficiencia con la que estas moléculas son extraídas por los hepatocitos y sometidas al llamado **metabolismo de pri-**

http://booksmedicos.org



● **Figura 31-1.** Flujo sanguíneo característico a través de la circulación esplácnica en un adulto en ayunas.

mer paso, prácticamente ninguna de las sustancias absorbidas llegan a la circulación sistémica. Este es un motivo importante por el cual no todos los fármacos pueden lograr concentraciones terapéuticas en sangre tras su administración por vía oral.

El hígado tiene dos niveles en los que elimina, metaboliza y destoxifica sustancias que se originan en la circulación portal. El primero de ellos es físico. La llegada de la sangre al hígado se filtra entre las células de linaje macrofágico conocidas como **células de Kupffer**. Estas células son fagocíticas y tienen especialmente importancia para eliminar materia particulada de la sangre portal, incluidas bacterias que pueden entrar en la sangre desde el colon incluso en condiciones normales. El segundo nivel de defensa es bioquímico. Los hepatocitos están dotados de un amplio conjunto de enzimas que metabolizan y modifican toxinas tanto endógenas como exógenas, de forma que estos productos sean, en general, más hidrosolubles y menos susceptibles de ser recaptados por el intestino. Las reacciones metabólicas implicadas se dividen, a grandes rasgos, en dos clases. Las **reacciones de fase I** (oxidación, hidroxilación y otras reacciones catalizadas por las enzimas del citocromo P-450) van seguidas de las **reacciones de fase II** que conjugan los productos resultantes con otra molécula, como ácido glucurónico, sulfato, aminoácidos o

● **Tabla 31-1.**
Principales transportadores de los hepatocitos

Nombre	Basolateral	Canalicular	Sustrato/función
NTCP	Sí	No	Captación de ácidos biliares conjugados
OATP	Sí	No	Captación de ácidos biliares y xenobióticos
BSEP	No	Sí	Secreción de ácidos biliares conjugados
MDR3	No	Sí	Secreción de fosfatidilcolina
MDR1	No	Sí	Secreción de xenobióticos catiónicos
ABC5/ABC8	No	Sí	Secreción de colesterol
cMOAT/MRP2	No	Sí	Secreción de ácido litocólico sulfatado y bilirrubina conjugada

glutatión, para promover su excreción. Los productos de estas reacciones, posteriormente, se excretan a la bilis o se devuelven a la sangre para, finalmente, ser excretados por los riñones. Más adelante se volverá a hablar de los mecanismos precisos implicados en la destoxificación de algunos productos metabólicos de desecho.

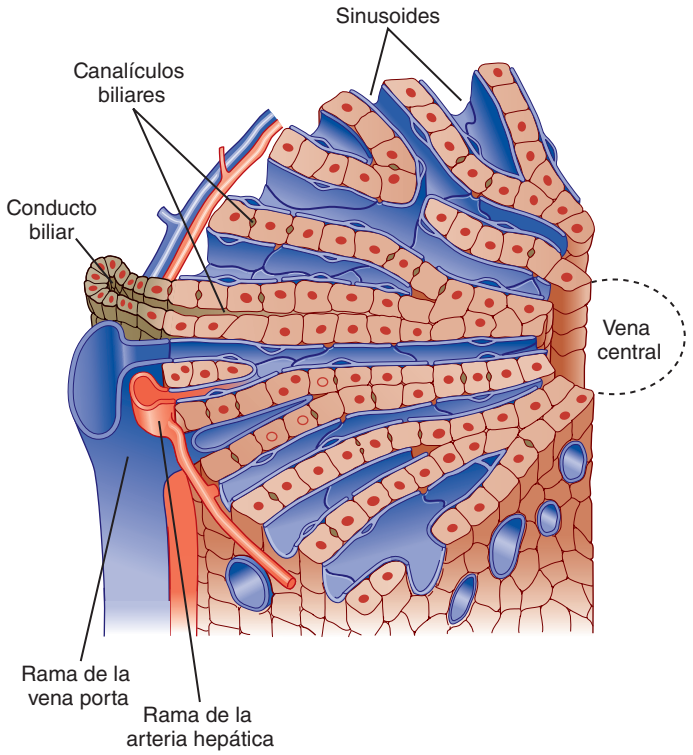
Función del hígado en la excreción

Los riñones desempeñan una importante función en la excreción de catabolitos hidrosolubles, como se ha expuesto en la sección del riñón. Sólo los catabolitos hidrosolubles relativamente pequeños pueden ser excretados mediante filtración glomerular. Sin embargo, los catabolitos hidrosolubles de mayor tamaño y las moléculas ligadas a proteínas plasmáticas, como los metabolitos y xenobióticos lipófilos, las hormonas esteroideas y los metales pesados, no pueden ser filtrados por el glomérulo. Todas estas sustancias son potencialmente dañinas si se permite su acumulación, por lo que debe existir un mecanismo para su excreción. El mecanismo para su excreción implica al hígado, el cual excreta estas sustancias en la bilis. Los hepatocitos captan estas sustancias con alta afinidad gracias a la presencia de un grupo de transportadores en la membrana basolateral, y las sustancias son posteriormente metabolizadas en los microsomas del citosol (tabla 31-1). Finalmente, las sustancias destinadas a la excreción en la bilis se exportan a través de la membrana canalicular de los hepatocitos mediante un grupo diferente de transportadores. Las características de la bilis permiten la solubilización de incluso sustancias lipófilas, que pueden ser excretadas posteriormente al intestino y, finalmente, ser eliminadas del cuerpo mediante las heces.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DEL HÍGADO Y EL SISTEMA BILIAR

Los hepatocitos, el principal tipo de célula del hígado, se disponen en cordones anastomosantes que forman placas alrededor de las cuales circulan grandes cantidades de sangre (fig. 31-2). El hígado recibe un alto flujo sanguíneo, que es desproporcionado para su masa, lo cual asegura que los hepatocitos reciben altas cantidades de O_2 y nutrientes. Los hepatocitos reciben más del 70% de su irrigación sanguínea en reposo a través de la vena porta (que aumenta a más de 90% durante el período posprandial).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



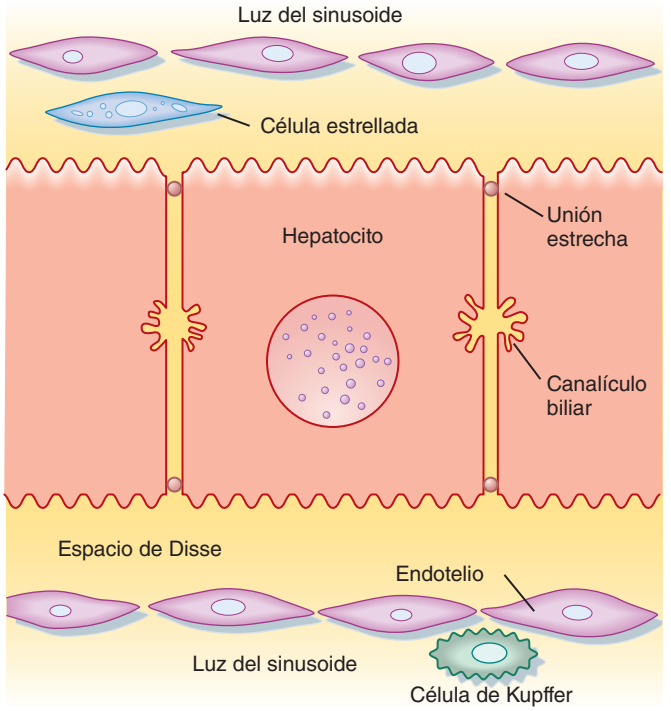
● Figura 31-2. Diagrama de un lóbulo hepático. Las placas de hepatocitos se disponen radialmente alrededor de una vena central. Las ramas de la vena porta y la arteria hepática se sitúan en la periferia del lóbulo y forman la «tríada portal» junto con el conducto biliar. La sangre de la vena porta y de la arteria hepática se filtra alrededor de los hepatocitos a través de los sinusoides, antes de drenar en la vena central. (Modificado de: Bloom W, Fawcett DW. A Textbook of Histology, 10.ª ed. Filadelfia, Saunders, 1975.)

Las placas de hepatocitos que constituyen el **parénquima hepático** están irrigadas por una serie de **sinusoides**, que son cavidades de baja resistencia irrigadas por ramas de la vena porta y de la **arteria hepática**. Los sinusoides no son como los capilares que perfunden otros órganos. Durante el ayuno, muchos sinusoides se colapsan, pero pueden reclutarse más de forma gradual conforme aumenta el flujo sanguíneo portal durante el período posterior a una comida, cuando los nutrientes son absorbidos por el hígado. La baja resistencia de las cavidades sinusoidales implica que el flujo sanguíneo que atraviesa el hígado puede aumentar considerablemente sin un consiguiente aumento de la presión. Finalmente, la sangre drena en las ramas centrales de la **vena hepática**.

Los sinusoides también son también diferentes por las células endoteliales que revisten sus paredes (fig. 31-3). Las células endoteliales hepáticas contienen aperturas especializadas, conocidas como **fenestraciones**, que son lo suficientemente grandes para permitir el paso de moléculas tan grandes como la albúmina. Las células sinusoidales endoteliales también carecen de una membrana basal, lo cual podría suponer un obstáculo a la difusión. Estas características permiten el acceso de sustancias ligadas a la albúmina a los hepatocitos que, finalmente, las captarán. Los sinusoides también contienen células de Kupffer. Bajo el endotelio de los sinusoides, y separando el endotelio de los hepatocitos, existe una fina capa de tejido conjuntivo laxo denominado **espacio de Disse**, que opone, asimismo, escasa resistencia en condiciones normales al movimiento de moléculas incluso tan grandes como la albúmina. El espacio de Disse también es la localización de otro tipo de célula hepática importante, la **célula estrellada**. Las células estrelladas sirven como almacenes de retinoides y, ade-

APLICACIÓN CLÍNICA

Si la circulación en el hígado, especialmente en sus sinusoides, resulta comprimida por la fibrosis, el hígado pierde su capacidad para acomodarse a los aumentos del flujo sanguíneo que se producen tras una comida, sin un aumento concomitante de la presión. Debido a las fenestraciones, la albúmina sale de la circulación, y se escapa un líquido rico en albúmina desde la superficie del hígado hacia la cavidad abdominal, donde supera la capacidad de drenaje linfático. Esta entidad se conoce como **ascitis**, y produce un considerable aumento del perímetro abdominal de muchos pacientes con hepatopatía. Conforme aumenta la presión en el hígado, se forman nuevos vasos sanguíneos colaterales en un intento de circunvalar la obstrucción y reducir la hipertensión portal. Algunos de estos vasos sanguíneos se dirigen a estructuras abdominales y, debido a la delgadez y debilidad de sus paredes, tienen tendencia a romperse. Un ejemplo especial es la formación de colaterales de alta presión en el esófago, las cuales pueden convertirse en varices que sangran hacia la luz. La hemorragia a la luz esofágica es muy difícil de controlar y, por tanto, es una emergencia médica. Incluso en ausencia de hemorragia, la formación de vasos sanguíneos colaterales evita la capacidad metabólica remanente del hígado y aumentan los niveles de toxinas como el amoniaco, lo cual puede tener efectos adversos en otras partes del organismo.



● Figura 31-3. Interrelaciones de los principales tipos celulares en el hígado.

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

La infección del hígado por determinados virus o la sobreexposición a sustancias tóxicas, como el alcohol, destruye los hepatocitos y activa las células estrelladas del hígado, las cuales sintetizan una cantidad excesiva de colágeno que causa una apariencia histológica de fibrosis. Si la causa de la lesión se cronifica, la fibrosis finalmente se vuelve irreversible, lo cual se conoce como **cirrosis**. Las áreas fibróticas, cicatriciales, ocupan la masa hepatocitaria, por lo que se reduce la capacidad de síntesis, metabolismo y excreción del hígado. Las masas fibróticas presionan los sinusoides y evitan su expansión conforme aumenta el flujo sanguíneo portal al hígado durante el período posprandial. Puede desarrollarse edema en los pacientes con lesión hepática crónica como consecuencia de la reducción de los niveles de albúmina en la sangre, y puede desarrollarse una entidad conocida como **ascitis**, en la que se acumula líquido en la cavidad peritoneal como consecuencia del aumento de la presión portal. Finalmente, la acumulación de sustancias tóxicas en la circulación sanguínea puede producir ictericia, prurito y complicaciones neurológicas. Si se afecta la función hepática más allá de un determinado punto, el único tratamiento eficaz es el trasplante de hígado.

más, son el origen de factores de crecimiento fundamentales para los hepatocitos. En situaciones anómalas, las células estrelladas se activan para sintetizar grandes cantidades de colágeno, lo cual contribuye a la alteración de la función hepática.

Los hepatocitos también son el origen del **sistema biliar**. Aunque los hepatocitos son considerados células epiteliales con membranas basolateral y apical, la disposición espacial de estos dos dominios celulares difiere de la que se encuentra en el epitelio columnar simple, como el que reviste el aparato digestivo. Más bien, en el hígado, la superficie apical del hepatocito ocupa sólo una pequeña fracción de la membrana plasmática, y las membranas apicales de las células adyacentes se oponen entre sí para formar un canal entre las células, conocido como **canalículo** (v. fig. 31-3). La función de los canalículos es drenar la bilis del hígado, y estos canalículos drenan en los conductillos biliares, que están revestidos por células epiteliales columnares clásicas conocidas como **colangiocitos**. Finalmente, los conductillos biliares drenan en conductos biliares más grandes que confluyen en los conductos hepáticos derecho e izquierdo para permitir la salida de la bilis del hígado. Éstos, a su vez, forman el conducto hepático común a partir del cual la bilis puede fluir bien hacia la vesícula biliar, mediante el conducto cístico, o hacia el intestino, mediante el conducto biliar común (fig. 31-4), en función de las relaciones de presión predominantes.

Otra característica de la organización estructural del hígado merece destacarse debido a su significado clínico. Las ramas de la vena hepática, la arteria hepática y los conductos biliares transcurren en paralelo en la llamada **tríada hepática**. Los hepatocitos más cercanos a esta tríada se denominan periportales, o «zona 1», y tienen el mayor aporte de oxígeno y nutrientes. Por el contrario, los hepatocitos más alejados de las ramas de la vena hepática se denominan pericentrales, o «zona 3».

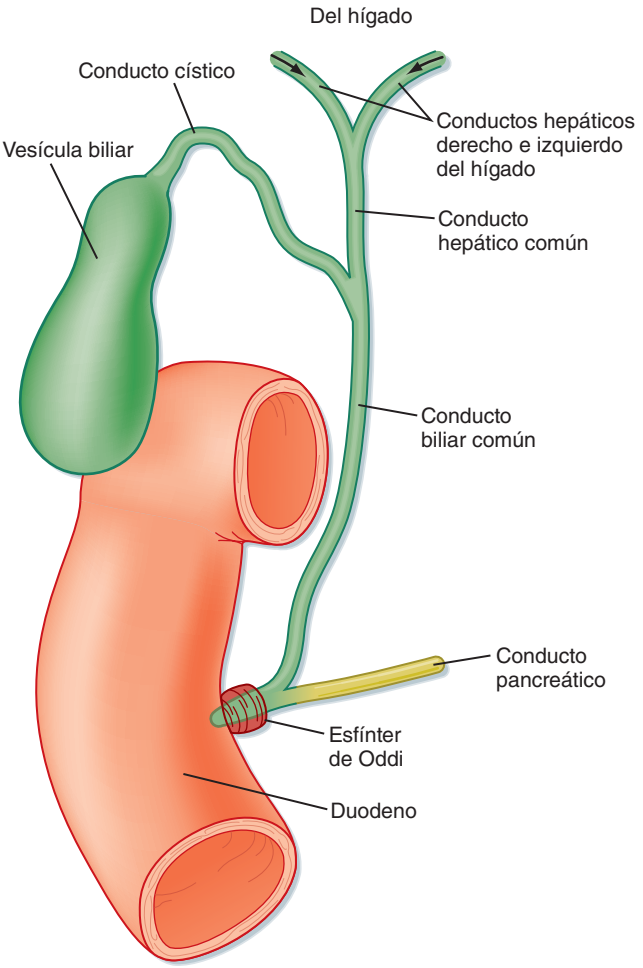


Figura 31-4. Anatomía funcional del sistema biliar.

Estas últimas células son más sensibles a la isquemia, mientras que las primeras son más sensibles a la lesión oxidativa. Por tanto, la localización de las células dañadas en la biopsia puede proporcionar información sobre la causa de un caso determinado de lesión hepática. Las células de la zona 1 son las más activas en las funciones de destoxificación en circunstancias normales, pero la zona 2 (intermedia entre las zonas 1 y 3) y las células de la zona 3 pueden reclutarse de forma progresiva en los casos de hepatopatía, de manera comparable al concepto de reserva anatómica considerada para la asimilación de los lípidos en el intestino delgado. Por el contrario, se supone que las células de la zona 3 son las más activas en la síntesis de ácidos biliares.

FORMACIÓN Y SECRECIÓN DE LA BILIS

La bilis es el líquido excretado por el hígado que desempeña una importante función en la digestión de los lípidos. La formación de la bilis comienza en los hepatocitos, los cuales transportan de forma activa los solutos a los canalículos biliares a través de sus membranas apicales. La bilis es una **solución micelar** en la que los principales solutos son los ácidos biliares, la fosfatidilcolina y el colesterol, en una relación aproximada de 10:3:1, respectivamente. La secreción de estos solutos dirige el mo-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

vimiento concomitante de agua y electrólitos a través de las uniones estrechas que unen los hepatocitos adyacentes para formar la bilis canalicular. La mayor parte del flujo biliar está dirigido por la secreción de ácidos biliares a través de la membrana apical de los hepatocitos a través de un transportador ATPasa conocido como **bomba exportadora de sales biliares** (BSEP; v. tabla 31-1). La composición del líquido resultante puede modificarse posteriormente conforme fluye a través de los conductillos biliares (lo cual produce la bilis hepática) y aún más al almacenarse en la vesícula biliar (bilis de la vesícula biliar). Finalmente, la bilis se convierte en una solución concentrada de detergentes biológicos que ayudan a la solubilización de los productos de la digestión lipídica en el ambiente acuoso de la luz intestinal, con lo que potencia la velocidad a la cual los lípidos se transfieren a la superficie de absorción del epitelio. También sirven como medio en el cual los productos de desecho metabólico son exportados del organismo.

Síntesis de ácidos biliares

Los ácidos biliares son producidos por los hepatocitos como productos finales del metabolismo del colesterol. El colesterol se metaboliza de forma selectiva mediante una

A NIVEL CELULAR

Aunque son infrecuentes, varios síndromes familiares que se manifiestan como colestasis progresiva han permitido tener un gran conocimiento de la naturaleza molecular de los transportadores que aportan los componentes de la bilis al canalículo. Por ejemplo, la mutación de la **colestasis intrahepática progresiva familiar de tipo II** (CIPF II) ha sido localizada en la BSEP, que produce una ausencia prácticamente total de ácidos biliares en la bilis. En los pacientes con este trastorno, se desarrolla una colestasis, pero presentan signos relativamente escasos, o nulos, de lesión de los conductos biliares. Por otra parte, la CIPF III es una enfermedad mucho más agresiva en la que la colestasis va acompañada de aumentos precoces de la γ-glutamil transpeptidasa circulante. La responsable molecular es una mutación que produce la abolición de la expresión de MDR3. En ausencia de este transportador, la fosfatidilcolina ya no es capaz de penetrar en la bilis, por lo que se ilustra la importancia de este lípido en la protección de los colangiocitos de los efectos lesivos de los ácidos biliares, porque en su ausencia no se pueden formar micelas mixtas.

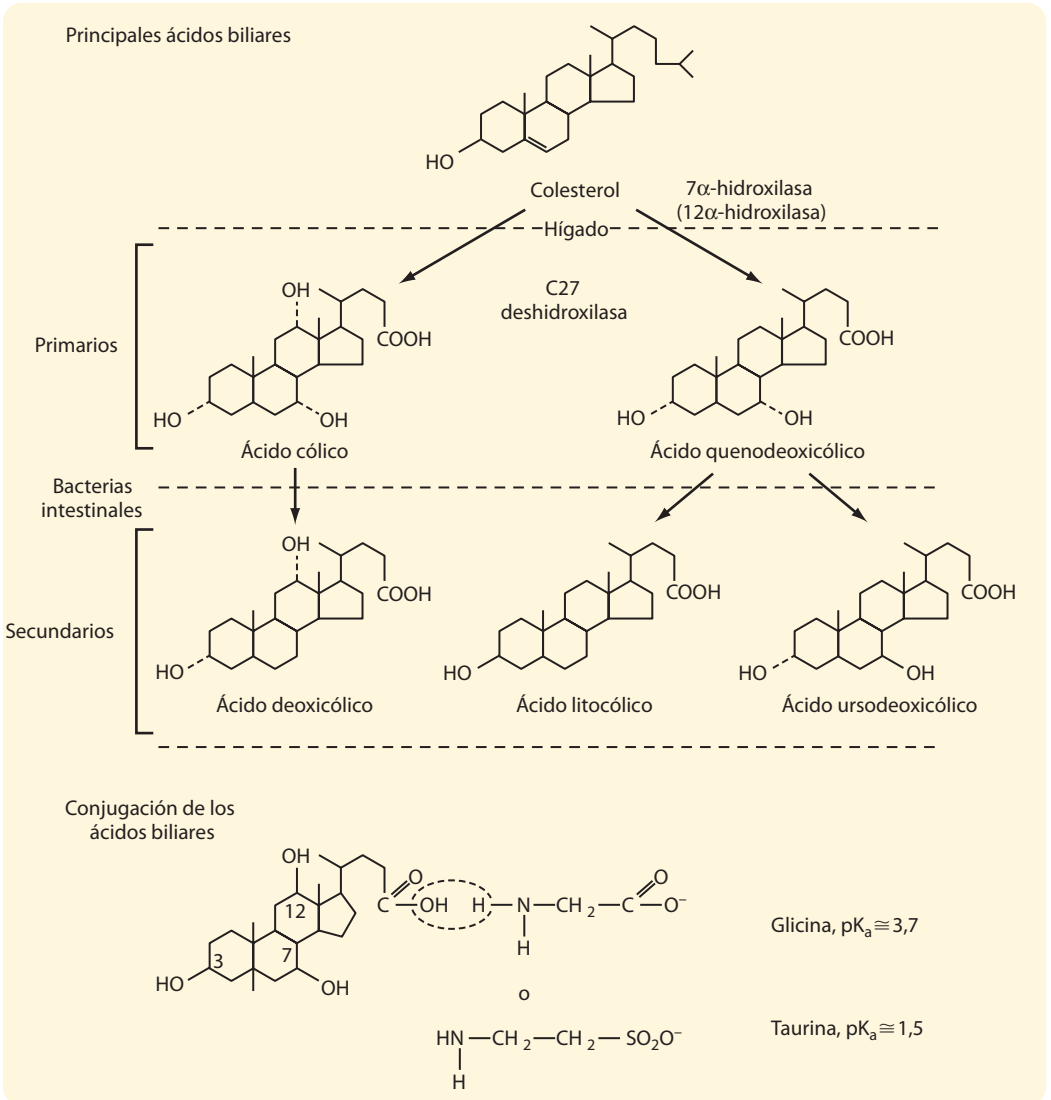


Figura 31-5. Estructuras y lugares de producción de los principales ácidos biliares primarios y secundarios de la bilis. En la parte inferior de la figura, se muestra la conjugación del ácido cólico con glicina o taurina.

http://booksmedicos.org

serie de enzimas que forman el ácido biliar (fig. 31-5). El paso inicial y limitante de la velocidad es la adición de un grupo hidroxilo en la posición 7 del núcleo esteroideo por la enzima **colesterol 7α-hidroxilasa**. La cadena lateral del producto de esta reacción posteriormente es acortada, y se añade una función de ácido carboxílico mediante la C27 deshidroxilasa para generar ácido quenodesoxicólico, un ácido biliar dihidroxilado. Como alternativa, el producto se hidroxila de nuevo en la posición 12 y, después, actúa sobre él la C27 deshidroxilasa para generar ácido cólico, un ácido biliar trihidroxilado. La síntesis de ácidos biliares puede sufrir regulación al alta o a la baja, en función de las necesidades del organismo (fig. 31-6). Por ejemplo, si los niveles de ácidos biliares están reducidos en la sangre que fluye hacia el hígado, la síntesis puede aumentar hasta 10 veces. Por el contrario, la ingesta de ácidos biliares suprime de forma considerable la nueva síntesis de ácidos biliares por los hepatocitos. Los mecanismos que subyacen a estos cambios en la síntesis de ácidos biliares están relacionados con los cambios en la expresión de las enzimas implicadas, y los ácidos biliares han demostrado ser capaces de activar directamente los factores de transcripción específicos que median dicha regulación.

El ácido quenodesoxicólico y el ácido cólico se denominan **ácidos biliares primarios** porque son sintetizados por el hepatocito (v. fig. 31-5). Sin embargo, cada uno puede sufrir la acción de enzimas bacterianas en la luz del colon para proporcionar ácido ursodesoxicólico y desoxicólico, respectivamente. El ácido quenodesoxicólico también es transformado por las enzimas bacterianas para formar ácido litocólico, que es relativamente citotóxico. En conjunto, estos tres productos del metabolismo bacteriano se denominan **ácidos biliares secundarios**. En los hepatocitos se produce una modificación bioquímica importante adicional tanto en los ácidos biliares primarios como en los secundarios (v. fig. 31-5).

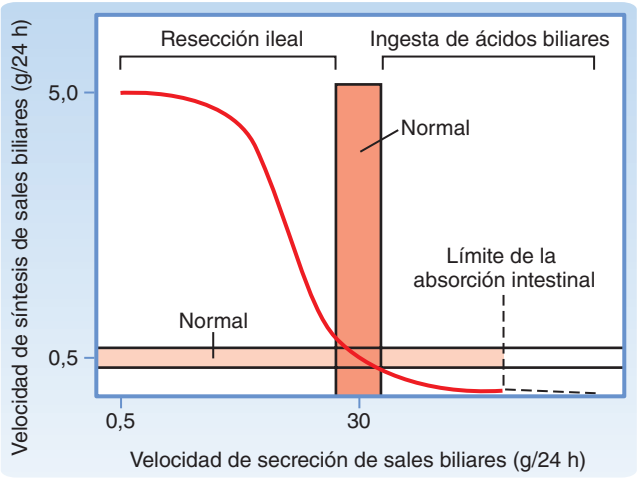


Figura 31-6. Relación entre las velocidades de síntesis y de secreción de los ácidos biliares. Habitualmente, el aumento de la secreción incrementa la vuelta de ácidos biliares al hígado a través de la sangre portal, lo cual ejerce una retroalimentación negativa sobre la síntesis. Por el contrario, la interrupción de la circulación enterohepática, como tras la resección ileal, puede aumentar la síntesis hasta valores superiores a 10 veces mayores de lo normal. (De: Carey MC, Cahalane MJ. En: Arias IM y cols. [eds]. The Liver: Biology and Pathobiology, 2.ª ed. Nueva York, Raven Press, 1988.)

Estas moléculas están conjugadas bien con glicina o con taurina, lo cual disminuye su pKa de forma significativa. El resultado es que los ácidos biliares conjugados están ionizados prácticamente en su totalidad en el pH que predomina en la luz del intestino delgado y, por tanto, no pueden atravesar de forma pasiva las membranas plasmáticas. Como consecuencia, los ácidos biliares conjugados son retenidos en la luz intestinal hasta que son absorbidos de forma activa en el íleon terminal mediante el **transportador apical de ácidos biliares dependiente del sodio (TAAS)**. Los ácidos biliares conjugados que evitan esta captación son desconjugados por las enzimas bacterianas en el colon, y las formas no conjugadas resultantes son reabsorbidas de forma pasiva a través del epitelio del colon, porque ya no están cargadas.

Aspectos hepáticos de la circulación enterohepática de los ácidos biliares

Los ácidos biliares contribuyen a la digestión y absorción de lípidos mediante su acción como detergentes, más que como enzimas, y, por tanto, se requiere una masa significativa de estas moléculas para solubilizar todos los lípidos de la dieta. Mediante la **circulación enterohepática**, los ácidos biliares conjugados reabsorbidos se dirigen mediante la circulación portal de nuevo al hepatocito, donde son captados eficientemente por los transportadores basolaterales, que pueden ser dependientes o independientes del Na^+ (v. tabla 31-1). De forma similar, los ácidos biliares que son desconjugados en el colon también vuelven al hepatocito, donde son reconjugados para ser secretados a la bilis. De esta forma, se adquiere un remanente de ácidos biliares primarios y secundarios circulantes, y la síntesis diaria es, por tanto, igual sólo a la mínima parte (aproximadamente, 10%/día,

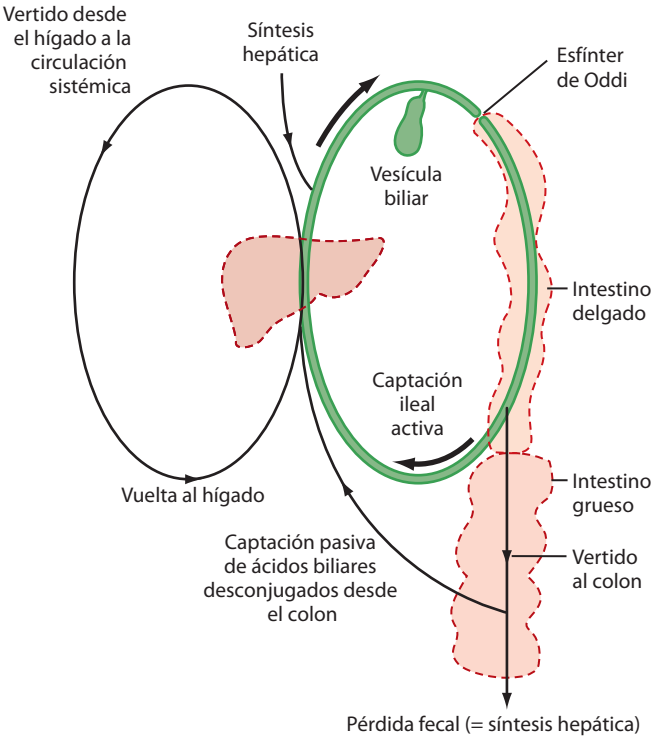


Figura 31-7. Cantidades relativas de ácidos biliares en los diferentes depósitos corporales y la circulación enterohepática.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

o 200 a 400 mg) que evita la captación y su pérdida por las heces (fig. 31-7). La única excepción a esta norma es el ácido litocólico, que es sulfatado de forma preferente en el hepatocito, más que conjugado con glicina o taurina. La mayoría de estos conjugados se eliminan del organismo después de cada comida, porque no son sustratos de la TAAS, por lo que se evita la acumulación de una molécula potencialmente tóxica.

También debería realizarse algún comentario sobre la función de los ácidos biliares en la homeostasia corporal total del colesterol. El remanente de colesterol en el organismo refleja su síntesis diaria, así como el componente relativamente menor derivado de la ineficiente captación de la dieta, equilibrada en función de las pérdidas del organismo, lo cual sólo puede producirse a través de la bilis en situaciones normales (fig. 31-8). El colesterol puede excretarse en dos formas: bien como la molécula nativa, o tras su conversión en ácidos biliares. Esta última forma es la responsable de hasta un tercio del colesterol excretado cada día, a pesar del reciclaje enterohepático. Por tanto, una estrategia del tratamiento de la hipercolesterolemia es interrumpir la circulación enterohepática de los ácidos biliares, lo cual causa una mayor conversión del colesterol en ácidos biliares; los ácidos biliares son eliminados posteriormente del organismo con las heces.

Otros componentes de la bilis

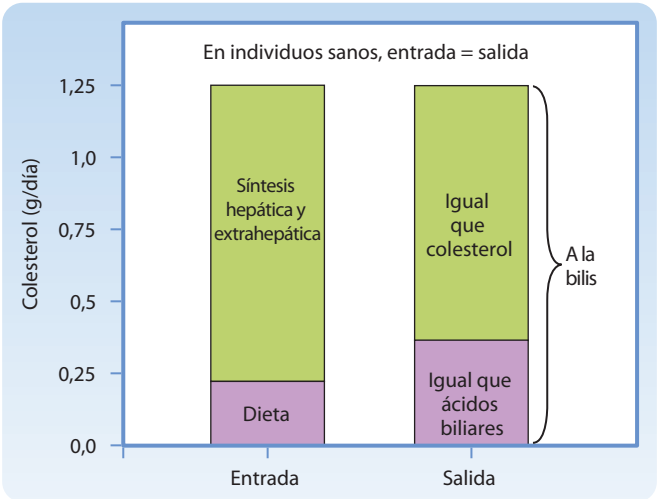
Según se ha comentado previamente, la bilis también contiene colesterol y fosfatidilcolina. El transporte de colesterol a través de la membrana canalicular está mediado, por lo menos en parte, por un heterodímero de los transportadores activos que se describieron en el capítulo 29 como participantes en el flujo de salida del colesterol de las células epiteliales del intestino delgado, principalmente ABC5 y ABC8 (v. tabla 31-1). La fosfatidilcolina procede de la capa interna de la membrana canalicular y es «volteado» de forma específica a través de la membrana por otro transportador de la familia ABC denominado **proteína 3 de resistencia a múltiples fármacos** (MDR3). Además, debido a que las micelas mixtas compuestas por ácidos biliares, fosfatidilcolina y colesterol son osmóticamente activas, y las uniones estrechas que unen hepatocitos adyacentes presentan alguna fuga, el agua es extraída de la luz canalicular, así como otros solutos plasmáticos, como Ca^{++}, glucosa, glutatión, aminoácidos y urea, en concentraciones que se aproximan esencialmente a las del plasma (fig. 31-9). Finalmente, la bilirrubina conjugada, que es hidrosoluble, y una variedad de aniones orgánicos adicionales formados a partir de los metabolitos endógenos y los xenobióticos, son excretados a la bilis a través de la membrana apical del hepatocito.

Modificación de la bilis en los conductillos

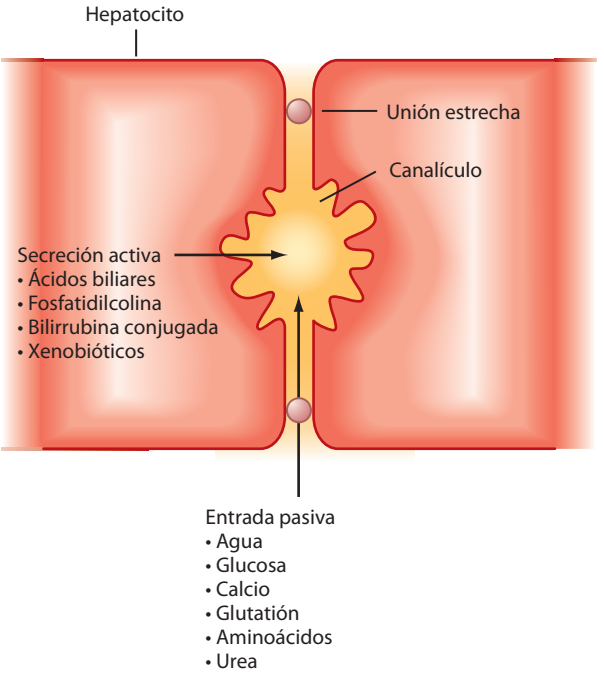
Los colangiocitos que revisten los conductillos biliares están diseñados específicamente para modificar la composición de la bilis (fig. 31-10). Los solutos útiles, como la glucosa y los aminoácidos, son recuperados por la actividad de los transportadores específicos. Los iones cloruro en la bilis también son intercambiados por HCO_3^-, por lo que la bilis queda ligeramente alcalina y se reduce el riesgo de precipitación del Ca^{++}. El glutatión se descompone en la superficie de los colangiocitos en los aminoácidos que lo constituyen por la acción de la enzima γ-glutamil transpeptidasa (GGT), y los productos son reabsorbidos. En este lugar también se diluye la bilis, de forma coordinada con la ingesta de la comida, como respuesta a hormonas, como la secretina, que aumentan la secreción de HCO_3^- y estimulan la inserción de **canales del agua acuaporinas** en la membrana apical de los colangiocitos. El flujo de bilis, por tanto, aumenta durante el período posprandial, cuando los ácidos biliares son necesarios para ayudar a la asimilación de los lípidos.

Función de la vesícula biliar

Finalmente, la bilis penetra en los conductos y se dirige hacia el intestino. Sin embargo, en el intervalo entre comidas el flujo de salida está bloqueado mediante la constricción del **esfínter de Oddi**, y, por tanto, la bilis se dirige de

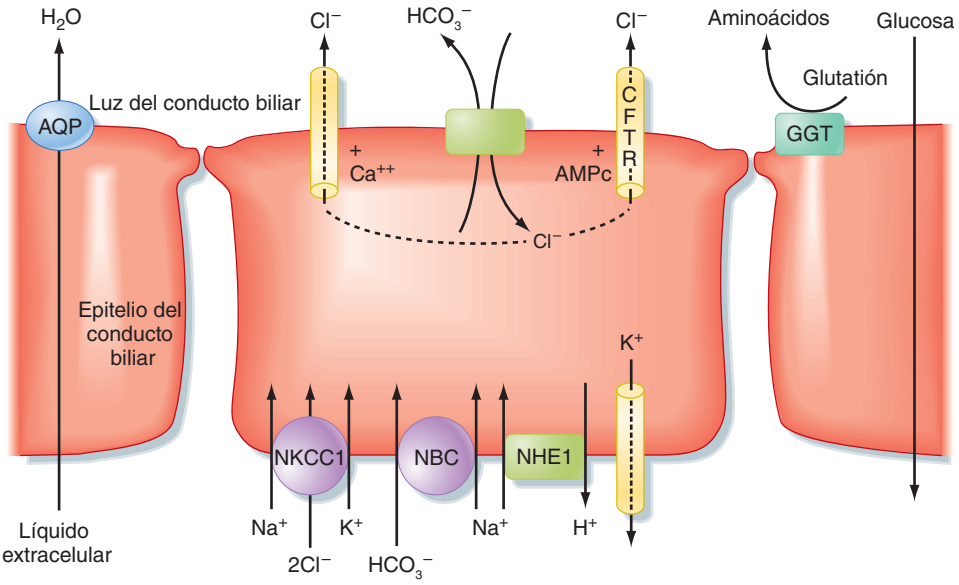


● Figura 31-8. Equilibrio diario de colesterol en los adultos sanos.

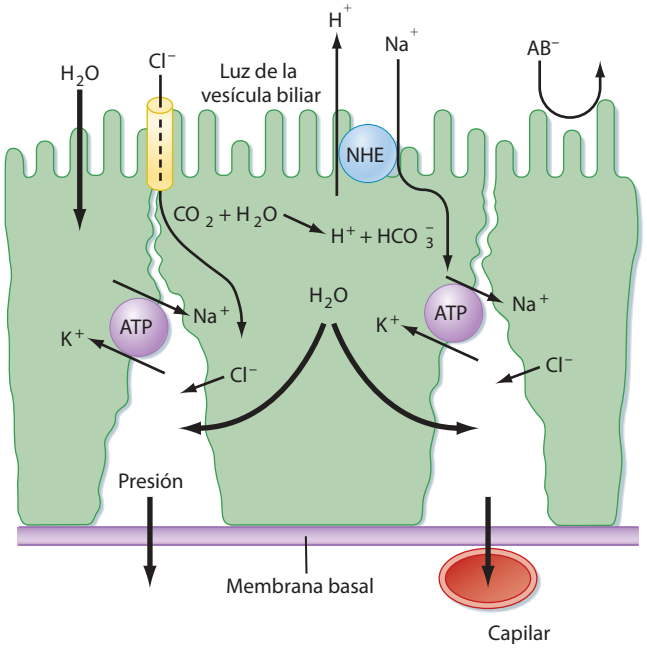


● Figura 31-9. Vías de entrada de solutos a la bilis. (Modificado de: Barrett KE. Gastrointestinal Physiology. Nueva York, McGraw-Hill, 2006.)

http://booksmedicos.org



● **Figura 31-10.** Principales procesos de transporte de los colangiocitos que segregan líquido alcalino y recuperan sustancias útiles.



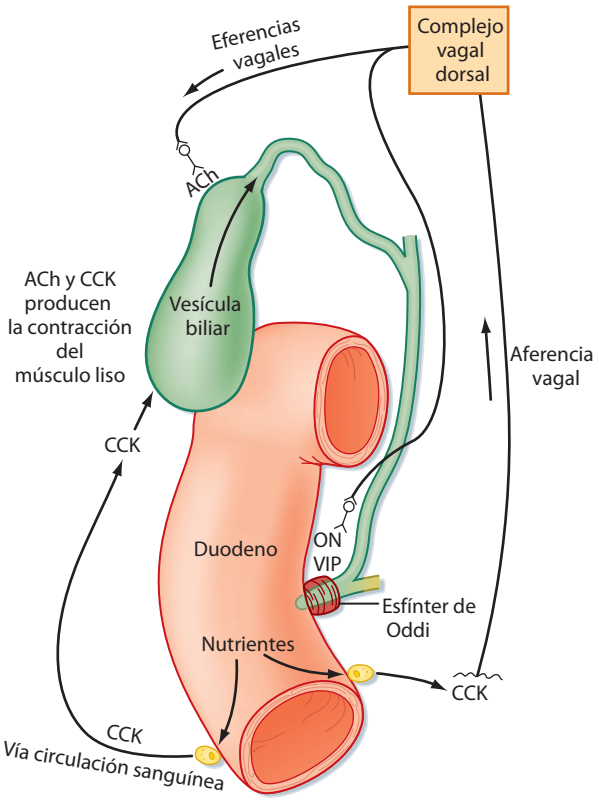
● **Figura 31-11.** Mecanismos responsables de la concentración de la bilis durante su almacenamiento en la vesícula biliar.

APLICACIÓN CLÍNICA

Los seres humanos son excepcionalmente susceptibles a la formación de **litiasis biliares**, que representan componentes precipitados de la bilis que se acumulan en la vesícula biliar o en otros puntos del árbol biliar. Las litiasis biliares están compuestas predominantemente de colesterol o bilirrubinato Ca^{++} (litiasis de colesterol y pigmentadas, respectivamente). Su importancia reside en su propensión a obstruir el flujo biliar y, por tanto, producir dolor, mala tolerancia a las comidas grasas y abundantes, retención de componentes biliares y (si no se trata) lesión hepática. En los individuos susceptibles, los mecanismos que habitualmente evitan la nucleación de bilis saturada son defectuosos o se ven superados, y se forman cristales de pequeño tamaño que pueden crecer hasta formar litiasis biliares. La bilis humana con frecuencia se halla sobresaturada de colesterol, por lo que aumenta el riesgo de formación de litiasis, especialmente durante el ayuno prolongado. Por motivos desconocidos, las litiasis biliares son especialmente frecuentes en las mujeres obesas de mediana edad, especialmente en las que han tenido hijos. En los casos graves, la vesícula biliar puede extirparse quirúrgicamente, lo cual generalmente se realiza por vía laparoscópica. En ocasiones, las litiasis de pequeño tamaño que se alojan en el árbol biliar pueden recuperarse por vía endoscópica mediante la inserción de un asa de pequeño tamaño a través del esfínter de Oddi.

nuevo a la **vesícula biliar**. La vesícula biliar es una bolsa muscular revestida por células epiteliales de alta resistencia. Durante el depósito en la vesícula biliar, la bilis se concentra mediante la absorción activa de iones de sodio, que se intercambian por protones, ya que los ácidos biliares, como aniones principales, son demasiado grandes para salir a través de las uniones estrechas del epitelio de la vesícula biliar (fig. 31-11). Sin embargo, aunque la concentración de ácidos biliares puede aumentar en más de 10 veces, la bilis sigue siendo isotónica, porque una micela simple actúa como una única partícula osmóticamente activa. Cualquier monómero adicional de ácidos biliares que esté disponible como consecuencia de la concentración se incorpora, por tanto, inmediatamente a las micelas mixtas preexistentes. Esto también reduce, en cierto grado, el riesgo de que el colesterol precipite en la bilis. Sin embargo, el colesterol se encuentra en supersaturación en la bilis de muchos adultos, con inhibición de la precipitación, habitualmente por la presencia de proteínas antinucleares. El depósito prolongado de la bilis aumenta la posibilidad de que se produzca una nucleación, lo cual es un buen motivo para no obviar nunca el desayu-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



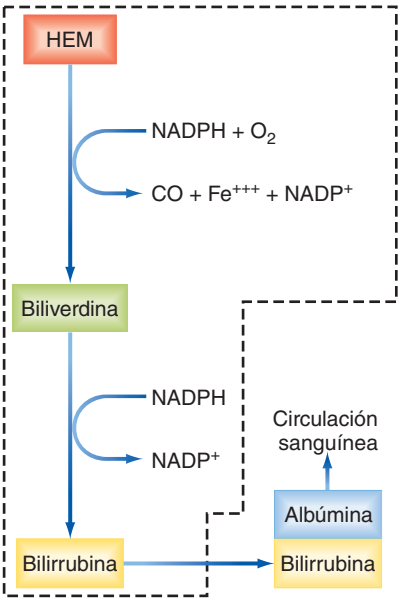
● Figura 31-12. Control neurohumoral de la contracción de la vesícula biliar y la secreción biliar. La vía también implica la relajación del esfínter de Oddi para permitir la salida de la bilis al duodeno. ACh: acetilcolina; CCK: colecistocinina; ON: óxido nítrico; VIP: polipéptido intestinal vasoactivo.

no, y quizá explica por qué la colelitiasis es relativamente frecuente en los humanos.

La bilis es secretada por la vesícula biliar como respuesta a las señales que simultáneamente relajan el esfínter de Oddi y contraen el músculo liso que rodea el epitelio de la vesícula biliar (fig. 31-12). Un mediador esencial de esta respuesta es la colecistocinina; de hecho, esta hormona debe el nombre a su capacidad para contraer la vesícula biliar. Además, probablemente también contribuyen a la contractilidad de la vesícula biliar los reflejos nerviosos intrínsecos y las vías vagales, algunas de las cuales están estimuladas, a su vez, por la capacidad de la colecistocinina para unirse a los aferentes vagales. El resultado neto es la eyección de un bolo concentrado de bilis a la luz duodenal, donde las micelas mixtas constituyentes pueden ayudar a la captación de los lípidos. A continuación, cuando ya no son necesarios, los ácidos biliares son recuperados y vuelven a penetrar en la circulación enterohepática para comenzar el ciclo de nuevo. Sin embargo, los demás componentes de la bilis se pierden, sobre todo por las heces, por lo que se eliminan del organismo.

Formación y excreción de bilirrubina en el hígado

El hígado también es importante para la excreción de **bilirrubina**, un metabolito del hem que es potencialmente tóxico para el organismo. La bilirrubina ha demostrado recientemente que actúa como antioxidante, pero también sirve como forma de eliminación del exceso de hem



● Figura 31-13. Conversión de hem en bilirrubina. Las reacciones incluidas en el cuadro de puntos se producen en las células del sistema reticuloendotelial.

liberado por la hemoglobina de los eritrocitos envejecidos. De hecho, los eritrocitos son los responsables de la producción del 80% de la bilirrubina, originándose el resto de otras proteínas que contienen hem en otros tejidos, como el músculo esquelético y el propio hígado. La bilirrubina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y, si está presente en niveles excesivamente elevados, produce una alteración de la función cerebral por motivos todavía no bien conocidos; esta afección puede ser mortal si no se trata. La bilirrubina y sus metabolitos también destacan por el hecho de que proporcionan color a la bilis, las heces y, en menor grado, a la orina. Por este motivo, cuando se acumula bilirrubina en la circulación sanguínea como consecuencia de una hepatopatía, se produce el frecuente síntoma de la **ictericia**, o coloración amarillenta de la piel y la conjuntiva.

La bilirrubina se sintetiza a partir del hem mediante una reacción en dos fases que tiene lugar en las células fagocíticas del **sistema reticuloendotelial**, que incluye las células de Kupffer y las células del bazo (fig. 31-13). La enzima hem oxigenasa que se halla presente en estas células libera hierro de la molécula hem y produce el pigmento verde **biliverdina**. Éste, a su vez, puede ser reducido para formar bilirrubina amarilla. Debido a que esta molécula es esencialmente insoluble en soluciones acuosas con pH neutro, se transporta a través de la circulación sanguínea ligada a la albúmina. Cuando este complejo alcanza el hígado, penetra en el espacio de Disse, donde la bilirrubina se capta de forma selectiva a través de la membrana basolateral de los hepatocitos mediante un transportador **OATP** (v. tabla 31-1). En el compartimento microsomal, la bilirrubina se conjuga posteriormente con una o dos moléculas de ácido glucurónico para potenciar su solubilidad acuosa. La reacción es catalizada por la **UDP glucuronil transferasa** (UGT). Esta enzima se sintetiza lentamente sólo tras el nacimiento, lo cual explica la razón de que sea relativamente frecuente la ictericia leve en los recién nacidos. Los conjugados de bilirrubina son

http://booksmedicos.org

secretados a la bilis mediante una proteína relacionada con múltiples fármacos (MRP2) situada en la membrana canalicular. Cabe destacar que las formas conjugadas de la bilirrubina no pueden ser reabsorbidas desde el intestino, por lo que se asegura que puedan ser excretadas. Sin embargo, el transporte de bilirrubina a través del hepatocito, y de hecho su captación inicial de la circulación sanguínea es relativamente ineficiente, por lo que existe cierta cantidad de bilirrubina conjugada y no conjugada en plasma, incluso en condiciones normales. Ambas circulan ligadas a la albúmina, pero la forma conjugada está ligada menos firmemente y, por tanto, puede entrar en la orina.

En el colon, los conjugados de bilirrubina son desconjugados por las enzimas bacterianas, por lo que la bilirrubina liberada es metabolizada por las bacterias para proporcionar urobilinógeno, que es reabsorbido, y urobilinas y estercobilinas, que son excretadas. A su vez, el urobilinógeno absorbido puede ser captado por los hepatocitos y reconjugarse, por lo que se proporciona a la molécula otra oportunidad para que sea excretada.

La medición de la bilirrubina en el plasma, así como la valoración de si es no conjugada o conjugada, constituye un instrumento importante en la evaluación de la enfermedad hepática. La presencia de bilirrubina no conjugada, que está prácticamente toda ligada a la albúmina y no puede ser excretada en la orina, refleja bien una pérdida de UGT (o un retraso normal, temporal, en su maduración en los lactantes) o un brusco aporte excesivo de hem que supera los mecanismos de conjugación (como ocurre en las reacciones transfusionales o en los recién nacidos con incompatibilidad de Rh). La bilirrubinemia conjugada, por otra parte, se caracteriza por la presencia de bilirrubina en la orina, a la que confiere una coloración oscura. Esto indica la existencia de defectos genéticos en el transportador que media la secreción de glucurónido/diglucurónido de bilirrubina al canalículo, o puede deberse al bloqueo del flujo de la bilis, quizá causado por una litiasis biliar que causa obstrucción. En ambos casos, se forman conjugados de bilirrubina en el hígado, pero al no existir vías de salida, vuelven al plasma para su excreción urinaria.

A NIVEL CELULAR

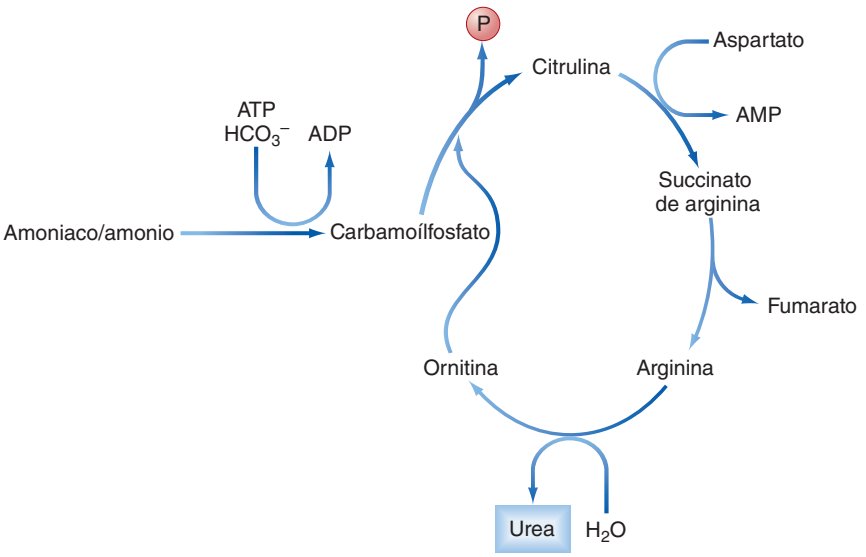
El **síndrome de Crigler-Najjar** es una entidad asociada con mutaciones en la enzima UGT del hepatocito. En el síndrome de Crigler-Najjar de tipo I, una mutación congénita de un aminoácido produce una carencia completa de esta enzima, mientras que los pacientes con síndrome de Crigler-Najjar de tipo II tienen una mutación más leve que reduce los niveles de UGT hasta aproximadamente el 10% de los normales en individuos sanos. Por tanto, con grados variables de gravedad, el síndrome de Crigler-Najjar altera la capacidad de los hepatocitos para conjugar la bilirrubina. La bilirrubina no conjugada vuelve a la circulación y se une a la albúmina, con un riesgo asociado de lesión neurológica si los niveles aumentan de forma brusca. El único tratamiento eficaz del síndrome de Crigler-Najjar de tipo I en la actualidad es el trasplante de hígado; los pacientes con enfermedad de tipo II pueden, en ocasiones, tratarse eficazmente con luz de color azul. Ésta convierte la bilirrubina no conjugada circulante en formas que son más hidrosolubles y, por tanto, ligadas con menos fuerza a la albúmina, las cuales pueden ser excretadas por la orina.

TRATAMIENTO DEL AMONIACO POR PARTE DEL HÍGADO

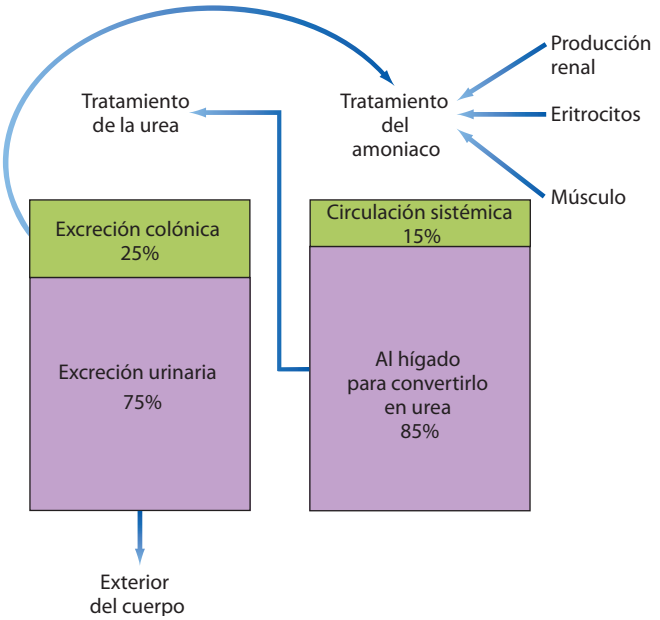
El amoniaco (NH_3) es un metabolito de pequeño tamaño, neutro, que surge del catabolismo de las proteínas y la actividad bacteriana, y es muy permeable a través de las membranas. El hígado es un contribuyente esencial a la prevención de la acumulación de amoniaco en la circulación, lo cual es importante porque, al igual que la bilirrubina, es tóxico para el SNC. El hígado elimina el amoniaco del organismo mediante su conversión a urea a través de varias reacciones enzimáticas conocidas como **ciclo de la urea** o **de Krebs-Henseleit** (fig. 31-14). El hígado es el único tejido del cuerpo que puede convertir amoniaco en urea.

El amoniaco tiene dos orígenes fundamentales. Aproximadamente el 50% se produce en el colon por las ureasas bacterianas. Debido a que la luz del colon suele ser ligeramente ácida, cierta cantidad de este amoniaco se

Figura 31-14. Ciclo de la urea.



© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 31-15. Homeostasia del amoniaco en situación de salud.

convierte en ión amonio (NH_4^+), lo cual lo hace impermeable al epitelio del colon y, por tanto, permite su excreción por las heces. Sin embargo, el resto del amoniaco generado atraviesa el epitelio del colon de forma pasiva, y es transportado al hígado mediante la circulación portal. El otro origen principal del amoniaco (aproximadamente, el 40%) es el riñón (v. capítulo 36). Una pequeña cantidad de amoniaco (aproximadamente, el 10%) procede de la desaminación de los aminoácidos en el propio hígado mediante procesos metabólicos en las células musculares y mediante la liberación de glutamina de los eritrocitos envejecidos.

El «equilibrio de masas» para el tratamiento del amoniaco en un adulto sano se presenta en la figura 31-15. Como se ha indicado, el amoniaco es una molécula pequeña, neutra, que atraviesa fácilmente las membranas plasmáticas sin necesidad de un transportador específico, aunque algunas proteínas de la membrana transportan amoniaco, incluidas determinadas acuaporinas. Cualquiera que sea el mecanismo de transporte, las propiedades fisicoquímicas del amoniaco aseguran que sea extraído de forma eficiente de la circulación portal y sistémica por los hepatocitos, donde entra en el ciclo de la urea para ser convertido en urea (v. fig. 31-14) y es transportado posteriormente de vuelta a la circulación sistémica. La urea es una molécula pequeña, neutra, que filtra fácilmente en el glomérulo, y es reabsorbida por los túbulos renales de forma que aproximadamente el 50% de la urea filtrada se excreta por la orina (v. capítulo 36). La urea que penetra en el colon se excreta o bien se metaboliza en amonio mediante las bacterias del colon, con reabsorción o excreción del amoniaco resultante.

Si se afecta de forma aguda la capacidad metabólica del hígado, puede producirse rápidamente coma y muerte. En la hepatopatía crónica, los pacientes pueden experimentar un deterioro gradual en la función mental que refleja la acción del amoniaco y otras toxinas que no pueden ser eliminados por el hígado, en una entidad conocida como **encefalopatía hepática**. El desarrollo de confusión, demencia y, finalmente, coma en un paciente con hepatopatía es un signo de progresión significativa, y estos síntomas pueden ser mortales si no se tratan.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

Dada la importancia del hígado para la homeostasia, las pruebas de función hepática constituyen una piedra angular del diagnóstico clínico. Estas pruebas tienen varios objetivos: *a*) valorar si los hepatocitos han sido dañados o si tienen alteraciones en su función; *b*) determinar si la excreción de la bilis se ha interrumpido, y *c*) evaluar si los colangiocitos han sido dañados o si tienen alteraciones en su función. Las **pruebas de función hepática** también se utilizan para controlar las respuestas al tratamiento o las reacciones de rechazo tras el trasplante de hígado. Sin embargo, no todas estas pruebas miden la función de forma directa. De todas formas, a continuación se analizan brevemente las pruebas de función hepática o su relación con la fisiología hepática.

Las pruebas de lesión del hepatocito se basan en marcadores específicos para este tipo celular. Cuando los hepatocitos son destruidos por respuestas necróticas a la inflamación o la infección, por ejemplo, liberan enzimas, como la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST). Estas enzimas, que son esenciales para la interconversión de aminoácidos, son fácilmente medibles en plasma, e indican lesión hepatocitaria, aunque también puede liberarse AST tras la lesión de otros tejidos, como el corazón. Otras dos pruebas son marcadores de lesión del sistema biliar. La fosfatasa alcalina se expresa en la membrana canalicular, y las elevaciones de esta enzima en el plasma sugieren la obstrucción localizada al flujo biliar. De forma similar, se observan niveles aumentados de GGT cuando existe lesión de los hepatocitos.

La determinación de la bilirrubina en la circulación o en orina también proporciona una valoración de la función hepática. Además, la determinación de cualquiera de los demás productos característicos secretados por el hígado puede utilizarse para diagnosticar una hepatopatía. Clínicamente, las pruebas más frecuentes son las determinaciones de albúmina plasmática y un parámetro de coagulación sanguínea, el tiempo de protrombina. Si los resultados de estas pruebas están alterados, al considerarse junto con otros aspectos del cuadro clínico puede establecerse un diagnóstico de hepatopatía. Los niveles de glucosa y amoniaco en sangre se controlan con frecuencia en los pacientes con hepatopatías crónicas. Por último, las pruebas de imagen y los estudios histológicos de las muestras de biopsia del parénquima hepático, generalmente obtenidas por vía percutánea, también son importantes en la evaluación y el control de los pacientes con sospecha de hepatopatía o con hepatopatía demostrada.

■ CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Las funciones vitales del hígado comprenden el metabolismo y la síntesis de hidratos de carbono, lípidos y proteínas; la destoxificación de sustancias de desecho y la excreción de sustancias circulantes que son liposolu-

http://booksmedicos.org

bles o transportadas en la circulación sanguínea ligadas a albúmina. El hígado también sintetiza la mayoría de las proteínas plasmáticas, incluida la albúmina.

2. La función hepática depende de su exclusiva anatomía, los tipos celulares que lo constituyen (especialmente los hepatocitos) y la inusual disposición de su irrigación.
3. Las sustancias se excretan del hígado a través de la bilis. El flujo biliar está dirigido por la presencia de ácidos biliares, que son productos finales anfipáticos del colesterol producidos por los hepatocitos. Los ácidos biliares circulan entre el hígado y el intestino para conservar su masa, y los metabolitos insolubles en agua, como el colesterol, son transportados en la bilis en forma de micelas mixtas.
4. La bilis se almacena, entre una comida y otra, en la vesícula biliar, donde se concentra y se libera cuando las señales hormonales y nerviosas contraen la vesícula biliar y relajan el esfínter de Oddi de forma simultánea.
5. El hígado es fundamental para la eliminación de determinadas sustancias que serían tóxicas si se permitiese que se acumularan en la circulación sanguínea, como la bilirrubina y el amoniaco.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

http://booksmedicos.org

SECCIÓN SIETE

EL SISTEMA RENAL

Bruce A. Stanton y Bruce M. Koeppen

CAPÍTULO 32 Elementos de la función renal

CAPÍTULO 33 Transporte de agua y solutos a lo largo de la nefrona: función tubular

CAPÍTULO 34 Control de la osmolalidad y el volumen del líquido corporal

CAPÍTULO 35 Homeostasia del potasio, el calcio y el fosfato

CAPÍTULO 36 Papel de los riñones en la regulación del equilibrio acidobásico

http://booksmedicos.org

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 32

Elementos de la función renal

REVISIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

El riñón presenta en su más alto grado el fenómeno de la sensibilidad; el poder de reaccionar frente a diversos estímulos en la dirección adecuada para la supervivencia del organismo; un poder de adaptación que casi da la idea de que una parte de su composición está dotada de inteligencia.

E. STARLING, 1909

Ciertamente, la integridad mental es una condición sine qua non de la vida libre e independiente. Incluso consentir que partes de nuestro medio interno experimenten cambios, permitir que nuestros riñones fallen en el cumplimiento de su misión, incluso durante poco tiempo, y nuestra integridad mental o personalidad es destruida.

HOMER W. SMITH, 1939

Como Starling y Smith reconocen, los riñones son órganos reguladores más que excretores. Sin embargo, está claro que la función excretora de los riñones es crucial en su capacidad para regular la composición y el volumen de los líquidos corporales. Los riñones regulan: *a*) la osmolalidad y el volumen de los líquidos corporales; *b*) el equilibrio de los electrólitos, y *c*) el equilibrio acidobásico. Además, los riñones excretan productos del metabolismo y sustancias extrañas, y producen y segregan hormonas.

El control de la osmolalidad de los líquidos corporales es importante para el mantenimiento normal del volumen celular en todos los tejidos del organismo. El control del volumen de los líquidos corporales es necesario para el funcionamiento normal del sistema cardiovascular. Los riñones también son esenciales para regular la cantidad de diversos iones inorgánicos importantes en el organismo, incluyendo Na^+, K^+, Cl^-, bicarbonato (CO_3H^-), hidrogeniones (H^+), Ca^{++} y fosfato inorgánico (P_i). La excreción de estos electrólitos debe ser igual a su ingesta diaria, para mantener el equilibrio adecuado. Si la ingesta de un electrólito excede su excreción, la cantidad de este electrólito en el organismo se incrementará, y el sujeto tendrá un equilibrio positivo para este electrólito. Por el contrario, si la excreción de un electrólito supera la ingesta, su cantidad en el organismo se reducirá, y el sujeto presentará un equilibrio negativo para ese electrólito. Para muchos electrólitos, los riñones son la única o la principal vía de excreción del organismo.

Otra importante función de los riñones es la regulación del equilibrio acidobásico. Muchas de las funciones metabólicas del organismo son exquisitamente sensibles al pH. Por ello, el pH de los líquidos corporales debe mantenerse entre unos límites estrechos. El pH se mantiene mediante los tampones de los líquidos corporales y la acción coordinada de pulmones, hígado y riñones.

Los riñones excretan diversos productos finales del metabolismo. Los productos de desecho incluyen urea (de los aminoácidos), ácido úrico (de los ácidos nucleicos), creatinina (de la creatina muscular), productos finales del metabolismo de la hemoglobina y metabolitos de las hormonas. Los riñones eliminan estas sustancias del organismo al ritmo que marca su producción. Así, los riñones regulan la concentración de hormonas dentro de los líquidos corporales. Los riñones también representan un importante camino de eliminación de sustancias extrañas, como fármacos, pesticidas y otros compuestos químicos.

Finalmente, los riñones son importantes órganos endocrinos que producen y segregan renina, calcitriol y eritropoyetina. La renina activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que ayuda a regular la presión sanguínea, y el equilibrio Na^+-K^+. El calcitriol, un metabolito de la vitamina D_3, es necesario para la absorción normal del calcio en el tracto gastrointestinal y para su depósito en el hueso (v. también el capítulo 35). En los pacientes con enfermedad renal, la capacidad de los riñones para producir calcitriol se deteriora, y los niveles de esta hormona se reducen. Como resultado, disminuye la absorción intestinal de calcio. Esta reducida absorción intestinal de calcio contribuye a las alteraciones en la formación de hueso que se observan en los pacientes con enfermedad renal crónica. Otra consecuencia de muchas enfermedades renales es la reducción en la producción y secreción de eritropoyetina. La eritropoyetina estimula la formación de eritrocitos por la médula ósea. La producción disminuida de eritrocitos contribuye a la anemia que aparece en el fallo renal crónico.

Una gran variedad de enfermedades deterioran la función de los riñones y conducen a un fallo renal. En algunas circunstancias, el deterioro de la función renal es transitorio, pero en muchos casos la función renal disminuye progresivamente. Los pacientes con una relación de filtración glomerular (GFR) inferior al 10% del valor normal se considera que presentan una enfermedad renal en estadio terminal (ERCT), y para sobrevivir deben recibir tratamiento de sustitución de la función renal.

Para conocer los mecanismos que contribuyen a la enfermedad renal, primero es necesario conocer la fisiología normal de la función renal. Por ello, en los siguientes capítulos de esta sección del libro se considerarán los diversos aspectos de la función renal.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **enfermedad renal** es un problema mayor de salud. En Estados Unidos:

- La enfermedad renal afecta a más de 20 millones de pacientes, y es la responsable de más de 80.000 muertes al año.
- Cada año se diagnostican más de 3 millones de nuevos pacientes de enfermedad renal.
- Alrededor de 500.000 personas se tratan para **ERCT** cada año.
- Aproximadamente 275.000 pacientes con ERCT reciben tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- Diabetes, hipertensión, glomerulonefritis y enfermedad renal poliquística son las causas que conducen a ERCT.
- La ERCT secundaria a diabetes está creciendo a un ritmo anual superior al 11%.
- El coste en los cuidados de salud por ERCT es superior a los 19.000 millones de dólares al año.
- Se realizan más de 14.000 trasplantes renales cada año. Desgraciadamente, más de 54.000 pacientes están esperando un trasplante renal.
- Las infecciones urinarias, la litiasis renal (urolitiasis) y la cistitis intersticial (inflamación de la vejiga urinaria) también son problemas sanitarios de primer orden. La cistitis intersticial (700.000 pacientes), la litiasis urinaria (1,3 millones de visitas al año), las infecciones urinarias (8,3 millones de visitas al año) y la incontinencia urinaria (13 millones de adultos afectados, sobre todo, de edad superior a 65 años) son graves problemas de salud.

Los individuos con ERCT deben recibir tratamiento de sustitución renal. Estos tratamientos incluyen diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal. Tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal, como su nombre indica, se basan en el proceso de diálisis por el cual pequeñas moléculas son eliminadas de la sangre por difusión a través de una membrana selectivamente permeable a una solución que carece de estas pequeñas moléculas. En la diálisis peritoneal, la membrana peritoneal actúa como membrana dializante. Se introducen varios litros de una solución en la cavidad abdominal, y las pequeñas moléculas de la sangre difunden a través de la membrana peritoneal hacia la solución, y la cavidad peritoneal se vacía posteriormente. En la hemodiálisis, la sangre del paciente se bombea a través de una máquina de riñón artificial. En el riñón artificial, la sangre está separada de la solución por una membrana de diálisis, que permite la difusión de pequeñas moléculas desde la sangre a la solución y, en consecuencia, se eliminan pequeñas moléculas de la sangre. Los pacientes candidatos a un trasplante renal se tratarán con diálisis hasta que aparezca un donante renal adecuado. Aunque la anemia también solía ser un importante problema por la producción disminuida de eritropoyetina en la ERCT, en la actualidad los pacientes en diálisis periódica reciben tratamiento con eritropoyetina humana recombinante.

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL RIÑÓN

Estructura y función están estrechamente relacionadas en el riñón. En consecuencia, son necesarias unas nociones de la anatomía macroscópica y de los rasgos histológicos del riñón para comprender sus funciones.

Anatomía macroscópica

Los riñones son órganos dobles que se sitúan en la pared abdominal posterior por detrás del peritoneo, a ambos lados de la columna vertebral. En los adultos, cada riñón pesa entre 115 y 170 g y sus dimensiones aproximadas son: 11 cm de longitud, 6 cm de anchura y 3 cm de grosor.

Los rasgos de la anatomía macroscópica del riñón humano se ilustran en la figura 32-1. La cara medial de cada riñón contiene una hendidura a través de la cual pasan la arteria y la vena renal, los nervios y la pelvis. Si se corta un riñón por la mitad se observan dos regiones: una región externa o **corteza**, y una región interna, la **médula**. La corteza y la médula se componen de **nefronas** (la unidad funcional del riñón), vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. La médula en el riñón humano se divide en áreas cónicas denominadas **pirámides renales**. La base de cada pirámide se origina en el límite corticomedular, y el ápex termina en una **papila** que reposa dentro de un **cáliz menor**. Los cálices menores recogen la orina de cada papila. Los numerosos cálices menores se expanden en dos o tres bolsas abiertas, los **cálices mayores**. Los cálices mayores terminan en la **pelvis**. La pelvis representa el extremo abierto y extendido del **uréter**, que lleva la orina de la pelvis renal a la vejiga urinaria. Las paredes de cálices, pelvis y uréter contienen músculo liso, que se contrae para propulsar la orina hacia la **vejiga urinaria**.

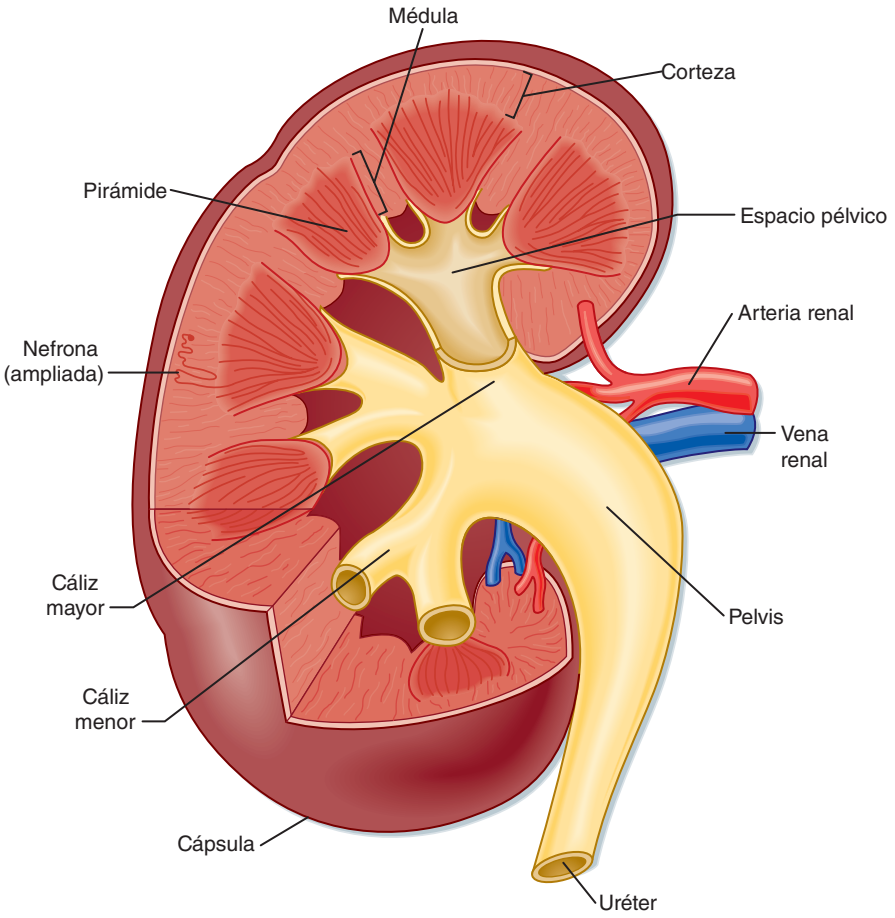
El flujo sanguíneo a los dos riñones es equivalente al 25% del gasto cardíaco (1,25 l/min) en los individuos en reposo. No obstante, los riñones representan menos del 0,5% del peso corporal total. Como se ilustra en la figura 32-1 (*izquierda*), las ramas de las **arterias renales** progresivamente forman la **arteria interlobar**, **arteria arcuata**, **arteria interlobular** y las **arteriolas aferentes**, que forman los **capilares glomerulares (glomérulo)**. Los capilares glomerulares se reúnen en la **arteriola eferente** que conduce a la formación de una segunda red de capilares, los **capilares peritubulares**, los cuales aportan la sangre a la nefrona. Los capilares del sistema venoso discurren paralelos a los vasos arteriales y, progresivamente, forman la **vena interlobular**, **vena arcuata**, **vena interlobular** y **vena renal** cuyo curso trascurre al lado del uréter.

Ultraestructura de la nefrona

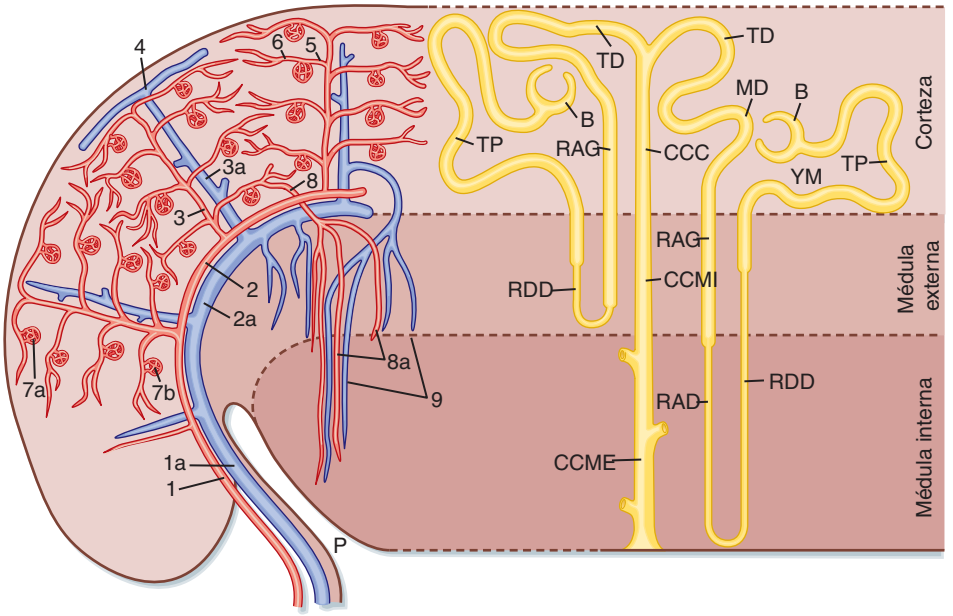
La unidad funcional del riñón es la nefrona. Cada riñón humano contiene aproximadamente 1,2 millones de nefronas, las cuales son tubos huecos formados por una única capa de células. La nefrona se compone de **corpúsculo renal**, **túbulo proximal**, **asa de Henle**, **túbulo distal** y **sistema de conductos colectores*** (figs. 32-3 y 32-4). El corpúsculo renal se compone de los capilares

* En realidad, la organización de la nefrona es mucho más compleja de como aquí se presenta. Sin embargo, por simplicidad y claridad en los siguientes capítulos, la nefrona se ha dividido en cinco segmentos. El conducto colector no es en realidad parte de la nefrona. No obstante, de nuevo por simplicidad, se considerará que el sistema de conductos colectores es parte de la nefrona.

http://booksmedicos.org



● **Figura 32-1.** Corte de un riñón humano que muestra su estructura interna. (Modificado de Marsh DJ. Fisiología Renal. New York, Raven, 1983.)



● **Figura 32-2.** **Izquierda**, Organización del sistema vascular del riñón humano. 1: arterias interlobares; 1a, venas interlobares; 2, arterias arcuatas; 2a, venas arcuatas; 3, arterias interlobulares; 3a, venas interlobulares; 4, vena estrellata; 5, arteriolas aferentes; 6, arteriolas eferentes; 7a, 7b, red capilar glomerular; 8, vasa recta descendente. **Derecha**, Organización de la nefrona humana. Una nefrona superficial se ilustra a la izquierda, y una nefrona yuxtamedular (YM) se ilustra a la derecha. El asa de Henle incluye la porción recta del túbulo proximal (TP), la rama descendente delgada (RDD), la rama ascendente delgada (RAD) y la rama ascendente gruesa (RAG). B: cápsula de Bowman; CCC: conducto colector cortical; TD: túbulo distal; CCMI: conducto colector medular interno; MD: mácula densa; CCME: conducto colector medular externo; P: pelvis. (Modificado de Kriz W, Bankir LA. Am J Physiol 254:F1, 1988 y Koushanpour E, Kriz W. Renal Physiology: Principles, structure and Function, 2.ª ed. New York, Springer-Verlag, 1986.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

glomerulares y la **cápsula de Bowman**. El túbulo proximal forma al inicio varias curvas a las que sucede un segmento recto que desciende hacia la médula. El siguiente segmento es el asa de Henle, que se compone de una parte recta a continuación del túbulo proximal, el asa descendente delgada (que termina en una horquilla), el asa ascendente delgada (sólo en las neuronas con largas asas de Henle), y el asa ascendente gruesa. Casi al terminar el asa ascendente gruesa, la nefrona pasa entre las arteriolas aferente y eferente de la misma nefrona. Este corto segmento del asa ascendente gruesa se denomina **mácula densa**. El túbulo distal comienza un poco más allá de la mácula densa y se extiende hasta un punto en la corteza en el que dos o más nefronas se unen para formar el **conducto colector cortical**. Este conducto penetra en la médula y se transforma en el **conducto colector medular externo** y, después, en el **conducto colector medular interno**.

Cada segmento está compuesto por células destinadas a realizar unas funciones de transporte específicas (v. fig. 32-3). Las células del túbulo proximal tienen una membrana apical intensamente amplificada (el lado urinario de la célula) denominada **borde en cepillo**, que está presente sólo en el túbulo proximal. La membrana basolateral (el lado sanguíneo de la célula) presenta muchas invaginaciones. Estas invaginaciones contienen principalmente mitocondrias. En contraste, las ramas descendente y ascendente delgadas del asa de Henle tienen superficies apicales y basolaterales pobremente desarrolladas y pocas mitocondrias. Las células del asa ascendente gruesa y del túbulo distal tienen abundantes mitocondrias y, en la membrana basolateral, extensos pliegues hacia el interior.

Los conductos colectores se componen de dos tipos de células: las células principales y las células intercaladas. Las **células principales** presentan una membrana basolateral moderadamente invaginada, y contienen pocas mitocondrias. Las células principales desempeñan un papel importante en la reabsorción del NaCl (v. capítulos 33 y 34) y en la secreción de K^+. Las **células intercaladas** desempeñan un papel importante en la regulación del equilibrio acidobásico, y presentan una alta densidad de mitocondrias. Una población de células intercaladas segrega H^+ (reabsorbe CO_3H^-) y otra población segrega CO_3H^- (v. capítulo 36). El segmento distal de la nefrona, el conducto colector medular interno, se compone de las células colectoras medulares internas. Las células del conducto colector medular interno tienen una superficie apical y basolateral pobremente desarrolladas y pocas mitocondrias.

Todas las células de la nefrona, excepto las células intercaladas, tienen en su membrana plasmática apical un único cilio primario no motor que protruye en el fluido tubular (v. fig. 32-4). El cilio primario es un mecanosensor (detecta cambios en el ritmo del líquido tubular) y quimiosensores (detectan o responden a la composición del líquido que los envuelve) e inician la vía de señalización dependiente del Ca^{++}, incluyendo aquellas que controlan la función de las células renales, proliferación, diferenciación y apoptosis (muerte celular programada).

A NIVEL CELULAR

La **policistina 1** (codificada por el gen *PKD1*) y la **policistina 2** (codificada por el gen *PKD2*) se expresan en la membrana del cilio primario y median la entrada de Ca^{++} en la célula. Se supone que PKD1 y PKD2 desempeñan un importante papel en la secreción de K^+ dependiente del flujo por las células principales del conducto colector. Como se describe en detalle en el capítulo 35, un flujo aumentado de líquido tubular en el conducto colector es un fuerte estímulo para la secreción de K^+. Un flujo aumentado inclina el cilio primario de las células principales, activando PKD1/PKD2 Ca^{++} conduciendo a un canal complejo que permite la entrada de Ca^{++} en la célula y aumentando la $[Ca^{++}]$ intracelular. El aumento en la $[Ca^{++}]$ activa los canales del K^+ en la membrana plasmática apical, que aumenta la secreción de K^+ desde la célula hacia el líquido tubular.

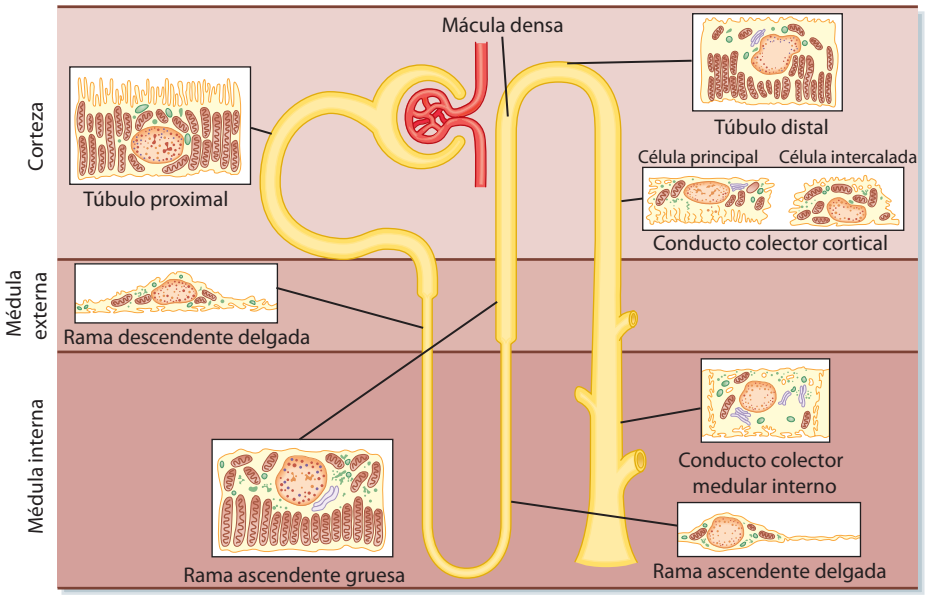
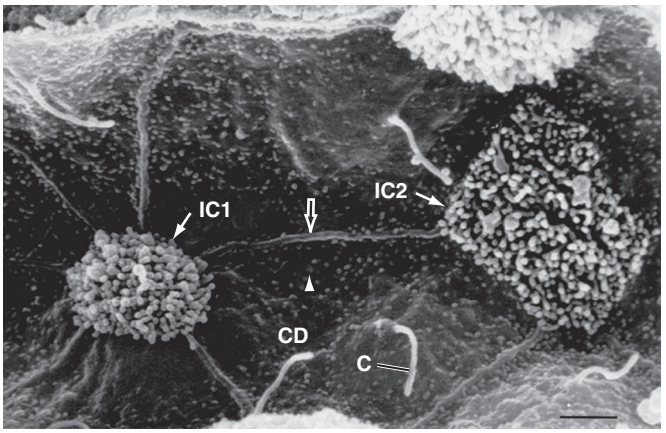


Figura 32-3. Diagrama de una nefrona que incluye la ultraestructura celular.

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

La **enfermedad renal poliquística** (PKD) es una enfermedad genética que se presenta en una de cada 800 personas. Aproximadamente de 4 a 6 millones de personas en todo el mundo padecen PKD (600.000 en Estados Unidos), que está causada principalmente por una mutación en PKD1 (85-90% de casos) y PKD2 (10-15% de casos). El fenotipo principal de la PKD es un aumento del tamaño renal por la presencia de cientos a miles de quistes renales que pueden llegar a ser tan grandes como de 20 cm de diámetro. Los quistes también pueden aparecer en el hígado u otros órganos. La PKD provoca fallo renal, generalmente en la quinta década de la vida, y representa el 10% de los pacientes con fallo renal en estadio terminal. Aunque no está claro cómo las mutaciones en PKD1 y PKD2 producen PKD, la formación renal de quistes puede ser el resultado de un defecto en la captación de Ca^{++} que produce una alteración en las vías señalizadoras dependientes del Ca^{++} incluyendo las que controlan la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células renales.



● Figura 32-4. Exploración mediante microscopia electrónica que ilustra el cilio primario (C) en la membrana plasmática apical de las células principales del conducto colector cortical. Obsérvese que las células intercaladas no tienen cilio. El cilio primario tiene aproximadamente de 2 a 30 µm de longitud, y un diámetro de 0,5 µm. CD: células principales del conducto colector con cortos microvillis (*punta de flecha*). La cumbre recta (*flecha abierta*) representa el límite de las células entre células principales; IC1 e IC2 son células intercaladas con numerosos largos microvillis en la membrana apical. (De Kriz W, Kaissling B: Structural organization of the mamalian kidney. En: Seldin DW, Giebisch G [eds]. The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 3.ª ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.)

La nefrona se puede subdividir en un tipo superficial y un tipo yuxtamedular (v. fig. 32-2). El corpúsculo renal de cada nefrona superficial se localiza en la región externa de la corteza. Su asa de Henle es corta, y sus arteriolas eferentes se ramifican en los capilares peritubulares que rodean los segmentos de su propia nefrona y de las adyacentes. Esta red capilar lleva oxígeno e importantes nutrientes a los segmentos de la nefrona en la corteza, aporta sustancias para la secreción por la nefrona (movimiento de una sustancia desde la sangre hacia el líquido tubular) y sirve como vía de retorno para la reabsorción de agua y solutos hacia la circulación sistémica. Unas pocas especies, incluyendo los seres humanos, también tienen neuronas superficiales muy cortas cuyas asa de Henle nunca entran en la médula.

El corpúsculo renal de cada **nefrona yuxtamedular** se localiza en la región de la corteza adyacente a la médula (v. fig. 32-2, *derecha*). Cuando se comparan con las nefronas superficiales, las nefronas yuxtamedulares se diferencian anatómicamente por dos aspectos importantes: el asa de Henle es más larga y se extiende profundamente hacia la médula, y la arteriola eferente no sólo forma una red de capilares peritubulares sino también una serie de asas vasculares denominadas **vasa recta**.

Como se muestra en la figura 32-2, los vasa recta descienden hacia la médula, donde forman una red de capilares alrededor de los conductos colectores y la rama ascendente del asa de Henle. La sangre regresa hacia la corteza en los vasa recta ascendentes. Aunque menos del 0,7% del flujo sanguíneo renal penetra en los vasa recta, estos vasos realizan importantes funciones en la médula renal incluyendo: *a*) el transporte de oxígeno y nutrientes importantes a los segmentos de la nefrona; *b*) el reparto de sustancias a la nefrona para su secreción; *c*) sirven como camino de retorno de agua y solutos reabsorbidos hacia el sistema circulatorio, y *d*) concentran y diluyen la orina (la concentración y dilución urinaria se expondrá con detalle en el capítulo 34).

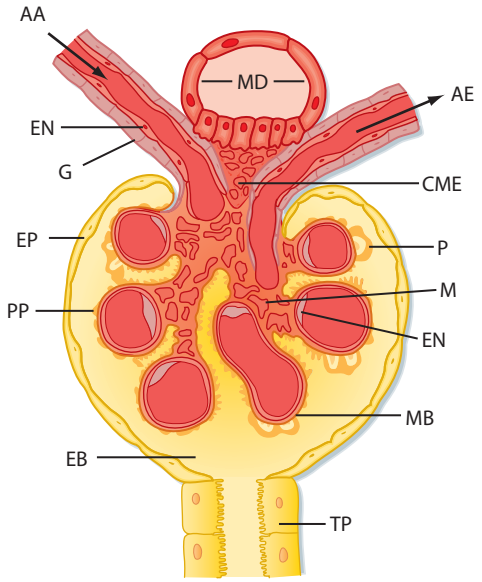
Ultraestructura del corpúsculo renal

El primer escalón en la formación de la orina comienza con el movimiento pasivo de un ultrafiltrado del plasma desde los capilares glomerulares (glomérulo) hacia el **espacio de Bowman**. El término ultrafiltración se refiere al movimiento pasivo de líquido esencialmente libre de proteínas desde los capilares glomerulares hasta el espacio de Bowman. Para comprender el proceso de ultrafiltración se debe conocer la anatomía del corpúsculo renal. El glomérulo consiste en una red de capilares que se originan en la arteria aferente y terminan en la arteria eferente (figs. 32-5 y 32-6). Durante el desarrollo embrionario, los capilares glomerulares presionan sobre la terminación cerrada del túbulo proximal formando la cápsula de Bowman del corpúsculo renal. Los capilares se recubren de células epiteliales denominadas podocitos, que forman la capa visceral de la cápsula de Bowman (figs. 32-7 a 32-9). Las células viscerales se dirigen hacia fuera en el polo vascular (donde las arteriolas aferentes y eferentes entran y salen de la cápsula de Bowman) para formar la capa parietal de la cápsula de Bowman. El espacio entre la capa visceral y la capa parietal es el espacio de Bowman que en el polo urinario (donde el túbulo proximal se une a la capsula de Bowman) del glomérulo se transforma en la luz del túbulo proximal.

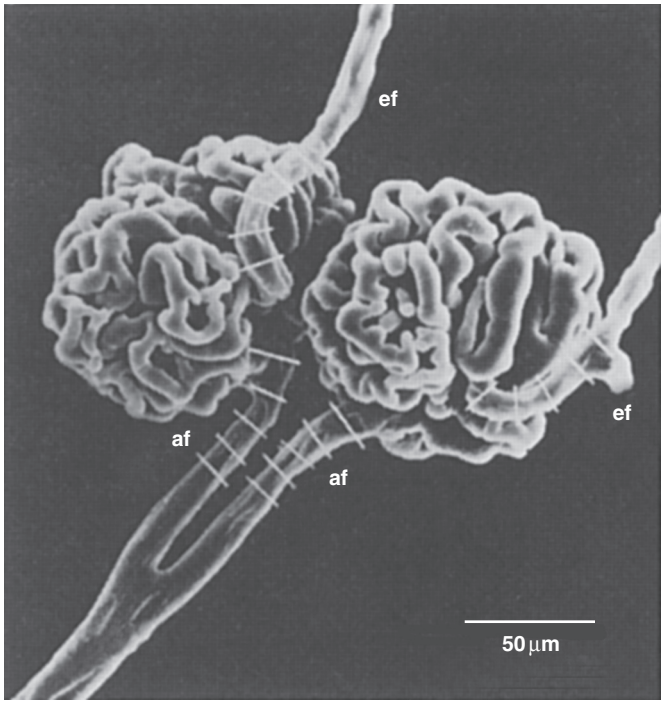
Las células endoteliales del capilar glomerular están cubiertas por una membrana basal que se halla rodeada de **podocitos** (figs. 32-5 y 32-7 a 32-9). El endotelio capilar, la membrana basal y los pies-procesos de los podocitos forman la llamada **barrera de filtración** (v. figs. 32-5 y 32-7 a 32-9). El endotelio está fenestrado (contiene poros de 700 Å, 1 Å = 10^{-10} m) y es libremente permeable al agua, a pequeños solutos (Na^+, urea, glucosa) y a muchas proteí-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

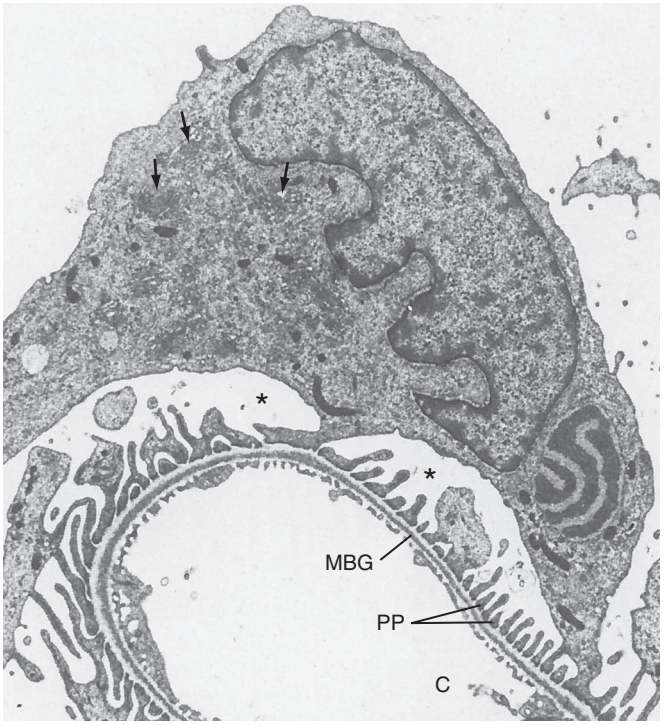
http://booksmedicos.org



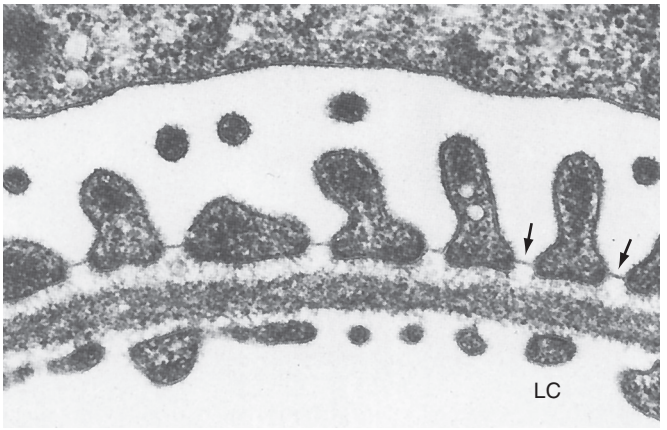
● **Figura 32-5.** Anatomía del corpúsculo renal y el aparato yuxtaglomerular. El aparato yuxtaglomerular se compone de la mácula densa (MD) de la rama ascendente gruesa, las células mesangiales extraglomerulares (CME) y las células granulares (G) productoras de renina y angiotensina-II de la arteriola aferente (AA). MB: membrana basal; EB: espacio de Bowman; AE: arteriola eferente; EN: célula endotelial; PP: pies de los podocitos; M: células mesangiales entre capilares; P: cuerpo celular del podocito (capa celular visceral); EP: epitelio parietal; TP: células del túbulo proximal. (Modificado de Kriz W, Kaissling B. En: Seldin DW, Giebisch G [eds]. The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2.ª ed. New York, Raven, 1992.)



● **Figura 32-6.** Exploración mediante microscopia electrónica de la arteriola interlobular, arteriola aferente (af), arteriola eferente (ef) y el glomérulo. Las barras blancas de las arteriolas aferente y eferente indican una anchura de entre 15 y 20 µm. (De Kimura K y cols. Am J Physiol 259:F936, 1990.)



A



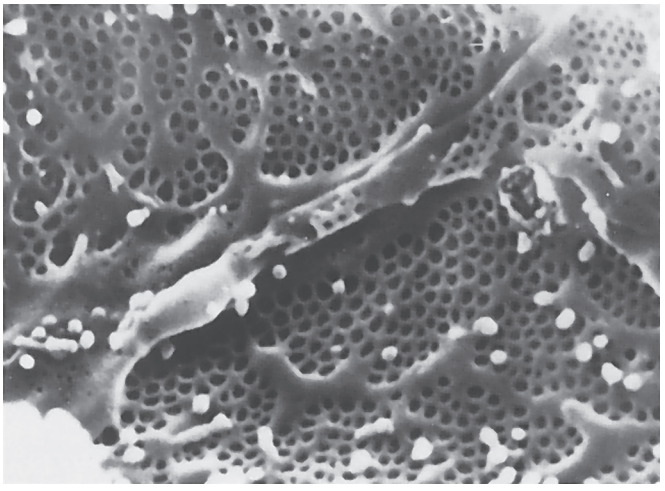
B

● **Figura 32-7.** **A**, Microscopia electrónica de un podocito que rodea a un capilar glomerular. El cuerpo celular del podocito contiene un gran núcleo con tres hendiduras. Los procesos celulares de los podocitos forman los procesos pediculados interdigitantes (PP). Las flechas en el citoplasma del podocito indican un aparato de Golgi bien diferenciado, y los asteriscos indican el espacio de Bowman. C: luz capilar; MBG: membrana basal glomerular. **B**, Microscopia electrónica de la barrera de filtración de un capilar glomerular. La barrera de filtración está compuesta de tres capas: el endotelio, la membrana basal y los procesos pediculados de los podocitos. Obsérvese el diafragma de las hendiduras de filtración que puentea el suelo de las hendiduras de filtración (*flechas*). LC: luz capilar. (De Kriz W, Kaissling B. En: Seldin DW, Giebisch G [eds]. The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2.ª ed. New York, Raven, 1992.)

http://booksmedicos.org

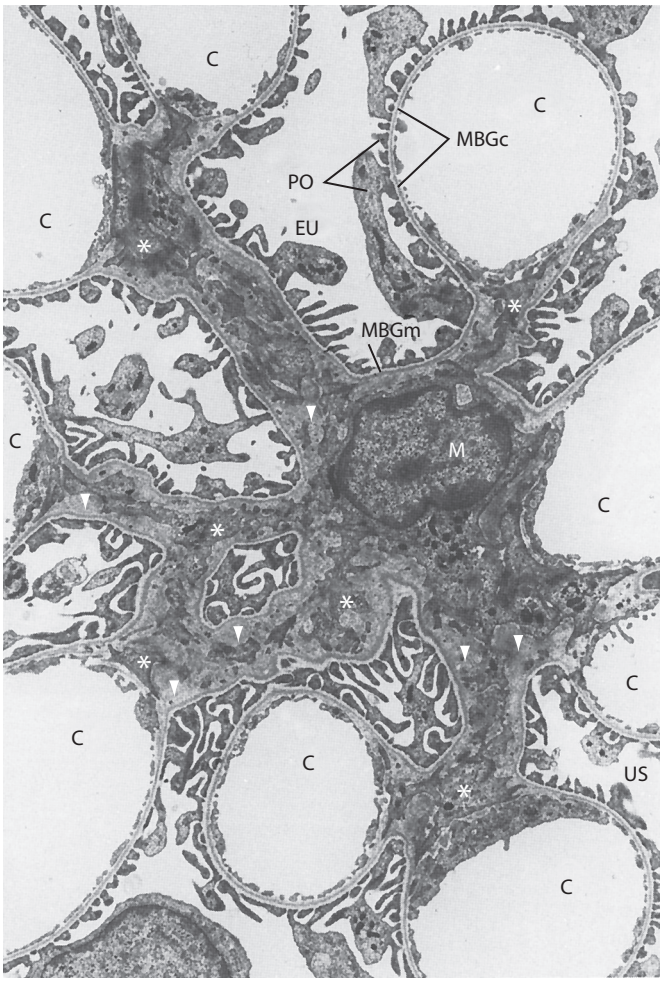


A



B

● **Figura 32-8.** **A**, Exploración mediante microscopia electrónica que muestra la superficie exterior de los capilares glomerulares. Ésta es la vista que se debe observar desde el espacio de Bowman. Los procesos de los podocitos (PP) van desde el cuerpo celular (CC) hasta los capilares, donde finalmente se dividen en los procesos pediculados. Las interdigitaciones de los procesos pediculados originan las hendiduras de filtración. **B**, Exploración mediante microscopia electrónica de la superficie interna (lado hemático) de un capilar glomerular. Ésta es la vista que se debe observar desde la luz del capilar. Las fenestraciones de las células endoteliales son tan pequeñas como de 700 Å. (De Kriz W, Kaissling B. En: Seldin DW, Giebisch G [eds]. The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2.ªed. New York, Raven, 1992.)

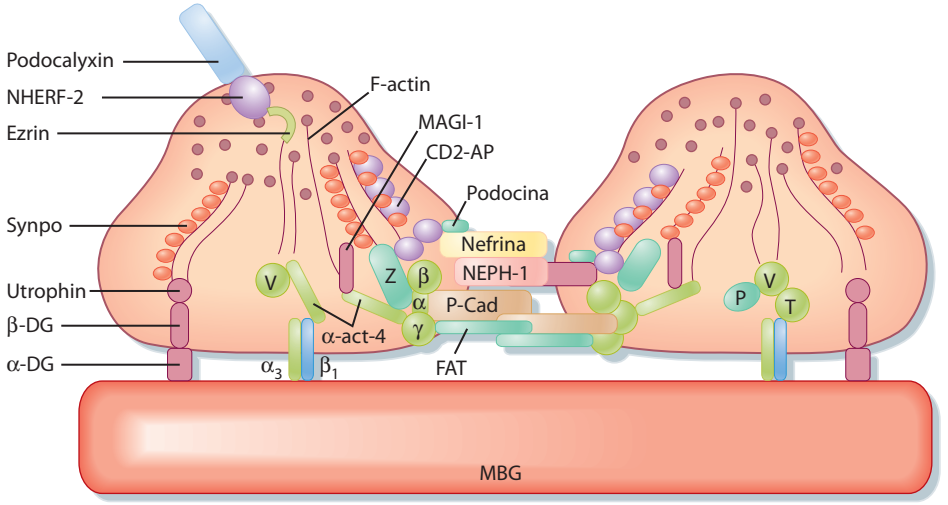


● **Figura 32-9.** Microscopia electrónica del mesangio. El área entre los capilares glomerulares contiene células mesangiales. C: capilar glomerular; MBGc: membrana basal glomerular capilar rodeada por los procesos pediculados de los podocitos (PO) y las células endoteliales; M: células mesangiales que originan numerosos procesos, algunas marcadas por una estrella; MBGm: membrana basal glomerular mesangial rodeada por los procesos pediculados de los podocitos y las células mesangiales; EU: espacio urinario. Obsérvese la extensa matriz extracelular rodeada por células mesangiales (triángulos) (× 4.100) (De Kriz W, Kaissling B. En: Seldin DW, Giebisch G [eds]. The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2.ª ed. New York, Raven, 1992.)

nas, pero no es permeable a hematíes, leucocitos o plaquetas. Debido a que las células endoteliales expresan glucoproteínas cargadas negativamente en su superficie, retrasan la filtración de grandes proteínas aniónicas hacia el espacio de Bowman. Además de su papel como barrera de filtración, las células endoteliales sintetizan una variedad de sustancias vasoactivas (óxido nítrico [NO], un vasodilatador, y endotelina [ET-1], un vasoconstrictor) que son importantes en el control del flujo plasmático renal (RPF).

La membrana basal es una matriz porosa de proteínas con carga negativa, incluyendo colágeno de tipo IV, laminina, los proteoglucanos agrin y perlecan, y fibronectina, y constituye una importante barrera a las pro-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 32-10. Anatomía de los procesos pediculados de los podocitos. Esta figura ilustra las proteínas que conforman el diafragma de hendidura entre dos procesos pediculados adyacentes. La nefrina y la NEPH-1 son proteínas que se extienden desde la membrana, que presentan largos dominios extracelulares que interactúan. La podocina también es una proteína que se extiende desde la membrana, y organiza la nefrina y la NEPH-1 en microterritorios específicos en la membrana plasmática, lo que es importante a efectos de la señalización que determinan la integridad estructural de los procesos pediculados de los podocitos. Muchas de las proteínas que componen el diafragma de hendidura interaccionan con proteínas adaptadoras del interior de la célula, incluyendo CD2-AP. Las proteínas de adaptación se unen a filamentos de actina (F-actin) del citoesqueleto, que, en suma, se unen directa o indirectamente a proteínas como α3β1 y MAGI-1, que interactúan con proteínas que se expresan en la membrana basal glomerular (MBG). α-act-4: α-actina 4; α3β1: α3β1 integrina; α-DG: α-dystroglycan; CD2-AP: una proteína adaptadora que une nefrina y podocina a las proteínas intracelulares; FAT: una protocadherina que organiza la polimerización de actina; MAGI-1: una proteína guanilato cinasa asociada a la membrana; NHERF-2: el factor 2 regulador del intercambio Na^+-H^+; P: paxillin; P-Cad: P-cadherina; Synpo: sinaptopodina; T: talina; V: vinculina; Z: zona occludens. (Adaptado de Mundel P, Shankland SJ: J Am Soc Nephrol 13:3005, 2002.)

teínas del plasma. La membrana basal presenta una función principal como filtro selectivo de carga en el cual la capacidad de las proteínas para atravesar el filtro se basa en la carga*.

Los podocitos, que son endocíticos, poseen unas largas estructuras semejantes a digitaciones que rodean completamente la superficie externa de los capilares (v. fig. 32-8). Las interdigitaciones de los podocitos cubren la membrana basal y están separadas por unos aparentes hiatos denominados **hendiduras de filtración**. Estas hendiduras de filtración contienen un delgado diafragma con poros de 40 × 140 Å. Los **diafragmas de las hendiduras de filtración**, que parecen una estructura continua cuando se observan con el microscopio electrónico, están compuestos de numerosas proteínas, que incluyen **nefrina (NPHS1), NEPH-1, podocina (NPHS2), α-actina 4 (ACTN4) y CD2-AP** (figs. 32-10 y 32-11). La hendiduras de filtración, cuya función principal es la de un filtro selectivo por tamaño, impide que las proteínas y las macromoléculas atraviesen la membrana basal hacia el espacio de Bowman.

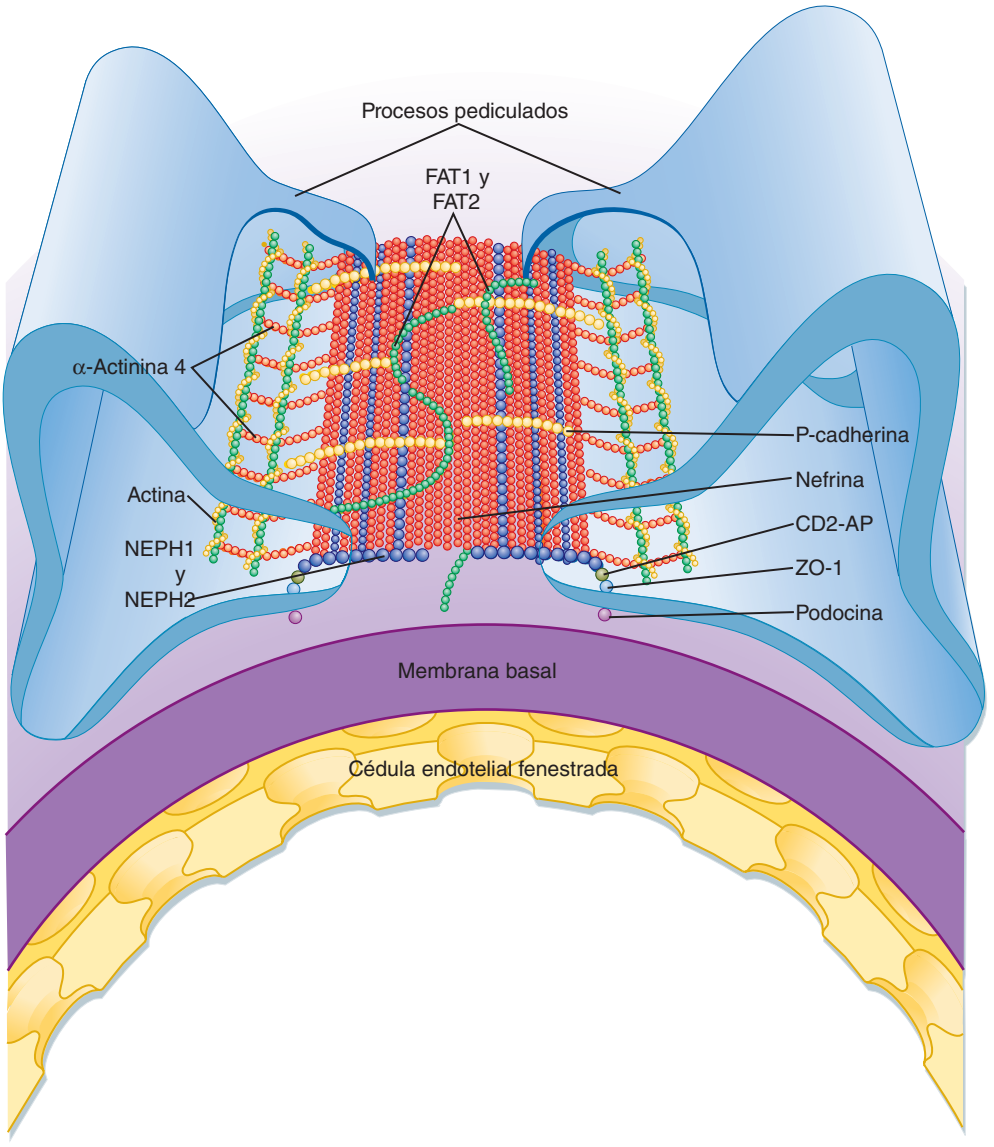
Otro componente importante del corpúsculo renal es el **mesangio**, que está compuesto por **células mesangiales** y **matriz mesangial** (v. fig. 32-9). Las células mesangiales, que comparten muchas de las propiedades de las células del músculo liso, rodean los capilares glo-

* Debido a que la membrana basal y los diafragmas de filtración contienen glucoproteínas cargadas negativamente, algunas proteínas del plasma se mantienen fuera (no se filtran al espacio de Bowman) por el tamaño y la carga. Para las moléculas con un radio molecular efectivo de entre 20 y 42 Å, las moléculas catiónicas se filtran con mayor rapidez que las moléculas aniónicas.

APLICACIÓN CLÍNICA

El **síndrome nefrótico** se produce por diversas alteraciones, y se caracteriza por una permeabilidad aumentada de los capilares glomerulares a las proteínas y por la pérdida de la estructura normal de los podocitos, incluyendo el borramiento (adelgazamiento) de los pedicelos. La permeabilidad aumentada a las proteínas condiciona un aumento de la excreción urinaria de éstas (**proteinuria**). Por ello, la aparición de proteínas en la orina puede indicar una enfermedad renal. A menudo, en los individuos con este síndrome se desarrolla hipoalbuminemia como resultado de la proteinuria. Además, se observa habitualmente un edema generalizado en los individuos con síndrome nefrótico. La causa de la proteinuria y de la enfermedad renal puede ser una mutación en los numerosos genes que codifican las proteínas del diafragma de la hendidura (v. fig. 32-10 y 32-11) incluyendo **nefrina**, **NEPH-1**, **podocina**, **CD2-AP** y **α-actina 4**, o la desaparición de estos genes en ratas. Por ejemplo, mutaciones en el gen de la nefrina (NPHS1) originan un diafragma de hendidura anormal o ausente, lo cual causa una proteinuria masiva y fallo renal (síndrome nefrótico congénito). Además, mutaciones en el gen de la podocina (NPHS2) producen un síndrome nefrótico resistente a los esteroides autonómico recesivo. Estas mutaciones se producen de forma natural, y los estudios en ratones carentes de genes demuestran que nefrina, NEPH-1, podocina, CD2-AP y α-actina 4 desempeñan un papel fundamental en la estructura y función de los podocitos.

http://booksmedicos.org



● **Figura 32-11.** Revisión de las principales proteínas que forman el diafragma de hendidura. Nefrinas (*rojo*) de procesos pediculados opuestos interdigitales en el centro del diagrama. En la hendidura, la nefrina interactúa con NEPH1 y NEPH2 (*azul*), FAT1 y FAT2 (*verde*) y P-cadherina. Los dominios intracelulares de nefrina, NEPH1 y NEPH2 interactúan con la podocina y CD2-AP, las cuales conectan este diafragma de hendidura con ZO-1, α-actinina 4 y actina. (Modificado de Tryggvason K y cols. N Engl J Med 354:1387, 2006.)

APLICACIÓN CLÍNICA

El **síndrome de Alport** se caracteriza por hematuria (sangre en la orina) y glomerulonefritis progresiva (inflamación de los capilares glomerulares), y representa del 1 al 2% de todas las causas de ERCT. El síndrome de Alport se produce por un defecto en el colágeno de tipo IV (codificado por el gen *COL4A5*), el componente principal de la membrana basal glomerular. Aproximadamente en el 85% de los pacientes con síndrome de Alport, la enfermedad está unida al cromosoma X con una mutación del gen *COL4A5*. El restante 15% de pacientes también presentan mutaciones en los genes del colágeno de tipo IV; se han identificado seis mutaciones, pero su modo de herencia es autosómico recesivo. En el síndrome de Alport la membrana basal glomerular se hace irregular en grosor, y fracasa como eficaz barrera de filtración de las células sanguíneas y las proteínas.

merulares, dan soporte estructural a los capilares glomerulares, segregan la matriz celular, muestran actividad fagocítica eliminando macromoléculas del mesangio, y segregan prostaglandinas y citocinas proinflamatorias. Basándose en su capacidad de contracción y su localización adyacente a los capilares, las células mesangiales pueden influir en el GFR al regular el flujo sanguíneo a través de los capilares glomerulares o alterar el área de la superficie capilar. Las células mesangiales localizadas fuera del glomérulo (entre las arteriolas aferente y eferente) se denominan **células mesangiales extraglomerulares**.

Ultraestructura del aparato yuxtaglomerular

El **aparato yuxtaglomerular** es un componente del importante mecanismo de retroalimentación que se describirá posteriormente en este capítulo, el mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular. Las estructuras que componen el aparato yuxtaglomerular son las siguientes (v. fig. 32-5):

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las células mesangiales están implicadas en el desarrollo de la **enfermedad glomerular mediada por inmunocomplejos**. Puesto que la membrana basal glomerular no rodea completamente todos los capilares glomerulares (v. fig. 32-9), algunos complejos inmunitarios pueden entrar en el área mesangial sin atravesar la membrana basal glomerular. La acumulación de inmunocomplejos induce la infiltración de células antiinflamatorias en el mesangio, y promueve la producción de citocinas proinflamatorias y autocoides por las células en el mesangio. Estas citocinas y autocoides aumentan la respuesta inflamatoria, lo cual puede originar cicatrices en las células y eventualmente obliterar el glomérulo.

1. La **mácula densa** del asa ascendente gruesa.
2. Las células mesangiales extraglomerulares.
3. Las **células granulares** productoras de renina y angiotensina-II de la arteriola aferente.

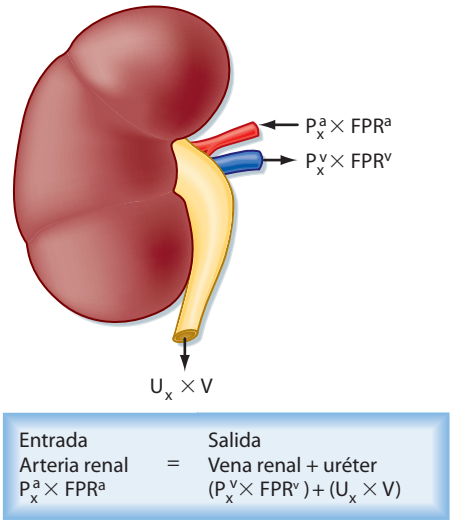
Las células de la mácula densa representan una región morfológicamente distinta del asa ascendente gruesa. Esta región pasa entre el ángulo formado por las arteriolas aferente y eferente de la misma nefrona. Las células de la mácula densa contactan con las células mesangiales extraglomerulares y con las células granulares de las arteriolas aferentes. Las células glomerulares de las arteriolas aferentes derivan de las células metanéfricas mesenquimales. Estas células contienen miofilamentos de músculo liso y, lo que es muy importante, fabrican, almacenan y segregan **renina**. La renina está implicada en la formación de la **angiotensina-II** y, finalmente, en la secreción de **aldosterona** (v. capítulo 34). El aparato yuxtaglomerular es un componente del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular que está implicado en la autorregulación de FPR y de GFR.

Inervación renal

Los nervios renales regulan FPR, GFR y la reabsorción de agua y sal por la nefrona. Los nervios proporcionan al riñón fibras nerviosas simpáticas que proceden del plexo celíaco. No hay inervación parasimpática. Las fibras adrenérgicas que inervan el riñón liberan noradrenalina y dopamina. Las fibras adrenérgicas discurren adyacentes a las células del músculo liso de las ramas mayores de la arteria renal (arterias interlobar, arcuata e interlobular) y las arteriolas aferentes y eferentes. Además, los nervios simpáticos inervan las células granulares productoras de renina de la arteriola aferente. La secreción de renina se estimula por el aumento de la actividad simpática. Las fibras nerviosas también inervan el túbulo proximal, el asa de Henle, el túbulo distal y el conducto colector; la activación de estos nervios aumenta la reabsorción de Na^+ por estos segmentos de la nefrona.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

Las acciones coordinadas de los diferentes segmentos de la nefrona determina la cantidad de una sustancia que aparecerá en la orina. Se realizan tres procesos principales: *a*) filtración glomerular; *b*) reabsorción de sustancias desde el líquido tubular hacia la sangre, y *c*) (en algunos casos) secreción de sustancias desde la sangre al líquido tubular. El primer escalón en la formación de la orina por el riñón es la producción de un ultrafiltrado del plasma a través del glomérulo. El proceso de filtración y regulación de GFR y FPR se expondrá más adelante en este capítulo. El concepto de aclaramiento renal, que es en teoría la base de la medición de GFR y FPR, se presenta en la siguiente sección. La reabsorción y la secreción se explicarán en los capítulos siguientes.



● **Figura 32-12.** Relación del equilibrio de masas para el riñón. Véase el texto para la definición de los símbolos.

Aclaramiento renal

El concepto de **aclaramiento** renal se basa en el principio de Fick (equilibrio de las masas o conservación de las masas). La figura 32-12 ilustra los diferentes factores necesarios para describir la relación del equilibrio de masas en el riñón. La arteria renal es la única vía de entrada al riñón, mientras que la vena renal y el uréter constituyen las dos vías de salida. La siguiente ecuación define la relación del equilibrio de masas:

● **Ecuación 32-1**

$$P_x^a \times FPR^a = (P_x^v \times FPR^v) + (U_x \times \dot{V})$$

donde:

P_x^a y P_x^v son la concentración de la sustancia x en el plasma de la arteria renal y la vena renal, respectivamente,
FPR^a y FPR^v son el ritmo del **flujo plasmático renal** en la arteria y la vena, respectivamente,
U_x es la concentración de la sustancia x en la orina,
$\dot{V}$ es el ritmo del flujo urinario.

La relación permite cuantificar la cantidad de sustancia x excretada en la orina frente a la cantidad que vuelve a la circulación sistémica en el flujo sanguíneo venoso. Por ello, para cualquier sustancia que ni se sintetiza ni se metaboliza, la cantidad que entra al riñón es igual a la cantidad que sale del riñón en la orina más la cantidad que sale del riñón por la sangre venosa renal.

http://booksmedicos.org

El principio del aclaramiento renal llama la atención sobre la función excretora del riñón; sólo considera el ritmo al cual una sustancia se excreta en la orina, pero no el ritmo de retorno hacia la circulación sistémica por la vena renal. Por ello, en términos de equilibrio de masas (ecuación 32-1), el ritmo de excreción de orina de la sustancia x ($U_x \times V$) es proporcional a la concentración plasmática de la sustancia x (P^a_x):

● Ecuación 32-2

$$P^a_x \propto U_x \times \dot{V}$$

Para igualar el ritmo de excreción urinaria de la sustancia x a su concentración en el plasma arterial, es necesario determinar el ritmo al cual se elimina del plasma por los riñones. El ritmo de eliminación es el aclaramiento (C_x).

● Ecuación 32-3

$$P^a_x \times C_x = U_x \times \dot{V}$$

Si la ecuación 32-2 se ajusta y se asume que la concentración de la sustancia x en el plasma de la arteria renal es idéntica a la concentración de una muestra de plasma de cualquier vaso sanguíneo periférico, se obtiene la siguiente relación:

● Ecuación 32-4

$$C_x = \frac{U_x \times \dot{V}}{P^a_x}$$

El aclaramiento se expresa como volumen/tiempo, y representa el volumen de plasma que ha sido eliminado de una sustancia y que se excreta en la orina por unidad de tiempo. Este último punto se ilustra mejor considerando el siguiente ejemplo. Si una sustancia aparece en la orina con una concentración de 100 mg/ml y el ritmo de flujo urinario es de 1 ml/min, el ritmo de excreción de esta sustancia se calcula como se expresa a continuación:

● Ecuación 32-5

$$\text{Ritmo de excreción} = U_x \times \dot{V} = 100 \text{ mg/ml} \times 1 \text{ ml/min} = 100 \text{ mg/min}$$

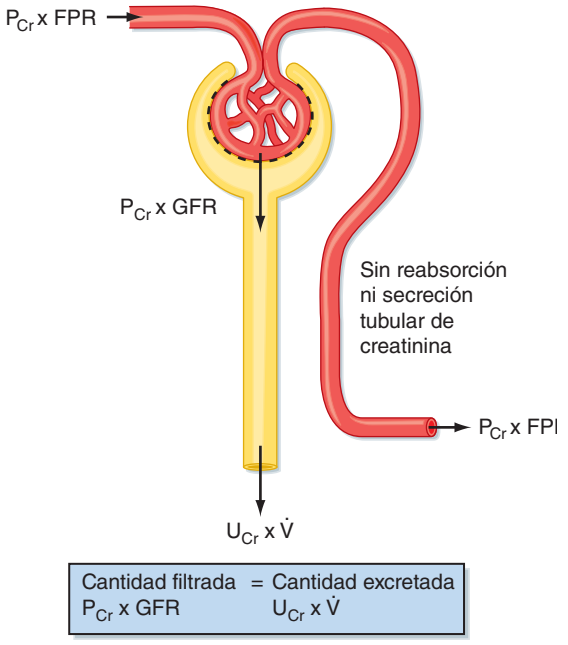
Si esta sustancia presenta una concentración en plasma de 1 mg/ml, su aclaramiento de acuerdo con la ecuación 32-4 será:

● Ecuación 32-6

$$C_x = \frac{U_x \times \dot{V}}{P^a_x} = \frac{100 \text{ mg/min}}{1 \text{ mg/ml}} = 100 \text{ ml/min}$$

En otras palabras, 100 ml de plasma se «limpiarán» completamente de la sustancia x cada minuto. La definición de aclaramiento como el volumen de plasma del que se elimina toda la sustancia y que se excreta en la orina es algo confusa, ya que no es un volumen real de plasma sino más bien un volumen imaginario*. El concepto de aclaramiento es importante, ya que puede utilizarse para medir GFR y FPR y determinar si una sustancia es reabsorbida o segregada a lo largo de la nefrona.

* Para la mayoría de las sustancias del plasma aclaradas por los riñones, sólo una pequeña proporción es removida y excretada en un único paso a través del riñón.



● Figura 32-13. Manipulación renal de la creatinina. La creatinina se filtra libremente a través del glomérulo, y como primera aproximación, no se reabsorbe, segrega ni metaboliza en la nefrona. Obsérvese que no toda la creatinina que entra en el riñón por la arteria renal se filtra en el glomérulo (habitualmente, se filtra entre el 15 y el 20% de la creatinina plasmática). La porción que no se filtra retorna a la circulación sistémica por las venas renales. P_{Cr}: concentración de creatinina en plasma; FPR: flujo plasmático renal; U_{Cr}: concentración urinaria de creatinina; V: volumen urinario.

Relación de filtración glomerular

La GFR es igual a la suma de las relaciones de filtración de todas las neuronas funcionantes. Por ello, es un indicador de la función renal. Una disminución de la GFR generalmente significa que la enfermedad renal está progresando, mientras que el incremento, en general, sugiere recuperación. Así, conocer la GFR de un paciente es esencial para evaluar la gravedad y la evolución de su enfermedad renal.

La creatinina es el producto del metabolismo de la creatina del músculo esquelético, y puede utilizarse para la determinación de la GFR**. La creatinina se filtra libremente desde el glomérulo al espacio de Bowman, y como primera aproximación, no se reabsorbe, segrega ni metaboliza por las células de la nefrona. Por ello, la cantidad de creatinina excretada en la orina por minuto es igual a la cantidad de creatinina filtrada en el glomérulo por minuto (fig. 32-13):

● Ecuación 32-7

$$\text{Cantidad filtrada} = \text{cantidad excretada}$$
$$GFR \times P_{Cr} = U_{Cr} \times \dot{V}$$

donde:

P_{Cr} = concentración de creatinina en plasma
U_{Cr}= concentración de creatinina en orina
$\dot{V}$ = flujo de orina

** En condiciones experimentales, la GFR se mide normalmente con inulina, una molécula de polifructosa (MW = 5.000), Sin embargo, la inulina no se produce en el organismo y debe ser infundida. Por ello, no se utiliza en la mayoría de situaciones clínicas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

En la práctica clínica se utiliza **creatinina** para determinar la GFR. Se sintetiza a un ritmo relativamente constante, y la cantidad producida es proporcional a la masa muscular. Sin embargo, la creatinina no es una sustancia perfecta para medir la GFR porque se segrega en una pequeña cantidad por el sistema secretor de cationes orgánicos en el túbulo proximal (v. capítulo 33). El error que se introduce por este componente secretor es, aproximadamente, del 10%. Por ello, la cantidad de creatinina excretada en la orina supera en un 10% a la cantidad que se espera por filtración. Sin embargo, el método utilizado para medir la concentración plasmática de creatinina (P_{Cr}) sobrestima el valor real en un 10%. Por ello, los dos errores se contrarrestan y, en la mayoría de circunstancias clínicas, el aclaramiento de creatinina da una medida razonablemente segura de GFR.

APLICACIÓN CLÍNICA

Un descenso en la GFR puede ser el primer y único signo de enfermedad renal. Así, es importante determinar la GFR cuando se sospecha enfermedad renal. Una reducción del 50% de las neuronas funcionantes reduce la GFR solamente alrededor del 25%. No se produce una reducción en el 50% de la GFR porque el resto de las neuronas compensan. Como la medición de GFR es molesta, la función renal se evalúa, habitualmente en la clínica, por la medición de P_{Cr}, que se relaciona de forma inversa con GFR (fig. 32-14). Sin embargo, como muestra la figura 32-14, la GFR debe reducirse de forma importante antes de que se pueda detectar un aumento en la P_{Cr} en una situación clínica. Por ejemplo, una reducción en la GFR de 120 a 100 ml/min va acompañada de un incremento de la P_{Cr} de 1,0 a 1,2 mg/dl. No parece un cambio significativamente importante en la P_{Cr}, pero la GFR en realidad descendió casi el 20%.

Si la ecuación 32-7 se resuelve para GFR:

● Ecuación 32-8

$$GFR = \frac{U_{Cr} \times \dot{V}}{P_{Cr}}$$

Esta ecuación tiene la misma forma que la del aclaramiento (Ecuación 32-4). Por ello, el aclaramiento de creatinina proporciona el modo de determinar la GFR. El aclaramiento se expresa en unidades de volumen/tiempo, y representa el volumen de plasma del que se ha eliminado una sustancia y se ha excretado en la orina en la unidad de tiempo.

La creatinina no es la única sustancia que se puede utilizar para la determinación de la GFR. Cualquier sustancia que reúna los siguientes criterios puede servir como un marcador adecuado para medir la GFR. La sustancia debe:

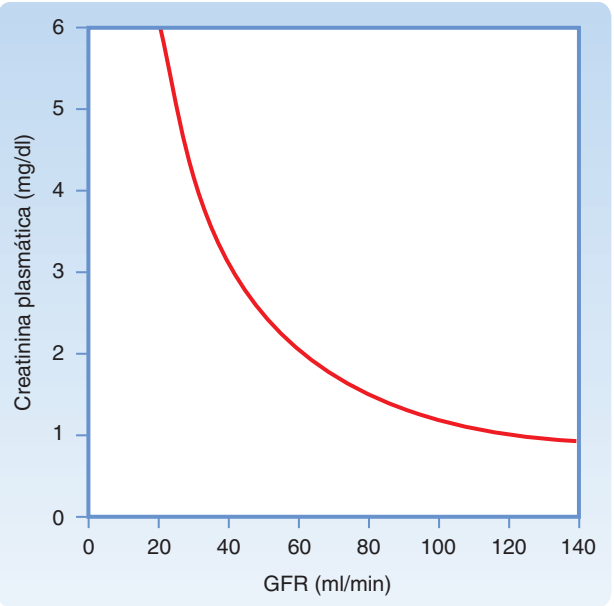
1. Filtrarse con libertad a través del glomérulo hacia el espacio de Bowman.
2. No ser reabsorbida ni secretada por la nefrona.
3. No ser metabolizada ni sintetizada por el riñón.
4. No alterar la GFR.

No toda la creatinina (u otras sustancias utilizadas para medir la GFR) que entra en el riñón en la arteria renal se filtra en el glomérulo. Por otra parte, no todo el plasma que penetra en el riñón se filtra. Aunque casi todo el plasma que entra al riñón por la arteria renal pasa a través del glomérulo, aproximadamente el 10% no lo hace. La parte del plasma filtrado se denomina **fracción de filtración** y se determina como:

● Ecuación 32-9

$$\text{Fracción de filtración} = \frac{GFR}{FPR}$$

En condiciones normales, la fracción de filtración media es de 0,15 a 0,20, lo que significa que, en realidad, sólo del 15 al 20% del plasma que penetra en el glomérulo es filtrado. El 80 al 85% restante continúa a través de los capilares glomerulares hacia la arteriola eferente y los capilares peritubulares. Finalmente, retorna a la circulación sistémica por la vena renal.

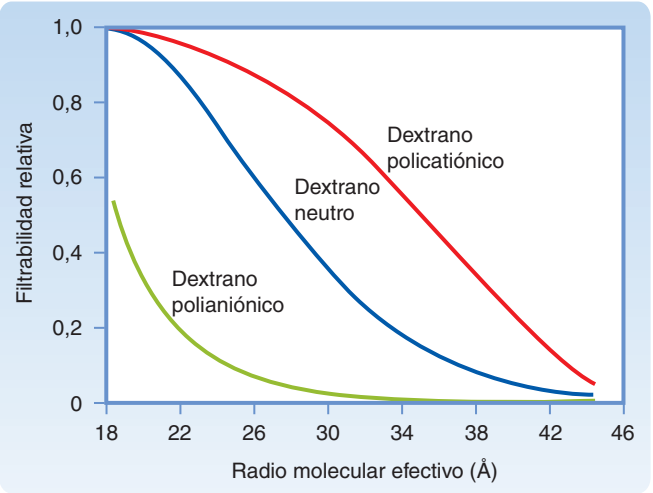


● Figura 32-14. Relación entre GFR y la [creatinina] en plasma (P_{Cr}). La cantidad de creatinina filtrada es igual a la cantidad de creatinina excretada; por ello, $GFR \times P_{Cr} = U_{Cr} \times V$. Puesto que la producción de creatinina es constante, la excreción debe ser constante para mantener el equilibrio. Por ello, si GFR desciende de 120 a 60 ml por min, P_{Cr} debe incrementarse de 1 a 2 mg/dl para mantener la filtración de creatinina y su excreción igual a su ritmo de producción.

FILTRACIÓN GLOMERULAR

El primer escalón en la formación de la orina es la ultrafiltración del plasma por el glomérulo. En los adultos sanos, la GFR varía entre 90 y 140 ml/min en los hombres, y entre 80 y 125 ml/min en las mujeres. Por ello, en 24 horas se filtran por el glomérulo unos 180 l de plasma. El ultrafiltrado del plasma carece de elementos celulares (hematíes, leucocitos y plaquetas) y esencialmente está libre de pro-

http://booksmedicos.org



● Figura 32-15. Influencia del tamaño y la carga eléctrica de los dextranos en su filtrabilidad. Un valor de 1 indica que es libremente filtrado, mientras que un valor de 0 indica que no es filtrable. La filtrabilidad de los dextranos con tamaño de 20 a 42 Å depende de su carga. Los dextranos con un tamaño superior a 42 Å no se filtran, con independencia de su carga, y los dextranos policatiónicos y los dextranos neutros de menos de 20 Å se filtran libremente. Las principales proteínas plasmáticas son la albúmina y las inmunoglobulinas. Debido a que el radio molecular efectivo de la IgG (53 Å) y la IgM (> 100 Å) son mayores de 42 Å, no son filtrables. Aunque el radio molecular efectivo de la albúmina es de 35 Å, es una proteína polianiónica, por lo que no atraviesa la barrera de filtración en un grado significativo.

teínas. La concentración de sales y moléculas orgánicas, como glucosa y aminoácidos, es similar en el plasma y en el ultrafiltrado. Las fuerzas de Starling dirigen el ultrafiltrado a través de los capilares glomerulares, y los cambios en estas fuerzas alteran la GFR. GFR y FPR habitualmente se mantienen en un estrecho intervalo por un fenómeno denominado autorregulación. Las siguientes secciones de este capítulo revisan la composición del filtrado glomerular, la dinámica de su formación y las relaciones entre FPR y GFR. Además, se exponen los factores que contribuyen a la autorregulación y la regulación de GFR y FPR.

Determinantes de la composición del ultrafiltrado

La barrera de filtración glomerular determina la composición del ultrafiltrado del plasma. Se limita la filtración de moléculas basándose en el tamaño y la carga eléctrica (fig. 32-15). En general, las moléculas neutras con un radio inferior a 20 Å se filtran libremente, las moléculas mayores de 42 Å no se filtran, y moléculas entre 20 y 42 Å se filtran en grados variables. Por ejemplo, la albúmina sérica, una proteína aniónica con un radio molecular efectivo de 35,5 Å, se filtra muy poco. Debido a que la albúmina filtrada se reabsorbe ávidamente en el túbulo proximal, casi no existe albúmina en la orina.

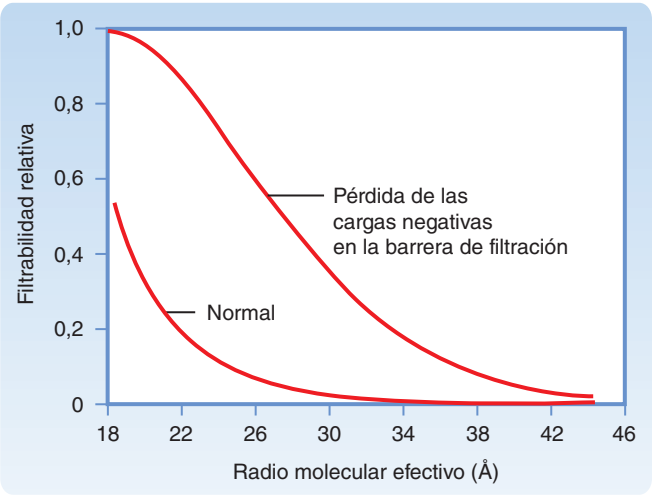
La figura 32-15 muestra cómo los cambios eléctricos afectan a la filtración de macromoléculas (p. ej., dextranos) por el glomérulo. Los dextranos son una familia de polisacáridos exógenos fabricados con varios pesos moleculares. Pueden ser eléctricamente neutros o tener carga negativa (polianiones) o carga positiva (policationes). A medida que aumenta el tamaño (p. ej., el radio molecular efectivo) de una molécula de dextrano, la relación de su filtración va disminuyendo. Para un radio molecular concreto, las moléculas aniónicas se filtran más rápidamente que las moléculas aniónicas. La reducida relación de filtración para las moléculas aniónicas se explica por la presencia de glucoproteínas cargadas negativamente en la superficie de todos los componentes de la barrera de filtración glomerular. Estas glucoproteínas cargadas repelen las moléculas de carga similar. Como la mayoría de las proteínas del plasma están cargadas negativamente, la carga negativa de la barrera de filtración restringe la filtración de las proteínas que tienen un radio molecular de entre 20 y 42 Å o mayor.

Dinámica de la ultrafiltración

Las fuerzas responsables de la filtración glomerular del plasma son las mismas que actúan en todos los lechos capilares. La ultrafiltración se produce por las fuerzas de Starling (presiones hidrostática y oncótica) que mueven los lí-

APLICACIÓN CLÍNICA

La importancia de la carga negativa en la barrera de filtración restringiendo la filtración de proteínas del plasma se muestra en la figura 32-16. La eliminación de las cargas negativas de la barrera de filtración causa que las proteínas sean filtradas solamente por su radio molecular efectivo. Por ello, con cualquier radio molecular de entre 20 y 42 Å aproximadamente la filtración de proteínas polianiónicas excederá a la filtración en un estado normal (en el cual la barrera de filtración tiene cargas aniónicas). En diversas enfermedades glomerulares, las cargas negativas de la barrera de filtración se reducen por la lesión inmunológica y la inflamación. Como consecuencia, la filtración de proteínas aumenta y las proteínas aparecen en la orina (**proteinuria**).



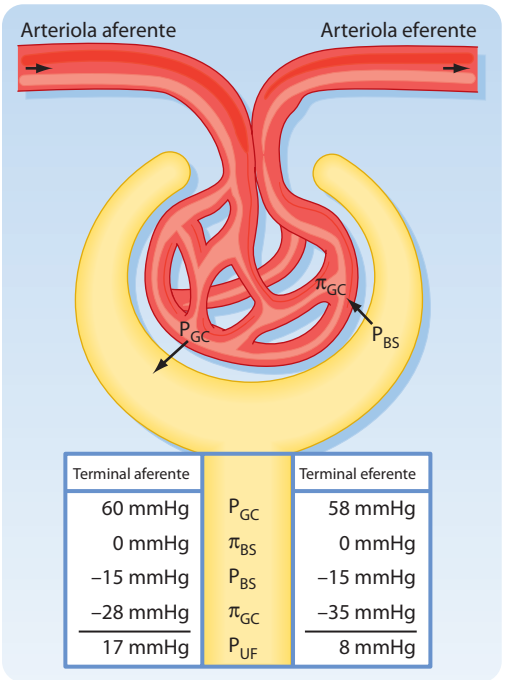
● Figura 32-16. La reducción de las cargas negativas en la pared glomerular resulta en la filtración de proteínas según su tamaño, exclusivamente. En esta situación, la filtrabilidad relativa de las proteínas depende sólo del radio molecular. Por ello, la excreción de las proteínas polianiónicas (20 a 42 Å) en la orina aumenta, ya que se filtran más proteínas de este tamaño.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

quidos desde la luz capilar a través de la barrera de filtración hacia el espacio de Bowman (fig. 32-17). La presión hidrostática en el capilar glomerular (P_{GC}) promueve el movimiento de líquidos desde el capilar glomerular hacia el espacio de Bowman. Basándose en que el coeficiente de reflexión (σ) de las proteínas a través del capilar glomerular es prácticamente 1, el ultrafiltrado glomerular está libre de proteínas y la presión oncótica en el espacio de Bowman (π_{BS}) es prácticamente cero. Por tanto, P_{GC} es la única fuerza que favorece la filtración. La presión hidrostática en el espacio de Bowman (P_{BS}) y la presión oncótica en el capilar glomerular (π_{GC}) se oponen a la filtración.

Como muestra la figura 32-17, existe una presión neta de ultrafiltración (P_{UF}) de 17 mmHg en el extremo aferente del glomérulo, mientras que en el extremo eferente es de 8 mmHg (donde $P_{UF} = P_{GC} - P_{BS} - \pi_{GC}$). Son importantes dos aspectos adicionales de las fuerzas de Starling en el cambio de presión. Primero, la P_{GC} disminuye suavemente a lo largo del capilar por la resistencia al flujo a lo largo del mismo. Segundo, la π_{GC} aumenta a lo largo del capilar glomerular. Dado que el agua se filtra y las proteínas son retenidas en el capilar glomerular, la concentración de proteínas en el capilar se incrementa, y aumenta la π_{GC}.

La GFR es proporcional a la suma de las fuerzas de Starling que existen a través del capilar [$(P_{GC} - P_{BS}) - \sigma (\pi_{GC} - \pi_{BS})$] multiplicadas por el coeficiente de ultrafiltración (K_f). Esto es,



● Figura 32-17. Capilar glomerular idealizado, y fuerzas de Starling a través de él. El coeficiente de reflexión de proteínas (σ) a través del capilar glomerular es 1. P_{BS}: presión hidrostática en el espacio de Bowman; P_{CG}: presión hidrostática en el capilar glomerular; P_{UF}: presión neta de ultrafiltración; π_{BS}: presión oncótica en el espacio de Bowman; π_{CG}: presión oncótica en el capilar glomerular. Los signos negativos de P_{BS} y π_{CG} indican que estas fuerzas se oponen a la formación del filtrado glomerular.

● Ecuación 32-10

$$GFR = K_f [(P_{GC} - P_{BS}) - \sigma (\pi_{GC} - \pi_{BS})]$$

K_f es el producto de la permeabilidad intrínseca del capilar glomerular por el área de la superficie glomerular disponible para la filtración. La relación de filtración glomerular es considerablemente mayor en el capilar glomerular que en los capilares sistémicos, principalmente porque K_f es aproximadamente 100 veces mayor en los capilares glomerulares. Además, la P_{GC} es aproximadamente el doble de la presión hidrostática de los capilares sistémicos.

La GFR se puede alterar cambiando K_f o por cambios en cualquiera de las fuerzas de Starling. En los sujetos sanos, la GFR se regula por alteraciones en la P_{GC} que están mediados por cambios en la resistencia de la arteriola aferente o eferente. La P_{GC} se afecta por tres causas:

1. Cambios en la resistencia de la arteriola aferente: un descenso en la resistencia produce un aumento en P_{GC} y GFR, mientras que un incremento en las resistencias los reduce.
2. Cambios en la resistencia de la arteriola eferente: una disminución en las resistencias reduce P_{GC} y GFR, mientras que un aumento en las resistencias los eleva.
3. Cambios en la presión arteriolar: un aumento en la presión sanguínea aumenta de forma transitoria P_{GC},

APLICACIÓN CLÍNICA

Una reducción de GFR en situación de enfermedad se debe con mayor frecuencia a una reducción de K_f por la pérdida del área de superficie de filtración. La GFR también se modifica en condiciones patológicas por cambios en P_{GC}, P_{BS} y π_{GC}.

1. Cambios en K_f: aumentos en K_f aumentan GFR, mientras que descensos del K_f reducen GFR. Algunas enfermedades renales reducen K_f disminuyendo el número de glomérulos filtrantes (disminuyendo la superficie del área). Algunos fármacos y hormonas que dilatan las arteriolas glomerulares también aumentan K_f. De forma similar, los fármacos y hormonas que constriñen las arteriolas glomerulares también disminuyen K_f.
2. Cambios en P_{GC}: cuando disminuye la perfusión renal, la GFR disminuye porque cae P_{GC}. Como se ha comentado anteriormente, una reducción en P_{GC} se produce por una disminución en la presión de la arteria renal, un aumento de la resistencia de la arteriola aferente o una disminución de la resistencia en la arteriola eferente.
3. Cambios en π_{GC}: existe una relación inversa entre π_{GC} y GFR. Las alteraciones en π_{GC} se producen por cambios en la síntesis de proteínas fuera del riñón. Además, la pérdida de proteínas por el riñón que se producen en algunas enfermedades puede causar una disminución en la concentración de proteínas en el plasma y, por ello, en π_{GC}.
4. Cambios en P_{BS}: una P_{BS} aumentada reduce GFR, mientras que una P_{BS} disminuida aumenta GFR. La obstrucción aguda del tracto urinario (p. ej., un cálculo renal que obstruye el uréter) aumenta P_{BS}.

http://booksmedicos.org

(con incremento de GFR), mientras que una reducción en la presión sanguínea transitoriamente disminuirá P_{GC} (con descenso de GFR).

FLUJO SANGUÍNEO RENAL

El flujo de sangre a través de los riñones tiene diversas funciones importantes, incluyendo las siguientes:

1. Determina indirectamente la GFR.
2. Modifica la relación de reabsorción de agua y solutos por el túbulo proximal.
3. Participa de la concentración y la dilución de la orina.
4. Aporta O_2, nutrientes y hormonas a las células de la nefrona, y recoge, CO_2, líquidos y solutos reabsorbidos a la circulación general.
5. Aporta sustratos para su excreción en la orina.

El flujo de sangre a través de cualquier órgano puede representarse por la siguiente ecuación:

● Ecuación 32-11

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

donde:

Q = flujo de sangre
ΔP = presión arterial media, menos presión venosa para ese órgano
R = resistencia al paso de la sangre a través de ese órgano

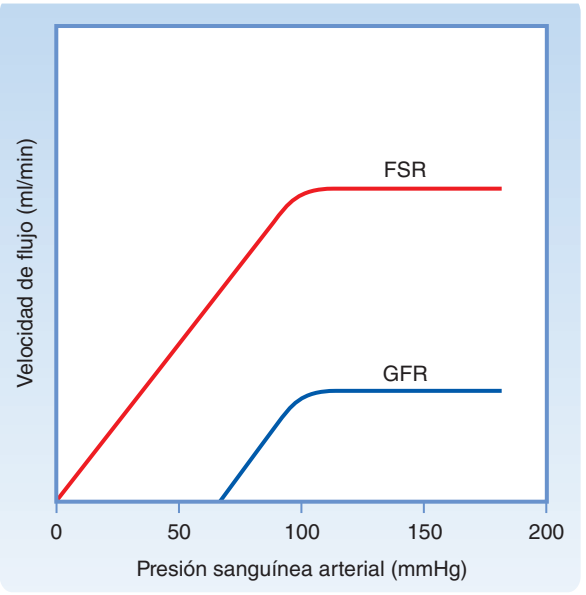
De acuerdo a ello, la FSR es igual a la diferencia de presión entre la arteria renal y la vena renal, dividida por la resistencia vascular renal:

● Ecuación 32-12

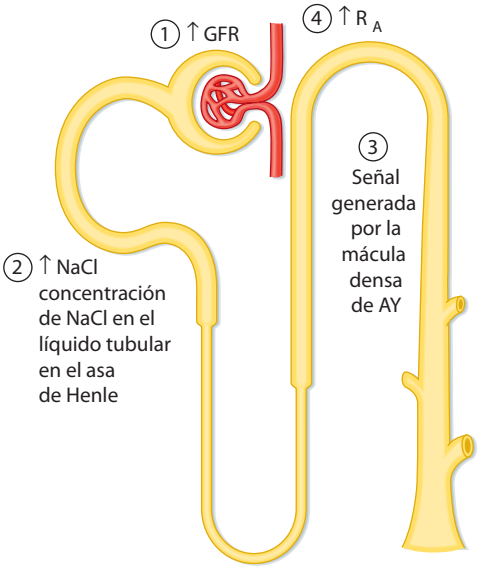
$$FSR = \frac{\text{presión aórtica} - \text{presión en vena renal}}{\text{resistencia vascular renal}}$$

Las arteriolas aferentes, eferentes e interlobulares renales son los mayores vasos de resistencia en los riñones y, por ello, determinan la resistencia vascular renal. Como la mayoría de órganos, los riñones regulan su flujo sanguíneo ajustando la resistencia vascular como respuesta a los cambios en la presión arterial. Como se muestra en la figura 32-18, estos ajustes son tan precisos que el flujo sanguíneo permanece relativamente constante aunque cambie la presión sanguínea arterial entre 90 y 180 mmHg. La GFR se regula también en el mismo intervalo de la presión arterial. El fenómeno por el cual FSR y GFR se mantienen relativamente constantes, denominado **autorregulación**, se consigue por los cambios en la resistencia vascular, principalmente por la arteriola aferente del riñón. Puesto que tanto GFR como FSR se regulan por el mismo nivel de presiones, y a la vista de que FSR es un determinante importante de GFR, no sorprende que los mismos mecanismos regulen ambos flujos.

En la autorregulación de FSR y GFR son importantes dos mecanismos: un mecanismo que responda a los cambios en la presión arterial, y otro que responda a los cambios en la [ClNa] en el líquido tubular. Ambos regulan el tono de la arteriola aferente. El mecanismo sensible a la presión, el así llamado **mecanismo miogénico**, se



● Figura 32-18. Relación entre presión sanguínea arterial y FSR, y entre presión sanguínea arterial y GFR. La autorregulación mantiene GFR y FSR relativamente constantes con cambios en la presión sanguínea de 90 a 180 mmHg.



● Figura 32-19. Retroalimentación tubuloglomerular. Un aumento de GFR (1) aumenta la [NaCl] en el líquido tubular del asa de Henle (2). El aumento de la [NaCl] es detectado por la mácula densa y transformado en señal (3) para aumentar la resistencia de la arteriola aferente (R_A) (4), la cual disminuye GFR. (Modificado de Cogan MG: Fluid and Electrolytes: Physiology and Pathophysiology. Morwalk, CT, Appleton & Lange, 1991.)

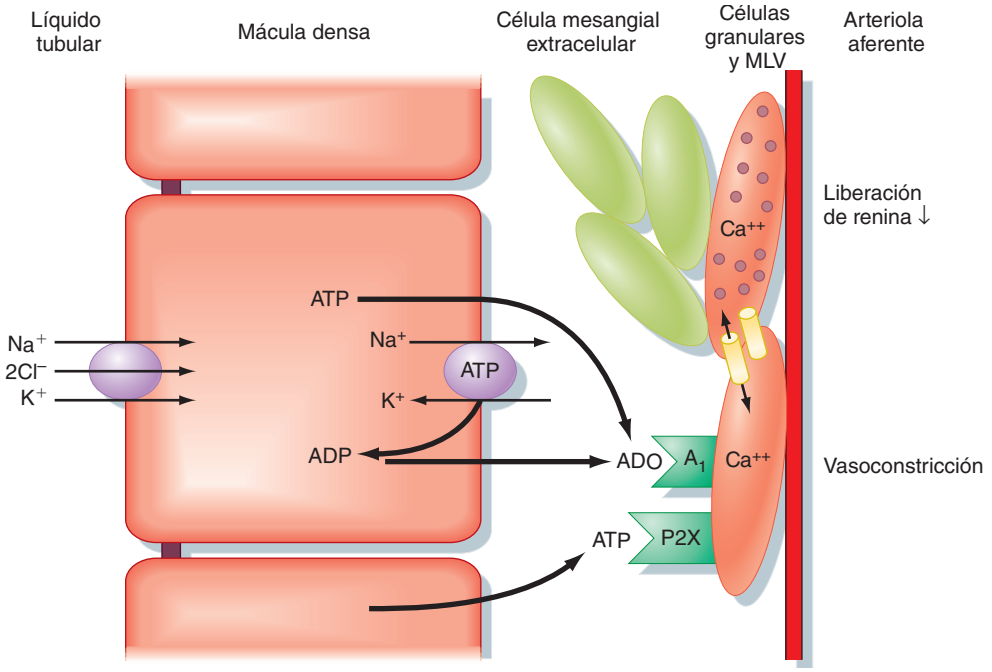
relaciona con una propiedad intrínseca del músculo liso vascular: la tendencia a la contracción cuando se distiende. Por ello, cuando la presión arterial aumenta y la arteriola renal aferente se tensa, el músculo liso se contrae. El aumento en la resistencia de la arteriola compensa el aumento de presión, y por ello FSR y GFR se mantienen constantes (es decir, FSR es constante si Δ P/R se mantiene constante [ecuación 32-11]).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El segundo mecanismo responsable de la autorregulación de GFR y FSR es un mecanismo dependiente de la [NaCl] conocido como **retroalimentación tubuloglomerular** (fig. 32-19). Este mecanismo implica una retroalimentación del asa en la cual la concentración de NaCl en el líquido tubular es detectada por la mácula densa del **aparato yuxtaglomerular** (fig. 32-20; v. también fig. 32-5) y convertida en una o varias señales que afectan a la resistencia de la arteriola aferente y, por ello, a la GFR. Cuando la GFR aumenta y se produce un incremento de NaCl en el fluido tubular de la mácula densa, más NaCl entra en las células de la mácula densa. Se produce un aumento en la formación y liberación de ATP y adenosina, un metabolito del ATP, en las células de la mácula densa, que causa vasoconstricción de la arteriola aferente. La vasoconstricción de la arteriola aferente hace que la GFR vuelva a los niveles de normalidad. Al contrario, cuando GFR y [NaCl] en el líquido tubular disminuyen menos [NaCl] entra en las células de la mácula densa, y la producción y la liberación de ATP y adenosina disminuyen. La disminución en la [ATP] y la [adenosina] causan vasodilatación de la arteriola aferente, que devuelve GFR a la normalidad. El NO, un vasodilatador producido en la mácula densa, atenúa la retroalimentación tubuloglomerular, mientras que la angiotensina II aumenta la retroalimentación tubuloglomerular. Por ello, la mácula densa puede liberar tanto vasoconstrictores (ATP, adenosina) como vasodilatadores (NO) con acciones contrapuestas a nivel de la arteriola aferente. La producción y liberación de vasoconstrictores y vasodilatadores asegura un delicado control sobre la retroalimentación tubuloglomerular.

La figura 32-20 también ilustra el papel de la mácula densa en el control de la secreción de renina por las células granulares de la arteriola aferente. Este aspecto de la función del aparato yuxtaglomerular se considerará con detalle en el capítulo 34.

Basándose en que los animales participan en muchas actividades que pueden cambiar la presión arterial, los mecanismos que mantienen GFR y FSR relativamente constantes a pesar de los cambios en la presión arterial son muy deseables. Si GFR o FSR de forma súbita aumentaran o descendieran en proporción a los cambios en la presión sanguínea, la excreción urinaria de fluidos y solutos también cambiaría repentinamente. Estos cambios en la excreción de agua y solutos sin cambios comparables en la ingesta cambiarían el equilibrio electrolítico y de líquidos (por razones que se expondrán en el capítulo 34). La autorregula-



● **Figura 32-20.** Mecanismo celular por el que un aumento en la llegada de NaCl a la mácula densa origina una vasoconstricción de la arteriola aferente de la misma nefrona (retroalimentación tubuloglomerular). Un incremento de GFR aumenta la [NaCl] en el líquido tubular de la mácula densa. Esto incrementa la captación de NaCl a través de la membrana celular apical de las células de la mácula densa a través del simporter $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ (NKCC2), que produce un aumento de la [ATP] y la [adenosina] (ADO). El ATP se une a los receptores P2X, y la adenosina se une a los receptores A_1 adenosina en la membrana plasmática de las células del músculo liso que rodean la arteriola aferente, donde ambos aumentan la [Ca^{++}] intracelular. El aumento de la [Ca^{++}] induce vasoconstricción de la arteriola aferente, lo cual retorna GFR a los niveles normales. Obsérvese que el ATP y la adenosina también inhiben la liberación de renina por las células granulares en la arteriola aferente. Esto también conduce a un aumento de la [Ca^{++}] intracelular como un reflejo del acoplamiento eléctrico de las células granulares y las células del músculo liso vascular (VSM). Cuando GFR se reduce, la [NaCl] cae en el líquido tubular, así como la captación de NaCl en las células de la mácula densa. Esto reduce la liberación de ATP y adenosina, con el consiguiente descenso en la [Ca^{++}] intracelular y, por ello, aumenta GFR y se estimula la liberación de renina por las células granulares. Además, un descenso de la entrada de NaCl en las células de la mácula densa aumenta la producción de PGE_2, la cual también estimula la secreción de renina por las células granulares. Como se expuso con detalle en los capítulos 4 y 6, la renina aumenta la [angiotensina-II] en plasma, una hormona que aumenta la retención de NaCl y agua en el riñón. (Modificado de Persson AEG y cols. Acta Physiol Scand 181:471, 2004.)

http://booksmedicos.org

ción de GFR y FSR es un mecanismo eficaz para desacoplar la función renal y la presión arterial y asegurar que la excreción de solutos y líquidos permanece constante.

Se deben tener en cuenta tres aspectos con respecto a la autorregulación:

1. La autorregulación está ausente si la presión arterial es inferior a 90 mmHg.
2. La autorregulación no es perfecta; FSR y GFR cambian ligeramente a medida que varía la presión sanguínea.
3. A pesar de la autorregulación, GFR y FSR pueden alterarse por la acción de ciertas hormonas y por cambios en la actividad de los nervios simpáticos.

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL Y DE LA RELACIÓN DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Diversos factores y hormonas influyen en la GFR y la FSR (tabla 32-1). Como se ha indicado anteriormente, el mecanismo biogénico y la retroalimentación tubuloglomerular desempeñan una función principal en mantener constante GFR y FSR. Además, los nervios simpáticos, angiotensina-II, prostaglandinas, NO, endotelina, bradicinina, ATP y adenosina ejercen un control fundamental en GFR y FSR. La figura 32-21 muestra cómo los cambios en la resistencia de las arteriolas aferentes y eferentes, mediados por los cambios en las hormonas relacionadas en la tabla 32-1, modulan GFR y FSR.

Nervios simpáticos

Las arteriolas aferentes y eferentes están inervadas por neuronas simpáticas: sin embargo, el tono simpático es mínimo cuando el volumen de líquido extracelular es normal (v. capítulo 34). Los nervios simpáticos liberan noradrenalina y dopamina, y la adrenalina circulante (una catecolamina como la noradrenalina y la dopamina) se segrega por la médula adrenal. La noradrenalina y la adrenalina causan vasoconstricción al unirse a los adrenoceptores α_1, que se localizan principalmente en las arteriolas aferentes. La activación de los adrenoceptores α_1 reduce GFR y FSR. La deshidratación o un fuerte estímulo emocional, como el miedo o el dolor, activan los nervios simpáticos y reducen GFR y FSR.

La **renalasa**, una hormona que metaboliza las catecolaminas producidas por el riñón, facilita la degradación de las catecolaminas.

Angiotensina-II

La angiotensina-II se produce sistémicamente y localmente en el riñón. Constriñe las arteriolas aferentes y

A NIVEL CELULAR

La **retroalimentación tubuloglomerular** no existe en los ratones que carecen del receptor de adenosina (A_1). Esto subraya la importancia de la señalización de la adenosina en este mecanismo. Los estudios muestran que cuando GFR aumenta y causa un aumento en la concentración de NaCl en el líquido tubular en la mácula densa, entra más NaCl en las células a través de transporte $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ (NKCC2) localizado en la membrana plasmática apical (figura 32-20). El aumento de la [NaCl] estimula la liberación de ATP por una vía de canales iónicos que conducen ATP en la membrana basolateral de la mácula densa. Además, también aumenta la producción de adenosina. La adenosina se une al receptor A_1 y el ATP se une a los receptores P2X localizados en la membrana plasmática de las células musculares lisas de la arteriola aferente. Ambas hormonas aumentan la [Ca^{++}], lo que produce vasoconstricción de la arteriola aferente y, por ello, GFR desciende. Aunque la adenosina es un vasodilatador en la mayoría de los lechos vasculares, en el riñón constriñe la arteriola aferente.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las personas con **estenosis de arteria renal** (estrechamiento de la luz de la arteria) producidas por arteriosclerosis, por ejemplo, pueden tener una presión sanguínea sistémica elevada mediada por la estimulación del sistema renina-angiotensina (v. capítulo 34). La presión en la arteria renal proximal a la estenosis está aumentada, pero la presión distal a la estenosis es normal o está reducida. La autorregulación es importante para mantener FSR, P_{GC} y GFR en presencia de una estenosis. La administración de fármacos que reducen la presión sanguínea sistémica también reduce la presión distal a la estenosis; por ello FSR, P_{GC} y GFR descienden.

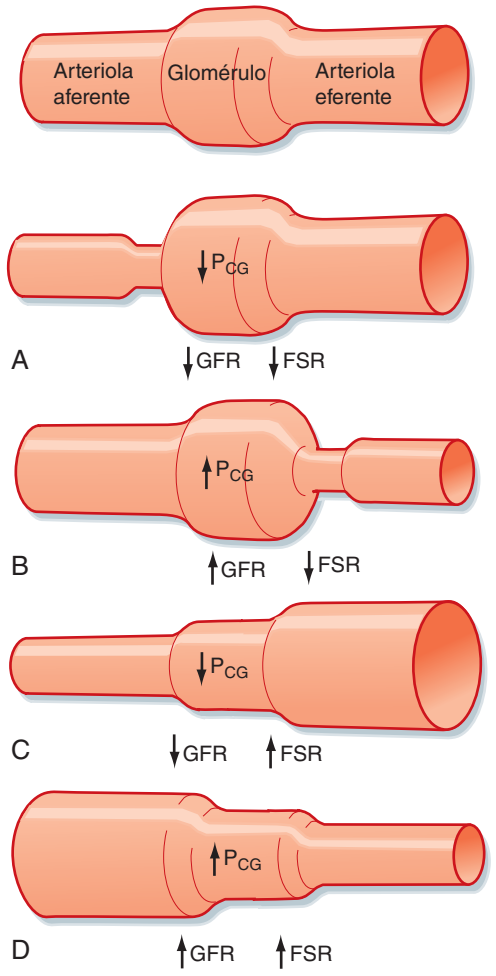
Tabla 32-1.

Principales hormonas que influyen en la relación de la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal

	Estímulo	Efecto sobre GFR	Efecto sobre FSR
Vasoconstrictores			
Nervios simpáticos	↓ VEC	↓	↓
Angiotensina-II	↓ VEC	↓	↓
Endotelina	↑ Estiramiento, A-II, bradiquinina, adrenalina; ↓ VEC	↓	↓
Vasodilatadores			
Prostaglandinas (PGE_1, PGE_2, PGI_2)	↓ VEC; ↑ fuerza de cizalladura, A-II	Sin cambios/↑	↑
Óxido nítrico (NO)	↑ Fuerza de cizalladura, acetilcolina, histamina, bradicinina, ATP	↑	↑
Bradicinina	↑ Prostaglandinas, ↓ ECA	↑	↑
Péptidos natriuréticos (ANP, BNP)	↑ VEC	↑	Sin cambios

A-II: angiotensina-II; VEC: volumen extracelular.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 32-21.** Relación entre los cambios selectivos en la resistencia de las arteriolas aferentes y eferentes en FSR y GFR. La constricción de la arteriola aferente o eferente aumenta las resistencias y, según la ecuación 32-11 ($Q = \Delta P/R$), un aumento en la resistencia (R) disminuye el flujo (Q) (FSR). La dilatación de la arteriola aferente o eferente aumenta el flujo (FSR). La constricción de la arteriola aferente (**A**) disminuye P_{CG}, una presión arterial inferior se transmite al glomérulo, por ello GFR se reduce. En contraste, la constricción de la arteriola eferente (**B**) aumenta P_{CG} y por ello aumenta GFR. La dilatación de la arteriola eferente (**C**) disminuye P_{CG} y, por ello, disminuye GFR. La dilatación de la arteriola aferente (**D**) aumenta P_{CG}, se transmite mayor presión arterial al glomérulo y, por ello, se aumenta GFR. (Modificado de Rose BD, Rennke KG; Renal Pathophysiology. The Essentials. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.)

eferentes* y reduce FSR y GFR. La figura 32-22 muestra cómo la noradrenalina, la adrenalina y la angiotensina-II actúan juntas para reducir FSR y GFR, y por ello aumentan la presión sanguínea y el volumen del líquido extracelular, como ocurre, por ejemplo, con una hemorragia.

*La arteriola eferente es más sensible a la angiotensina-II que la arteriola aferente. Por ello, con bajas concentraciones de angiotensina-II, predomina la constricción de la arteriola eferente, y GFR y FSR se reducen en proporción. Sin embargo, con altas concentraciones de angiotensina-II, se produce una constricción tanto de la arteriola aferente como de la arteriola eferente, y GFR y FSR no se reducen de forma proporcionada (fig. 32-20).

APLICACIÓN CLÍNICA

La **hemorragia** reduce la presión sanguínea arterial y, por ello, activa los nervios simpáticos del riñón a través del reflejo barorreceptor (fig. 32-22). La noradrenalina produce una intensa vasoconstricción de las arteriolas aferentes y eferentes y, en consecuencia, disminuye FSR y GFR. El aumento de la actividad simpática también incrementa la liberación de adrenalina y angiotensina-II, las cuales producen una vasoconstricción adicional y un descenso de FSR. El aumento de la resistencia vascular en el riñón y en otros lechos vasculares aumenta la resistencia periférica total. La tendencia resultante para la presión sanguínea a aumentar (presión sanguínea = gasto cardíaco × resistencia periférica total) compensa la tendencia de la presión sanguínea a disminuir como respuesta a una hemorragia. Por ello, el sistema trabaja para preservar la presión arterial a expensas de mantener un FSR y GFR normales.

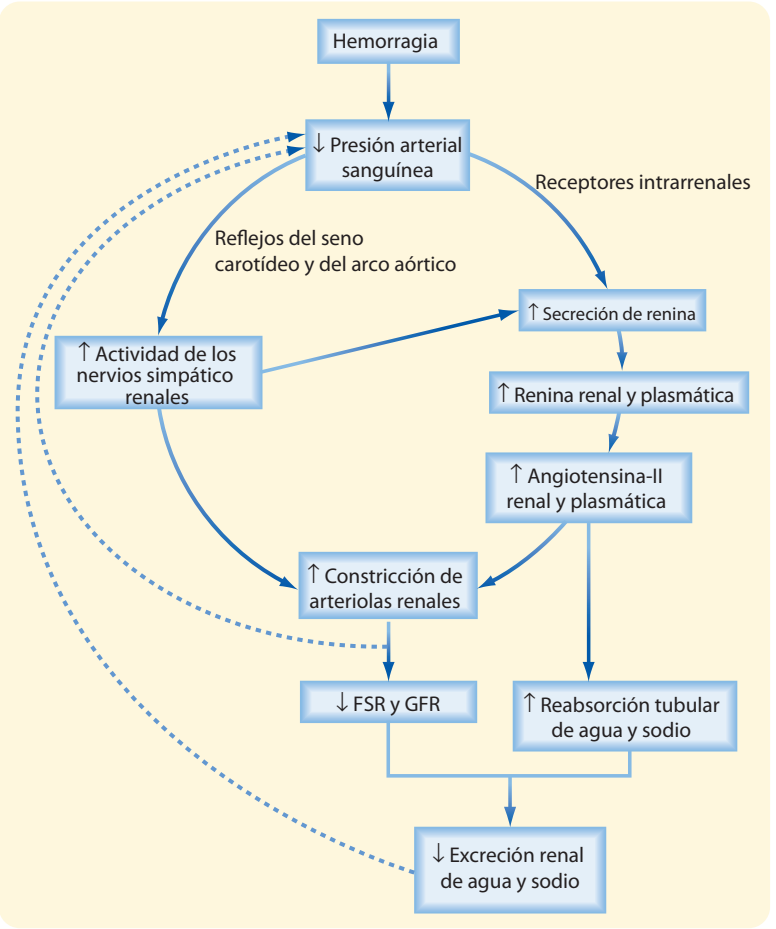
Prostaglandinas

Las prostaglandinas no desempeñan un papel principal en la regulación de FSR en las personas sanas en reposo. Sin embargo, en circunstancias patológicas, como una hemorragia, se producen prostaglandinas (PGI_2, PGE_1 y PGE_2) localmente a nivel renal que aumentan el FSR sin modificaciones en GFR. Las prostaglandinas aumentan FSR amortiguando el efecto vasoconstrictor de los nervios simpáticos y de la angiotensina-II. Este efecto es importante, porque previene una intensa y potencialmente peligrosa vasoconstricción e isquemia renal. La síntesis de prostaglandinas se estimula por la deshidratación y el estrés (cirugía, anestesia), angiotensina-II y nervios simpáticos. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como la aspirina y el ibuprofeno, inhiben la síntesis de prostaglandinas, disminuyen FSR y aumentan la isquemia renal. Las prostaglandinas desempeñan un papel de importancia creciente en el mantenimiento de FSR y GFR en los sujetos de edad avanzada. Por ello, los AINE pueden reducir de forma significativa FSR y GFR en los ancianos.

Óxido nítrico

El NO, un factor relajante derivado del endotelio, es un vasodilatador importante en condiciones basales, y se opone a la vasoconstricción producida por la angiotensina-II y las catecolaminas. Cuando el flujo sanguíneo aumenta, mayores fuerzas de cizalladura actúan en las células endoteliales de las arteriolas y aumenta la producción de NO. Además, numerosas hormonas vasoactivas, que incluyen acetilcolina, histamina, bradicinina y ATP, facilitan la liberación de NO desde las células endoteliales. Una producción aumentada de NO produce la dilatación de las arteriolas aferentes y eferentes de los riñones. Mientras que unos niveles aumentados de NO reducen las resistencias periféricas totales, la inhibición de la producción de NO aumenta las resistencias periféricas totales.

http://booksmedicos.org



● **Figura 32-22.** Camino por el cual la hemorragia estimula la actividad nerviosa simpática renal y estimula la producción de angiotensina-II. (Modificado de Vander AJ. Renal Physiology, 2.ª ed. New York, McGraw-Hill, 1980.)

APLICACIÓN CLÍNICA

En los sujetos con **hipertensión** y **diabetes mellitus** se observa una producción alterada de NO. La excesiva producción renal de NO en la diabetes puede ser responsable de la hiperfiltración glomerular (GFR aumentada) y la lesión del glomérulo, problemas característicos de la enfermedad. Los niveles elevados de NO aumentan la presión glomerular capilar como consecuencia de la disminución de la resistencia de la arteriola aferente. La consiguiente hiperfiltración se supone que es el origen de la lesión glomerular. La respuesta normal a un aumento de la ingesta de sal en la dieta incluye la estimulación de la producción de NO renal, que previene el aumento en la presión sanguínea. En algunos individuos, sin embargo, la producción de NO puede no aumentar de forma adecuada como respuesta a la ingesta elevada de sal, y por ello incrementar la presión sanguínea.

Endotelina

La endotelina es un potente vasoconstrictor segregado por las células endoteliales de los vasos renales, las células mesangiales y las células del túbulo distal como respuesta a angiotensina-II, bradicinina, adrenalina y estrés de cizalladura endotelial. La endotelina produce una profunda vasoconstricción de las arteriolas aferentes y eferentes, y reduce GFR y FSR. Aunque este potente vasoconstrictor puede no influir en GFR y FSR en los sujetos en reposo, la producción de endotelina está elevada en diversas enfermedades glomerulares (p. ej., en la enfermedad renal asociada con la diabetes mellitus).

Bradicinina

La kalicreína es una enzima proteolítica producida por el riñón. La kalicreína fragmenta el cininógeno circulante produciendo bradicinina, que es un vasodilatador que actúa estimulando la liberación de NO y prostaglandinas. La bradicinina aumenta FSR y GFR.

Adenosina

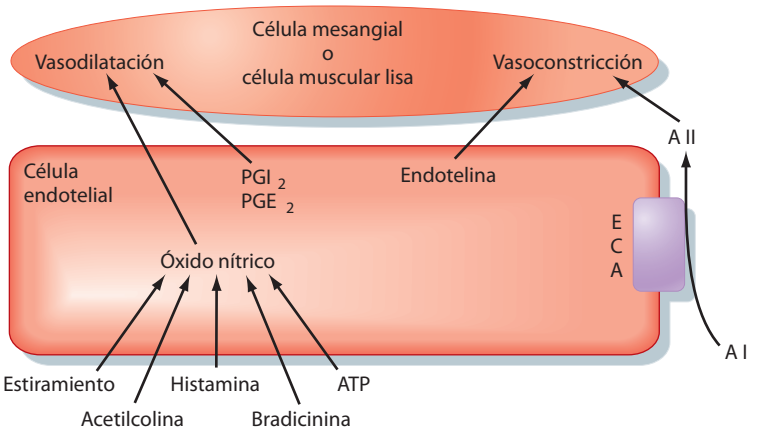
La adenosina se produce en el riñón y causa vasoconstricción de la arteriola aferente, por ello, reduce GFR y FSR. Como se ha mencionado anteriormente, la adenosina desempeña un papel fundamental en la retroalimentación tubuloglomerular.

Péptidos natriuréticos

La secreción del péptido natriurético atrial (ANP) por la aurícula cardíaca, y del péptido natriurético cerebral (BNP) por el ventrículo cardíaco, aumentan cuando se expande el volumen de líquido extracelular. Tanto ANP como BNP dilatan la arteriola aferente y constriñen la arteriola eferente. Por ello, ANP y BNP producen una ligera elevación de GFR con pequeños cambios en FSR.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org



● **Figura 32-23.** Ejemplos de la interacción de las células endoteliales con las células musculares lisas y las células mesangiales. ECA: enzima conversora de la angiotensina; AI: angiotensina-I; AII: angiotensina-II. (Modificado de Naver LG y cols. Physiol Rev 76:425, 1996.)

Trifosfato de adenosina

Las células liberan ATP al fluido renal intersticial. El ATP tiene un efecto dual sobre GFR y FSR. Bajo ciertas condiciones, el ATP constriñe la arteriola aferente, reduce GFR y FSR, y puede desempeñar un papel crucial en la retroalimentación tubuloglomerular. Por el contrario, el ATP puede estimular la producción de NO y aumentar GFR y FSR.

Glucocorticoides

La administración de dosis terapéuticas de glucocorticoides aumenta GFR y FSR.

Histamina

La liberación local de histamina modula FSR durante el estado de reposo, y durante la inflamación y la lesión. La histamina disminuye las resistencias de las arteriolas aferentes y eferentes y, por ello, aumentan FSR sin elevar GFR.

Dopamina

El túbulo proximal produce la sustancia vasodilatadora dopamina. La dopamina ejerce varias acciones en el riñón, como el aumento de FSR y la inhibición de la secreción de renina.

Finalmente, como se observa en la figura 32-23, las células endoteliales desempeñan un papel fundamental en la regulación de la resistencia de las arteriolas aferentes y eferentes al producir un número de hormonas paracrinas, que incluyen NO, prostaciclina (PGI_2), endotelina y angiotensina-II. Estas hormonas regulan la contracción y la relajación de las células musculares lisas de las arteriolas aferentes y eferentes, y las células mesangiales. Las fuerzas de cizalladura, acetilcolina, histamina, bradicinina y ATP estimulan la producción de NO, que aumenta GFR y FSR. La **enzima conversora de la angiotensina (ECA)** localizada en la superficie de las células endoteliales de la arteriola aferente y los capilares glomerulares, convierte la angiotensina-I en angiotensina-II, que disminuye GFR y FSR. La angiotensina se produce también localmente en las células granulares en la arteriola aferente y en las células del túbulo proximal. La secreción de PGI_2 y PGE_2 por las células endoteliales, se estimula por la actividad de los nervios simpáticos y de la angiotensina-II, y aumentan GFR y FSR. Finalmente, la liberación de endotelina por las células endoteliales disminuye GFR y FSR.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **ECA** degrada y, por ello, inactiva la bradicinina, y convierte la angiotensina-I, una hormona inactiva, en angiotensina-II, una hormona activa. Por ello, la ECA aumenta los niveles de angiotensina-II y reduce los niveles de bradicinina. Los fármacos denominados **inhibidores de la ECA** (p. ej., enalapril, captopril), que reducen la presión sanguínea sistémica en pacientes con hipertensión, disminuyen los niveles de angiotensina-II y elevan los niveles de bradicinina. El efecto de la reducción de la resistencia vascular sistémica, la reducción de la presión sanguínea, y la reducción de la resistencia vascular renal, aumentan FSR y GFR. Los **antagonistas de los receptores de angiotensina-II** (p. ej., losartán) también se utilizan para tratar la presión sanguínea elevada. Como su nombre sugiere, bloquean la unión de la angiotensina-II a su receptor (AT1). Estos antagonistas bloquean el efecto vasoconstrictor de la angiotensina-II en las arteriolas aferentes; por ello, aumentan GFR y FSR. Al contrario que los inhibidores ACE, los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II no inhiben el metabolismo de las cininas (p. ej., bradicinina).

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. El primer paso en la formación de la orina es el movimiento básico de un ultrafiltrado del plasma desde los capilares glomerulares al espacio de Bowman. El término ultrafiltración se refiere al movimiento pasivo de un líquido esencialmente libre de proteínas desde los capilares glomerulares al espacio de Bowman. Las células endoteliales de los capilares glomerulares están cubiertas por una membrana basal rodeada por podocitos. El endotelio capilar, la membrana basal y los pies de los podocitos forman la denominada barrera de filtración.
2. El aparato yuxtaglomerular es un componente de un mecanismo importante de retroalimentación (retroalimentación tubuloglomerular) que regula FSR y GFR. Las estructuras que conforman el aparato yuxtaglomerular incluyen la mácula densa, las células mesan-

http://booksmedicos.org

giales extraglomerulares y las células granulares productoras de renina y angiotensina-II.

3. Clínicamente, GFR se evalúa a través de la medición de la [creatinina] en plasma.
4. La autorregulación permite que GFR y FSR se mantengan constantes a pesar de los cambios en la presión sanguínea arterial de entre 90 y 180 mmHg. Los nervios simpáticos, catecolaminas, angiotensina-II, prostaglandinas, NO, endotelinas, péptidos natriuréticos, bradicinina y adenosina ejercen un importante control sobre GFR u FSR.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Transporte de agua y solutos a lo largo de la nefrona: función tubular

La formación de orina implica tres procesos básicos: *a*) **ultrafiltración** del plasma por el glomérulo; *b*) **reabsorción** del agua y de los solutos del ultrafiltrado, y *c*) **secreción** de solutos seleccionados en el líquido tubular. Aunque se filtra un promedio de 115 a 180 l/día en la mujer y de 130 a 200 l/día en el hombre, de líquido esencialmente libre de proteínas, en el glomérulo humano, cada día*, se excretan en orina menos del 1% del agua y del cloruro sódico filtrados, y cantidades variables de otros solutos (tabla 33-1). Por los procesos de reabsorción y secreción, los túbulos renales modulan el volumen y la composición de la orina (tabla 33-2), lo que permite a los túbulos un preciso control del volumen, la osmolalidad, la composición y el pH de los compartimentos del líquido extracelular e intracelular. El transporte de proteínas en las membranas celulares de la nefrona media en la reabsorción y secreción de solutos y agua por los riñones. Aproximadamente, del 5 al 10% de los genes humanos codifican el transporte de proteínas, y los defectos genéticos y adquiridos en el transporte de proteínas son la causa de muchas enfermedades renales (tabla 33-3). Además, numerosas proteínas de transporte son objetivo importante de fármacos. En este capítulo, se expondrá la reabsorción de NaCl y agua, el transporte de cationes y aniones orgánicos, las proteínas de transporte involucradas en el transporte de agua y solutos, y algunos de los factores y hormonas que regulan el transporte de NaCl. Los detalles en el transporte de K^+, Ca^{++} y fosfato inorgánico (P_i) y su regulación se proporcionan en los capítulos del 34 al 36.

REABSORCIÓN DE AGUA Y SOLUTOS A LO LARGO DE LA NEFRONA

Los principios generales del transporte de agua y solutos a través de las células epiteliales se expusieron en el capítulo 1.

Cuantitativamente, la reabsorción de NaCl y agua representa la función principal de las nefronas. Aproximadamente, 25.000 mEq/día de Na^+ y 179 l/día de agua se reabsorben por los túbulos renales (v. tabla 33-1). Además, el transporte renal de muchos otros solutos importantes está ligado, o bien directamente, a la reabsorción de Na^+. En las secciones que siguen, se presentan los procesos de transporte de sodio y agua de cada segmento de la nefrona y su regulación por hormonas y otros factores.

Túbulo proximal

El túbulo proximal reabsorbe aproximadamente el 67% del agua filtrada, Na^+, Cl^-, K^+ y otros solutos. Además, el túbulo proximal reabsorbe prácticamente toda la glucosa y los aminoácidos filtrados por el glomérulo. El elemento clave de la reabsorción en el túbulo proximal es la bomba Na^+,K^+-ATPasa de la membrana basolateral. La reabsorción de cada sustancia, incluida el agua, está ligada, de alguna manera, a la función de la Na^+,K^+-ATPasa.

Reabsorción del Na^+

El Na^+ se reabsorbe por diferentes mecanismos en la primera y segunda mitades del túbulo proximal. En la primera mitad del túbulo proximal, el Na^+ se reabsorbe principalmente con bicarbonato (HCO_3^-) y otros solutos (p. ej., glucosa, aminoácidos, P_i, lactato). Por el contrario, en la segunda mitad, el Na^+ se reabsorbe principalmente con el Cl^-. Esta disparidad está mediada por diferencias en los sistemas de transporte de la primera y segunda mitades del túbulo proximal, y por diferencias en la composición del líquido tubular en estos lugares.

En la primera mitad del túbulo proximal, la captación de Na^+ al interior de la célula está acoplada o bien con el H^+ o con solutos orgánicos (fig. 33-1). Proteínas de transporte específicas median en la entrada de Na^+ en la célula a través de la membrana apical. Por ejemplo, el antitransporte Na^+-H^+ (fig. 33-1, *A*) acopla la entrada de Na^+ con la expulsión de H^+ de la célula. La secreción de H^+ da como resultado la reabsorción de bicarbonato sódico (CO_3HNa) (v. capítulo 36). El Na^+ también entra en las células del túbulo proximal por medio de varios mecanismos de cotransporte, que incluyen el Na^+-glucosa, el Na^+-aminoácidos, el Na^+-P_i y el Na^+-lactato (fig. 33-1, *B*). La glucosa y otros solutos orgánicos que entran en la célula con el Na^+ abandonan la célula a través de la membrana basolateral por mecanismos de transporte pasivos. Cualquier Na^+ que entre a través de la membrana apical abandona la célula y entra en la sangre por vía de la Na^+,K^+-ATPasa. En resumen, la reabsorción de sodio en la primera mitad del túbulo proximal se acopla a la del HCO_3^- y a la de varias moléculas orgánicas. La reabsorción de muchas moléculas orgánicas es tan ávida que casi son completamente retiradas del líquido tubular en la primera mitad del túbulo proximal (fig. 33-2). La reabsorción del CO_3HNa y de los Na^+-solutos orgánicos a tra-

*La tasa de filtración glomerular normal (GFR) tiene un valor promedio de 115 a 180 l/día en la mujer y de 130 a 200 l/día en el varón. Así, el volumen de ultrafiltración representa un volumen que es aproximadamente 10 veces el valor del volumen de fluido extracelular (ECF). Por simplicidad, asumimos para el resto de esta sección que la GFR es de 180 l/día.

http://booksmedicos.org

● Tabla 33-1.
Filtración, excreción y reabsorción de agua, electrólitos y solutos por los riñones

Sustancia	Medida	Filtración*	Excreción	Reabsorbida	% Carga filtrada reabsorbida
Agua	l/día	180	1,5	178,5	99,2
Na^+	mEq/día	25.200	150	25.050	99,4
K^+	mEq/día	720	100	620	86,1
Ca^{++}	mEq/día	540	10	530	98,2
HCO_3^-	mEq/día	4.320	2	4.318	99,9+
Cl^-	mEq/día	18.000	150	17.850	99,2
Glucosa	mmol/día	800	0	800	100,0
Urea	g/día	56	28	28	50,0

*La cantidad filtrada de cualquier sustancia se calcula por la multiplicación de la concentración de esa sustancia en el ultrafiltrado por la tasa de filtración glomerular (GFR); por ejemplo, la carga filtrada de Na^+ se calcula como $[Na^+]_{ultrafiltrado}$ (140 mEq/l) × GFR (180 l/día) = 25.200 mEq/día.

● Tabla 33-2. Composición de la orina

Sustancia	Concentración
Na^+	50-130 mEq/l
K^+	20-70 mEq/l
Amonio (NH_4^+)	30-50 mEq/l
Ca^{++}	5-12 mEq/l
Mg^{++}	2-18 mEq/l
Cl^-	50-130 mEq/l
Fosfato inorgánico (P_i)	20-40 mEq/l
Urea	200-400 mM
Creatinina	6-20 mM
pH	5,0-7,0
Osmolalidad	500-800 mOsm/kg H_2O
Glucosa	0
Aminoácidos	0
Proteína	0
Sangre	0
Cuerpos cetónicos	0
Leucocitos	0
Bilirrubina	0

La composición y el volumen de orina puede variar ampliamente en los individuos sanos. Estos valores representan niveles medios. La excreción de agua tiene un valor medio de 0,5 a 1,5 l/día.
Datos de Valtin HV. Renal Physiology, 2.ª ed. Boston, Little, Brown, 1983.

vés del túbulo proximal establece un gradiente osmótico transtubular (es decir, la osmolalidad del fluido intersticial que baña el lado basolateral de las células es más alta que la osmolalidad del líquido tubular), lo que proporciona la fuerza de conducción necesaria para la reabsorción pasiva de agua por ósmosis. Como se reabsorbe más agua que Cl^- en la primera mitad del túbulo proximal, la $[Cl^-]$ en el fluido tubular se eleva a lo largo de la longitud del túbulo proximal (v. fig. 33-2).

En la segunda mitad del túbulo proximal, el Na^+ se reabsorbe principalmente con el Cl^- en lugar de con los solutos orgánicos o el CO_3H^- como anión acompañante, porque los mecanismos de transporte de Na^+ en la segunda mitad del túbulo proximal difieren de los de la primera mitad. Además, el líquido tubular que entra en la segunda mitad contiene muy poca glucosa y aminoácidos, y la alta $[Cl^-]$ (140 mEq/l) en el líquido tubular excede la de la primera mitad (105 mEq/l). La alta $[Cl^-]$ se debe a la reabsorción preferencial de Na^+ con CO_3H^- y solutos orgánicos en la primera mitad del túbulo proximal.

Los mecanismos de reabsorción transcelular de Na^+ en la segunda mitad del túbulo proximal se muestran en la figura 33-3. El Na^+ entra en la célula a través de la membrana luminal principalmente por medio del funcionamiento paralelo de un antitransportador Na^+-H^+ y uno o más antitransportadores Cl^--anión. Como el H^+ secretado se combina con el anión en el líquido tubular y penetra de nuevo en la célula, el funcionamiento de los antitransportadores Na^+-H^+ y Cl^--anión es equivalente para captar NaCl del líquido tubular al interior de la célula. El Na^+ abandona la célula por vía de la Na^+,K^+-ATPasa, y el Cl^- abandona la célula y penetra en la sangre por medio de un cotransportador K^+-Cl^- de la membrana basolateral.

El NaCl se reabsorbe también a lo largo de la segunda mitad del túbulo proximal por medio de una **ruta paracelular**. La reabsorción paracelular de NaCl se produce porque el aumento en la $[Cl^-]$ en el líquido tubular desde la primera mitad del túbulo proximal genera un gradiente de $[Cl^-]$ (140 mEq/l en la luz del túbulo y 105 mEq/l en el intersticio). Este gradiente de concentración favorece la difusión del Cl^- de la luz tubular a través de las «uniones estrechas» al espacio lateral intercelular. El movimiento del Cl^- cargado negativamente da lugar a que el líquido tubular se quede con carga positiva respecto a la sangre. Este voltaje transepitelial origina la difusión del Na^+ cargado positivamente hacia fuera del líquido tubular a través de las «uniones estrechas» a la sangre. Así, en la segunda mitad del túbulo proximal, algo de Na^+ y de Cl^- se reabsorben a través de las «uniones estrechas» por vía de difusión pasiva. La reabsorción de NaCl establece un gradiente osmótico transtubular que proporciona la fuerza de conducción necesaria para la reabsorción pasiva de agua por ósmosis.

En resumen, la reabsorción de Na^+ y de Cl^- en el túbulo proximal se produce a través de vías transcelular y paracelular. Aproximadamente el 67% del NaCl filtrado cada día se reabsorbe en el túbulo proximal. De éste, dos tercios se mueven a través de la vía transcelular, mientras que el tercio restante lo hace a través de la vía paracelular (tabla 33-4).

APLICACIÓN CLÍNICA

El **síndrome de Fanconi**, una enfermedad renal hereditaria o adquirida, es el resultado de una alteración de la reabsorción de HCO_3^-, P_i, aminoácidos, glucosa y proteínas de bajo peso molecular. Dado que otros segmentos de la nefrona no pueden reabsorber estos solutos ni las proteínas, en el síndrome de Fanconi se produce una excreción urinaria aumentada de HCO_3^-, aminoácidos, glucosa, P_i y proteínas de bajo peso molecular.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 33-3. Algunas enfermedades renales monogénicas que afectan al transporte de proteínas

Enfermedades	Modo de herencia	Gen	Proteína de transporte*	Segmento de nefrona	Fenotipo
Cistinuria tipo I	AR	SLC3A1, también conocido como D2/rBAT	Transportador de aminoácidos básicos	Túbulo proximal	Aumento de la excreción de aminoácidos básicos, nefrolitiasis (cálculos renales)
Cistinuria, tipos II y III	ARI	SLC7A9, también conocido como b^0, $^+$AT	B^0, $^+$AT	Túbulo proximal	Aumento de la excreción de aminoácidos básicos, nefrolitiasis
Acidosis tubular renal proximal	AR	SLC4A4, también conocido como NBCe1	Cotransportador Na^+-CO_3H^-	Túbulo proximal	Acidosis metabólica hiperclorémica
Nefrolitiasis ligada a X (enfermedad de Dent)	RLX	CLC5, también conocido como ClC-5	Canal del Cl^-	Túbulo distal	Hipercalciuria, nefrolitiasis
Síndrome de Bartter	AR tipo I	SLC12A1, también conocido como NKCC2	Cotransportador $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ (sensible a la furosemida)	RAG	Hipopotasemia, alcalosis metabólica, hiperaldosteronismo
	AR tipo II	KCNJ1, también conocido como ROMK	Canal del K^+	RAG	Hipopotasemia, alcalosis metabólica, hiperaldosteronismo
	AR tipo III	CLCNKB	Canal del Cl^- (membrana basolateral)	RAG	Hipopotasemia, alcalosis metabólica, hiperaldosteronismo
	AR tipo IV	BSND, también conocido como barttin	Canal del Cl^- (barttin recluta CLCNKB en la membrana basolateral)	RAG	Hipopotasemia, alcalosis metabólica, hiperaldosteronismo
Síndrome de hipercalciuria-hipomagnesemia	AR	CLDN16	Claudina-16, también conocida como paracelina 1	RAG	Hipomagnesemia, hipercalciuria, nefrolitiasis
Síndrome de Gitelman	AR	SLC12A3, también conocido como NCC/TSC	Cotransportador sensible a las tiazidas	Túbulo distal	Hipomagnesemia, alcalosis metabólica hipopotasémica, hipocalciuria, hipotensión
Seudohipoaldosteronismo	AR	SCNN1A, SCNN1B, y SCNN1G, también conocido como α-ENaC, β-EnaC y γ-ENaC	Subunidades α, β y γ del canal del Na^+ sensible a la amilorida	Conducto colector	Aumento en la excreción de Na^+, hiperpotasemia, hipotensión
	AD	MR	Receptor de mineralocorticoides	Conducto colector	Disminución en la excreción de Na^+, hipertensión
Síndrome de Liddle	AD	SCNN1B, SCNN1G, también conocido como, β-ENaC y γ-ENaC	Subunidades β y γ del canal del Na^+ sensible a la amilorida	Conducto colector	Poliuria, polidipsia, hiperosmolalidad plasmática
Diabetes insípida nefrogénica	AR	AQP2	Canal de agua aquaporina 2	Conducto colector	Acidosis metabólica, hipopotasemia, hipercalciuria, nefrolitiasis
Acidosis tubular renal distal	AD/AR	SLC4A1, también conocido como AE1	Antitransporte Cl^--CO_3H^-	Conducto colector	Acidosis metabólica, hipopotasemia, hipercalciuria, nefrolitiasis
	AR	ATP6V1B1	Subunidad de la H^+-ATPasa	Conducto colector	Acidosis metabólica, hipopotasemia, hipercalciuria, nefrolitiasis
	AR	ATP6V0A4	Subunidad accesoria de la H^+-ATPasa	Conducto colector	Acidosis metabólica, hipopotasemia, hipercalciuria, nefrolitiasis

*Hay 40 familias diferentes de transportadores de solutos que forman las llamadas series SLC (transportador de soluto).
AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; ARI: autosómica recesiva incompleta; RAG: rama ascendente gruesa del asa de Henle; RLX:, recesiva ligada al sexo.
Datos de Guay-Woodford LM. Semen Nephrol 19:312, 1999.

Reabsorción de agua

El túbulo proximal reabsorbe el 67% del agua filtrada (tabla 33-5). La fuerza conductora para la reabsorción de agua es el gradiente osmótico transtubular establecido por la reabsorción de solutos (p. ej., NaCl, Na^+-glucosa). La reabsorción de Na^+ junto con los solutos orgánicos, el CO_3H^- y el Cl^- del líquido tubular en los espacios intercelulares laterales reduce la osmolaridad del líquido tubular y aumenta la osmolalidad del espacio intercelular celular (fig. 33-4). Como el túbulo proximal es muy permeable al agua, ésta se reabsorbe por ósmosis. Como las membranas apical y basolateral de las células del túbulo proximal expresan canales de agua de aquaporina, el agua se reabsorbe principalmente a través de las células tubulares proximales. También se reabsorbe algo de agua a través de las «uniones estrechas». La acumulación de líquido y solutos dentro del espacio lateral intercelular aumenta la presión hidrostática en este compartimento. El aumento de la presión hidrostática fuerza el paso de líquido y solutos al interior de los capilares*. Así, la reabsorción de agua sigue a la reabsorción de soluto en el túbulo proximal. La reabsorción de líquido es lige-

*Además, la presión oncótica proteica en los capilares peritubulares (π_{pc}) está elevada por el proceso de filtración glomerular (v. cap. 32). La π_{pc} facilita la captación de fluido y solutos al interior del capilar.

http://booksmedicos.org

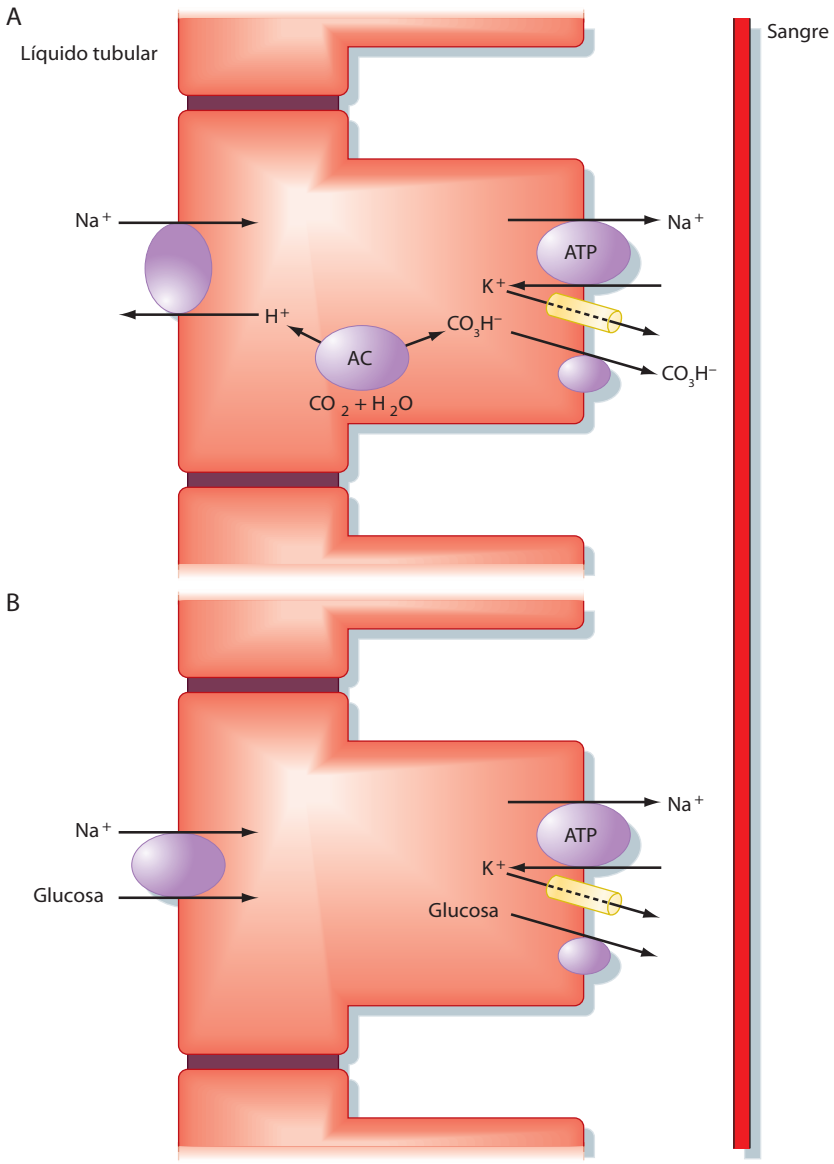


Figura 33-1. Procesos de transporte del Na^+ en la primera mitad del túbulo proximal. Estos mecanismos de transporte están presentes en todas las células de la primera mitad del túbulo proximal, pero se han separado en diferentes células para simplificar la discusión. **A**, Funcionamiento del antitransportador Na^+-H^+ (NHE3) en la membrana apical, y de la Na^+,K^+-ATPasa y de los transportadores de bicarbonato, que incluyen el antitransportador Cl^--CO_3H^- (AE2) y el cotransportador $1Na^+$-$3CO_3H^-$ (NBC1; v. capítulo 36) en la membrana basolateral que media en la reabsorción de CO_3HNa. Se debe tener en cuenta que un único transportador de CO_3H^- se ilustra por simplicidad. El dióxido de carbono y el agua se combinan dentro de las células para formar H^+ y CO_3H^- en una reacción facilitada por la anhidrasa carbónica (AC). **B**, Funcionamiento del cotransportador Na^+-glucosa (SGLT2) en la membrana apical, en conjunción con la Na^+,K^+-ATPasa y el transportador de glucosa (GLUT2) en la membrana basolateral, que media en la reabsorción de Na^+-glucosa. Las mutaciones que inactivan el gen *GLUT2* conducen a una disminución de la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal y a glucosuria (es decir, glucosa en la orina). Aunque no se muestre, la reabsorción de Na^+ también está acoplada con la de otros solutos, que incluyen aminoácidos, P_i y lactato. La reabsorción de estos solutos está mediada por cotransportadores Na^+-aminoácido, Na^+-P_i y Na^+-lactato, localizados en la membrana apical, y transportadores para aminoácido, P_i, y lactato dependientes de la Na^+,K^+-ATPasa localizados en la membrana basolateral. Se han identificado tres clases de transportadores de aminoácidos en el túbulo proximal: dos que transportan en conjunto Na^+ con aminoácidos o bien ácidos o bien básicos, y uno que no requiere Na^+, que transporta aminoácidos básicos.

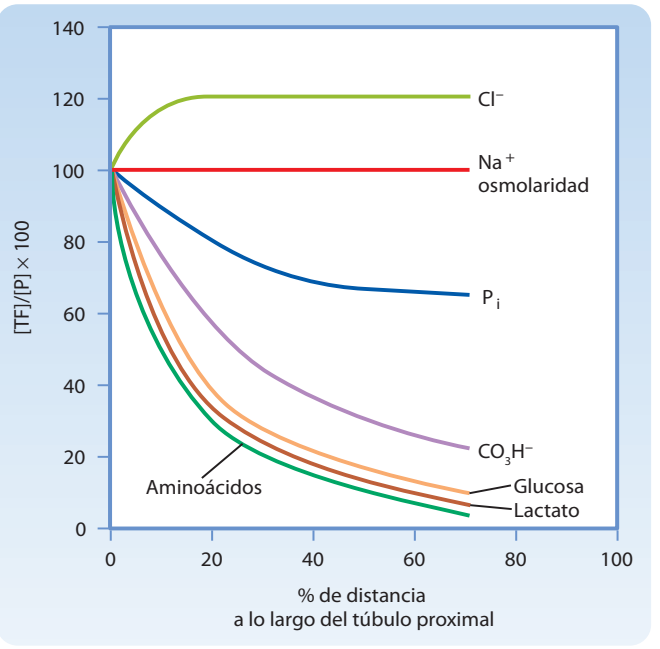
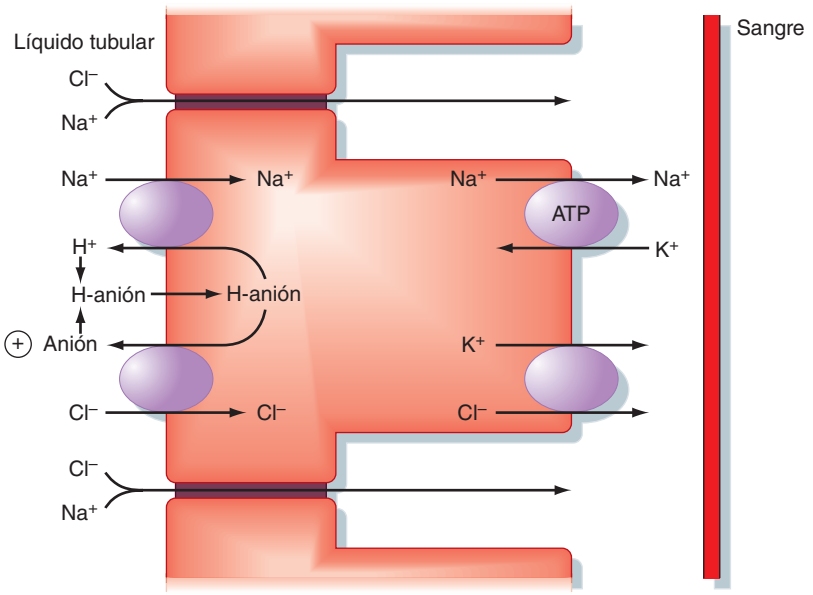


Figura 33-2. Concentración de solutos en el líquido tubular en función de la longitud a lo largo del túbulo proximal. [FT] es la concentración de la sustancia en el líquido tubular; [P] es la concentración de la sustancia en el plasma. Los valores sobre 100 indican que se reabsorbe relativamente menos soluto que agua, y los valores por debajo de 100 indican que se reabsorbe más sustancia que agua.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 33-3.** Procesos de transporte de Na^+ en la segunda mitad del túbulo proximal. El Na^+ y el Cl^- entran en la célula a través de la membrana apical mediante el funcionamiento de los antitransportadores paralelos Na^+-H^+ y Cl^--anión. En este proceso, puede estar involucrado más de un antitransportador de Cl^--anión, pero solamente está representado uno. El H^+ segregado y el anión se combinan en el líquido tubular para formar un complejo H^+-anión que puede reciclarse a través de la membrana plasmática. La acumulación de complejos H^+-anión en el fluido tubular establece un gradiente de concentración H^+-anión que favorece el reciclado H^+-anión a través de la membrana plasmática apical al interior de la célula. Dentro de la célula, el H^+ y el anión se disocian y se reciclan de vuelta, a través de la membrana plasmática apical. El resultado neto es una captación de NaCl a través de la membrana apical. El anión puede ser: los iones hidroxilos (OH^+), el formato (CO_2H^-), el oxalato, el CO_3H^-, o el sulfato. El voltaje transepitelial positivo en la luz, indicado por el signo más dentro del círculo en la luz tubular, se genera por la difusión del Cl^- (de la luz a la sangre) a través de las «uniones estrechas». La alta [Cl^-] del fluido tubular proporciona la fuerza conductora para la difusión de Cl^-. También se reabsorbe algo de glucosa en la segunda mitad del túbulo proximal por un mecanismo similar al descrito en la primera mitad del túbulo proximal, excepto que el cotransportador (gen *SGLT1*) transporta $2Na^+$ con una glucosa, y tiene más alta afinidad y más baja capacidad que el cotransportador Na^+-glucosa de la primera parte del túbulo proximal (es decir, el SGLT2). Además, la glucosa sale de la célula a través de la membrana basolateral por la GLUT1, en vez de por la GLUT2 como lo hace en la primera mitad del túbulo proximal.

● Tabla 33-4. Transporte de NaCl a lo largo de la nefrona

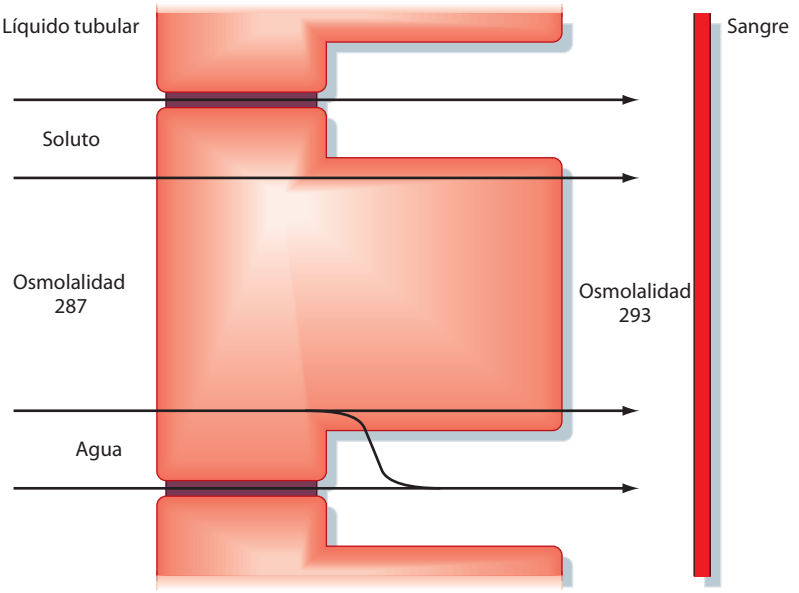
Segmento	Porcentaje de filtrado reabsorbido	Mecanismos de entrada de Na^+ a través de la membrana apical	Principales hormonas reguladoras
Túbulo proximal	67%	Antitransportador Na^+-H^+, cotransportador Na^+ con aminoácidos y solutos orgánicos, antitransportador $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$, paracelular	Angiotensina-II Noradrenalina Adrenalina Dopamina
Asa de Henle	25%	Cotransportador $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$	Aldosterona Angiotensina-II
Túbulo distal	≈ 5%	Cotransportador de NaCl (al inicio) Canales del Na^+ (al final)	Aldosterona Angiotensina-II
Conducto colector	≈ 3%	Canales del Na^+	Aldosterona, PNA,PNB, urodilatina, uroguanilina, guanilina, angiotensina-II

● Tabla 33-5. Transporte de agua a lo largo de la nefrona

Segmento	Porcentaje del filtrado reabsorbido	Mecanismos de reabsorción de agua	Hormonas que regulan la permeabilidad al agua
Túbulo proximal	67%	Pasivo	Ninguna
Asa de Henle	15%	Solamente en la rama descendente delgada; pasivo	Ninguna
Túbulo distal	0%	No se reabsorbe agua	Ninguna
Final del túbulo distal y conducto colector	≈ 8%-17%	Pasivo	ADH, PNA, PNB*

*Los péptidos natriuréticos atrial y cerebral inhiben la permeabilidad al agua estimulada por la hormona antidiurética.

http://booksmedicos.org



● Figura 33-4. Rutas de reabsorción de agua y soluto a través del túbulo proximal. El transporte de solutos que incluyen Na^+, Cl^- y solutos orgánicos, dentro del espacio intercelular lateral aumenta la osmolalidad de este compartimento, que establece la fuerza conductora para la reabsorción de agua a través del túbulo proximal. Esto se produce porque alguna Na^+,K^+-ATPasa y algunos transportadores de solutos orgánicos, CO_3H^- y Cl^-, se localizan en las membranas laterales celulares y depositan estos solutos dentro de las células. Además, algo de NaCl entra también en el espacio lateral intercelular por difusión a través de las «uniones estrechas» (es decir, por vía paracelular). Una consecuencia importante del flujo osmótico de agua a través de las vías transcelular y paracelular en el túbulo proximal es que algunos solutos, especialmente K^+ y Ca^{++}, están entrando con el líquido reabsorbido, y de ese modo se reabsorben por un proceso de arrastre de solvente.

ramente hiperosmótica con respecto al plasma. Sin embargo, esta diferencia en la osmolalidad es tan pequeña que, habitualmente, se dice que la reabsorción tubular proximal es isoosmótica (esto es, el 67% de la carga filtrada de soluto y agua se reabsorbe). Además, hay poca diferencia en la osmolalidad del líquido tubular al comienzo y al final del túbulo proximal. Una consecuencia importante del flujo osmótico del agua a través del túbulo proximal es que alguno de los solutos, especialmente el K^+ y el Ca^{++}, entran en el líquido reabsorbido y, de ese modo, se reabsorben por el proceso de arrastre de solvente (v. fig. 33-4). La reabsorción de prácticamente todos los solutos orgánicos, el Cl^- y otros iones y el agua se acopla a la reabsorción de Na^+. Por tanto, los cambios en la reabsorción de Na^+ influyen en la reabsorción de agua y de otros solutos por el túbulo proximal.

Reabsorción de proteínas

Las proteínas filtradas por el glomérulo se reabsorben en el túbulo proximal. Como se mencionó previamente, las hormonas peptídicas, las proteínas pequeñas y escasas cantidades de proteínas grandes, como la albúmina, se filtran por el glomérulo. En términos generales, solamente un pequeño porcentaje de proteínas cruza el glomérulo y penetra en el espacio de Bowman (esto es, la concentración de proteínas en el ultrafiltrado glomerular es sólo de 40 mg/l). Sin embargo, la cantidad de proteína filtrada al día es significativa, porque la tasa de filtración glomerular (GFR) es demasiado alta:

● Ecuación 33-1

$$\text{Proteína filtrada} = \text{GFR} \times [\text{proteína}] \text{ en el ultrafiltrado}$$

$$\text{Proteína filtrada} = 180 \text{ l/día} \times 40 \text{ mg/l}$$
$$= 7.200 \text{ mg/día, o } 7{,}2 \text{ g/día}$$

Las proteínas se someten a endocitosis ya sea de manera intacta o después de ser parcialmente degradadas por enzimas de la superficie de las células del túbulo proximal. Una vez que las proteínas y los péptidos están dentro de las células, las enzimas las digieren en sus aminoácidos constituyentes, que abandonan la célula por transportadores proteicos de la membrana basolateral y, así, retornan a la sangre. Habitualmente, este mecanismo reabsorbe prácticamente todas las proteínas filtradas, y así la orina está esencialmente libre de ellas. Sin embargo, como el mecanismo se satura fácilmente, un aumento de las proteínas filtradas causa **proteinuria** (aparición de proteína en orina). La alteración de la barrera de filtración glomerular para las proteínas aumenta la filtración de proteínas y da lugar a proteinuria. La proteinuria se observa con frecuencia en la enfermedad renal.

● Tabla 33-6.
Algunos aniones orgánicos secretados por el túbulo proximal

Aniones endógenos	Fármacos
AMPc, GMPc	Acetazolamida
Sales biliares	Clorotiazida
Hipuratos	Furosemida
Oxalato	Penicilina
Prostaglandinas: PGE_2, $PGF_{2\alpha}$	Probenecid
Urato	Salicilato (aspirina)
Vitaminas: ascorbato, folato	Hidroclorotiazida
	Bumetanida
	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
	Indometacina

Secreción de aniones orgánicos y cationes orgánicos

Las células del túbulo proximal también segregan aniones y cationes orgánicos. La secreción de aniones y cationes orgánicos por el túbulo proximal desempeña un papel crucial para limitar la exposición del organismo a los compuestos tóxicos derivados de fuentes endógenas y exógenas (es decir, xenobióticos). Muchos de los aniones y cationes orgánicos (tablas 33-6 y 33-7) que se segregan por el túbulo proximal son productos finales del metabolismo que circulan en el plasma. El túbulo proximal también segrega numerosos compuestos orgánicos exógenos, incluyendo numerosos fármacos y productos químicos tóxicos. Muchos de estos compuestos orgánicos pueden estar unidos a proteínas plasmáticas, y no se filtran fácilmente. Por tanto, sólo una pequeña proporción de estas sustancias potencialmente tóxicas se eliminan del organismo por excreción después de una sola filtración. Estas sus-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A NIVEL CELULAR

Los canales de agua denominados **aquaporinas (AQP)** intervienen en la reabsorción transcelular de agua a través de muchos segmentos de la nefrona. En 2003, el doctor Peter Agre recibió el Premio Nobel de Química por su descubrimiento de que las AQP regulan y facilitan el transporte de agua a través de las membranas celulares, un proceso esencial para todos los organismos vivos. Hasta la fecha, se han identificado 11 aquaporinas. La familia AQP se clasifica en dos grupos según sus características de permeabilidad. Un grupo (aquaporinas) es permeable al agua (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6, y AQP8). El otro grupo (aquagliceroporinas) es permeable al agua y a pequeños solutos, especialmente al glicerol (AQP3, AQP7, AQP9, AQP5 y AQP10). Las aquaporinas forman tetrámeros en la membrana plasmática de las células, de tal modo que cada subunidad forma un canal de agua. En los riñones, la AQP1 se expresa en las membranas apical y basolateral de las células del túbulo contorneado proximal y de la rama descendente delgada del asa de Henle. La importancia de la AQP1 en la reabsorción renal de agua se puso de relieve mediante estudios en ratones *knockout* para AQP1. Estos ratones presentaban un aumento del gasto urinario (poliuria) y una capacidad reducida de concentrar la orina. Además, la tasa de reabsorción de agua por el túbulo proximal fue un 50% más baja en los ratones sin AQP1 que en los normales. La AQP7 y la AQP8 también se expresan en el túbulo proximal. La AQP2 se expresa en la membrana plasmática apical de las células principales del conducto colector, y su expresión en la membrana se regula por la hormona antidiurética (ADH) (v. capítulo 34). La AQP3 y la AQP4 se expresan en la membrana basolateral de las células principales en el conducto colector. Los ratones con deficiencia de AQP3 y AQP4 (es decir, ratones *knockout*) tienen defectos en la capacidad para concentrar orina (v. capítulo 34). Las AQP se expresan también en muchos órganos del cuerpo, que incluyen el pulmón, los ojos, la piel, las glándulas secretoras y el cerebro, donde de-sempeñan papeles fisiológicos clave. Por ejemplo, la AQP4 se expresa en las células de la barrera hematoencefálica. En ratones *knockout* de AQP4 se afecta la permeabilidad acuosa de la barrera hematoencefálica de tal modo que el edema cerebral se reduce en los ratones AQP4 *knockout* después de una sobrecarga de agua e hiponatremia.

A NIVEL CELULAR

La endocitosis de una proteína por el túbulo proximal está mediada por proteínas de la membrana apical que se unen a proteínas luminales y péptidos. Estos péptidos, denominados **receptores endocíticos multiligando**, pueden unir un rango amplio de péptidos y proteínas y, de ese modo, median en su exocitosis. La **mesalina** y la **cubilina** median en la endocitosis de proteína y péptido en el túbulo proximal. Ambas son glucoproteínas, y la mesalina un miembro de la familia de genes del receptor de lipoproteínas de baja densidad.

tancias también se segregan del capilar peritubular al fluido tubular. Estos mecanismos secretores son muy poderosos y eliminan prácticamente todos los aniones y cationes orgánicos del plasma que entran en los riñones.

Tabla 33-7.
Algunos cationes orgánicos secretados por el túbulo proximal

Endógenos	Fármacos
Creatinina	Atropina
Dopamina	Isoproterenol
Adrenalina	Cimetidina
Noradrenalina	Morfina
	Quinina
	Amiloride
	Procainamida

APLICACIÓN CLÍNICA

El urinoanálisis es una herramienta importante para la detección de enfermedad. Un análisis meticuloso de la orina incluye su valoración macroscópica y microscópica. Éste se realiza por valoración visual de la orina, el examen microscópico, y la evaluación química, que se realiza con tiras reactivas *dipstick*. La prueba *dipstick* es barata y rápida (se realiza en menos de 5 minutos). Las tiras reactivas *dipstick* de orina detectan la presencia de muchas sustancias, que incluyen bilirrubina, sangre, glucosa, cuerpos cetónicos, proteínas y pH. Es habitual encontrar trazas de proteínas en la orina. Éstas pueden derivar de dos procedencias: *a*) la filtración y la reabsorción incompleta por el túbulo proximal, y *b*) la síntesis por la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Las células del asa ascendente gruesa producen **glucoproteína de Tamm-Horsfall** que se segregan en el líquido tubular. Como el mecanismo para la reabsorción de proteínas está «aguas arriba» de la rama ascendente gruesa (es decir, en el túbulo proximal), la glucoproteína Tamm-Horsfall segregada aparece en la orina. Sin embargo, cantidades mayores que trazas de proteínas en la orina son, con frecuencia, indicativas de enfermedad renal.

Por tanto, estas sustancias se eliminan del plasma por ambos procesos: filtración y secreción.

La figura 33-5 ilustra los mecanismos de transporte del anión orgánico (OA^-) a través del túbulo proximal. Esta vía secretora tiene una tasa de transporte máximo, especificidad baja (es decir, transporta muchos OA^-), y es responsable de la secreción de todos los OA^- listados en la tabla 33-6. Los OA^- se introducen en la célula a través de la membrana basolateral, contra su gradiente químico, en intercambio con α-cetoglutarato (α-KG) por varios mecanismos de antitransporte OA^--α-KG (OAT1, OAT2 y OAT3). El α-KG se acumula en las células por el metabolismo del glutamato y por un cotransporte Na^+-α-KG (es decir, un transportador Na^+-dicarboxilato [NaDC]) también presente en la membrana basolateral. Así, la captación de OA^- en la célula contra su gradiente electroquímico se acopla a la salida de α-KG fuera de la célula, bajo su gradiente químico generado por el mecanismo del cotransporte Na^+-α-KG. El resultado de una más alta concentración de OA^- proporciona una fuerza de conducción para la salida de OA^- a través de la membrana luminal al líquido tubular por un mecanismo mal comprendido. Sin embargo, estudios recientes sugieren que los OA^- se transportan a través de la membrana apical por un OAT4, que es electrogénico, y por una MRP2 (proteína 2 asociada con la resistencia a multifármacos) (v. fig. 33-5).

http://booksmedicos.org

La figura 33-6 ilustra el mecanismo de transporte del catión orgánico (OC^+) a través del túbulo proximal. Los OC^+ son captados al interior de la célula a través de la membrana basolateral por varios transportadores que tienen diferentes especificidades de substratos. Un mecanismo que no ha sido caracterizado por completo implica la difusión pasiva. Además, los OC^+ son transportados dentro de las células tubulares a través de la membrana basolateral por tres proteínas de transporte relacionadas (OC1, OC2, y OC3). Estos transportadores median la captación difusiva de OC^+ al interior de la célula. La captación por los cuatro mecanismos se conduce por la magnitud de la diferencia de potencial negativo de la célula a través de la membrana basolateral. El transporte de OC^+ a través de la membrana luminal al líquido tubular, que es por secreción con paso tasa-limitante, está mediado por varios transportadores, que incluyen dos antitransportes OC^+-H^+ (OCTN1 y OCTN2) y MDR1 (también conocida como glucoproteína-P). Estos mecanismos de transporte que median en la secreción de OC^+ son no-específicos; varios OC^+ compiten por cada vía de transporte. La secreción de OC^+ está estimulada por la proteincinasa A y C y por la testosterona.

APLICACIÓN CLÍNICA

Como los aniones orgánicos compiten por la misma vía secretora, los niveles plasmáticos elevados de un anión, a menudo inhiben la secreción de otros. Por ejemplo, la infusión de *p*-aminohipúrico (PAH) puede reducir la secreción de penicilina por el túbulo proximal. Dado que los riñones son responsables de la eliminación de la penicilina, la infusión de PAH en individuos que están recibiendo penicilina reduce la excreción de ésta y, por tanto, alarga la vida media biológica del fármaco. En la Segunda Guerra Mundial, cuando la penicilina escaseaba, los hipuratos se suministraron junto con la penicilina para aumentar el efecto terapéutico del fármaco.

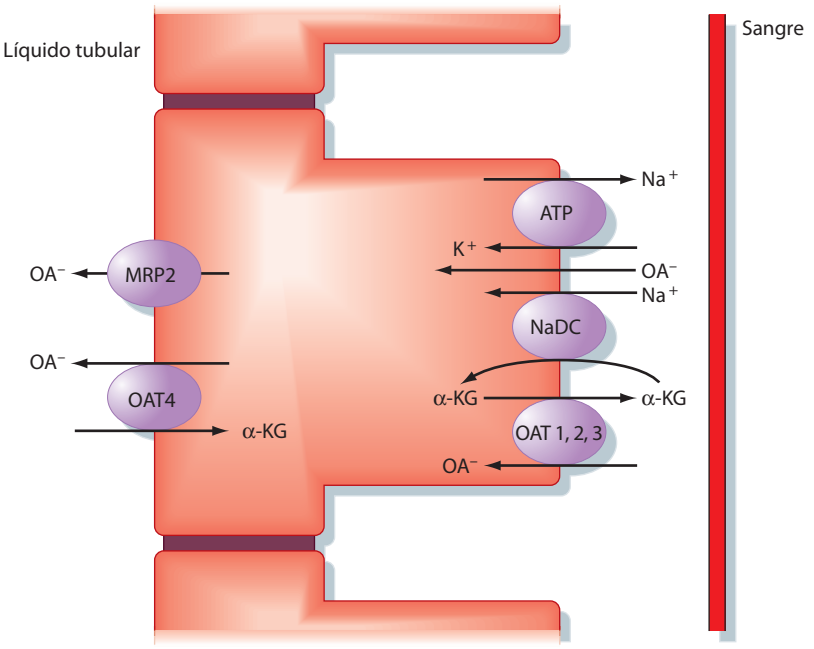
La cimetidina, un antagonista H_2 de la histamina, se utiliza para tratar las úlceras gástricas. Los mecanismos de transporte del catión orgánico en el túbulo proximal segregan cimetidina. Si la cimetidina se administra a pacientes que también están recibiendo procainamida (un fármaco usado para el tratamiento de las arritmias cardíacas), la cimetidina reduce la excreción urinaria de procainamida (también un catión orgánico) por competir con este fármaco antiarrítmico por la vía de secreción. Así, la coadministración de cationes orgánicos puede aumentar las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos a niveles mucho más altos que los que se alcanzan cuando los fármacos se administran solos. Este efecto puede llevar a la toxicidad del fármaco.

Asa de Henle

El asa de Henle reabsorbe aproximadamente el 25% del NaCl filtrado y el 15% del agua filtrada. La reabsorción de NaCl en el asa de Henle se produce tanto en la rama ascendente delgada como en la rama ascendente gruesa. La rama descendente delgada no reabsorbe NaCl. La reabsorción de agua se produce exclusivamente en la rama descendente delgada por los canales del agua AQP1. La rama ascendente es impermeable al agua. Además, el Ca^{++} y el CO_3H^- se reabsorben también en el asa de Henle (v. capítulos 35 y 36 para más detalles).

La rama ascendente delgada reabsorbe NaCl por un mecanismo pasivo. La reabsorción de agua, pero no de NaCl, en la rama descendente delgada aumenta la [NaCl] en el líquido tubular que penetra en la rama ascendente delgada. Como el líquido rico en NaCl se mueve hacia la corteza, el Nal se difunde fuera del fluido tubular a través del asa ascendente delgada al fluido intersticial medular, bajo un gradiente de concentración dirigido del líquido tubular al intersticio.

El elemento clave en la reabsorción de soluto por el asa ascendente gruesa es la Na^+,K^+-ATPasa de la membrana basolateral (fig. 33-7). Como ocurre con la reabsor-



● **Figura 33-5.** Secreción de aniones orgánicos (OA^-) a través del túbulo proximal. Los OA penetran en la célula a través de la membrana basolateral por uno de los tres mecanismos de antitransporte OA^--α-cetoglutarato (α-KG) (OAT1, OAT2, OAT3). La captación de α-KG dentro de la célula, contra su gradiente de concentración química, se dirige por el movimiento del Na^+ dentro de la célula por el transportador Na^+-dicarboxilato (NaDC). La [Na^+] en el interior de la célula es baja por la Na^+,K^+-ATPasa de la membrana basolateral, que transporta Na^+ fuera de la célula en intercambio con K^+ (no mostrado). El α-KG se recicla a través de la membrana basolateral por los OAT en intercambio con OA^-. Los OA^- dejan la célula a través de la membrana apical, más habitualmente por el MRP2 y el OAT4.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

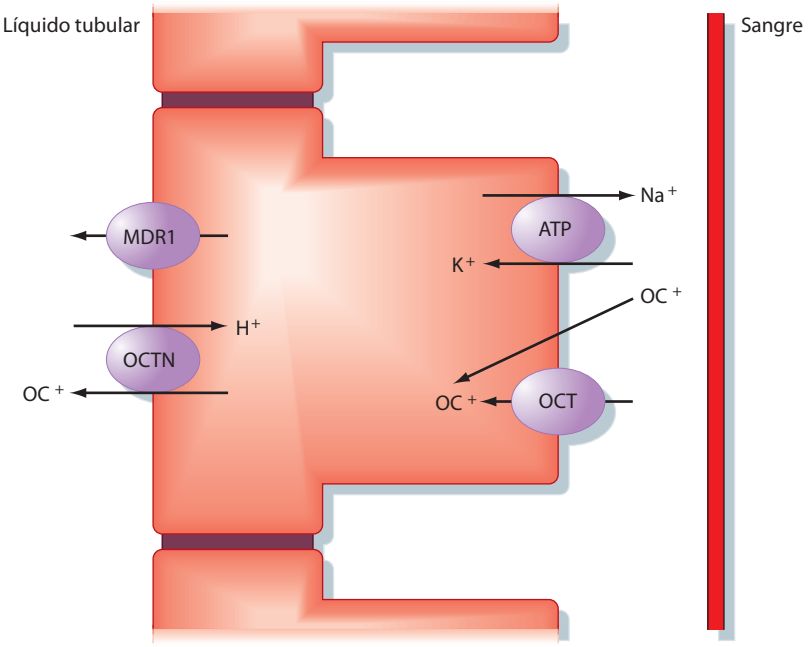


Figura 33-6. Secreción de cationes orgánicos (OC^+) a través del túbulo proximal. Los OC^+ penetran en la célula a través de la membrana basolateral por cuatro vías de transporte: la difusión pasiva y tres unitransportadores (OCT1, OCT2, OCT3, representados como un solo transportador por claridad) que median la captación electrogénica. La captación de OC^+ dentro de la célula, contra su gradiente de concentración química, se conduce por una diferencia de potencial negativo celular. Los OC^+ dejan la célula a través de la membrana apical en intercambio con H^+ por dos antitransportadores OC^+-H^+ (OCTN1, OCTN2, representados como un único transportador por claridad) y por el MDR1.

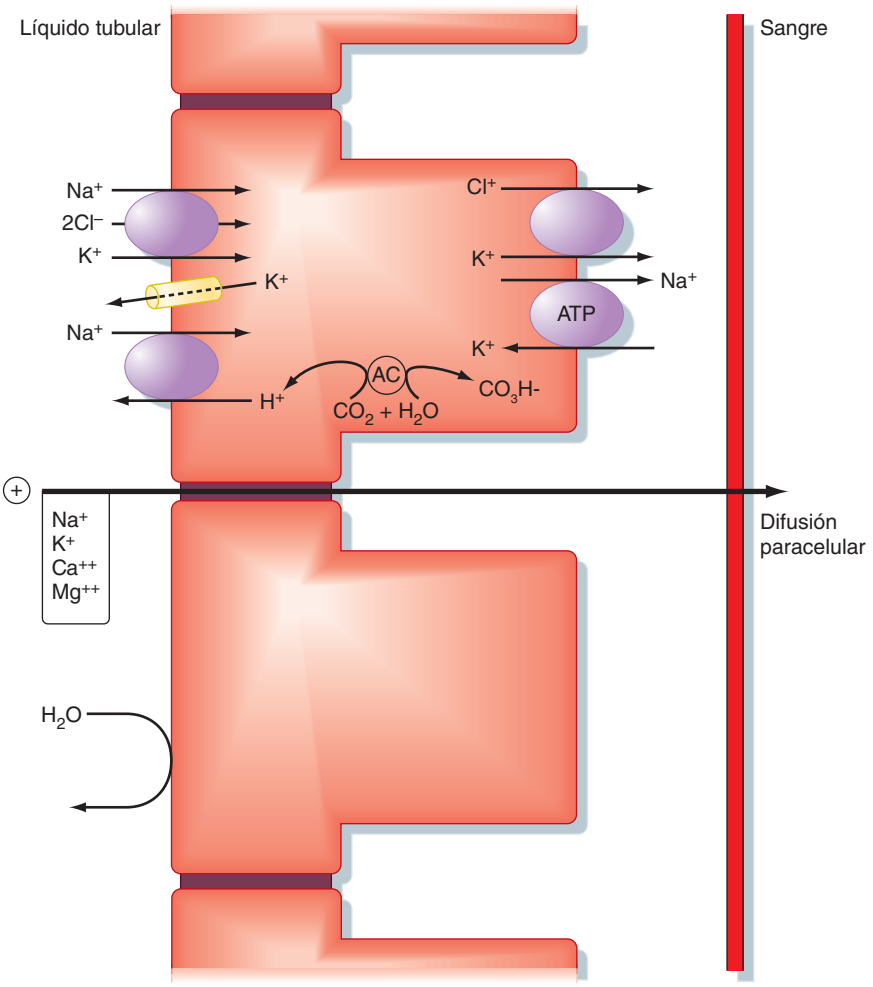


Figura 33-7. Mecanismos de transporte para la reabsorción de NaCl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. La carga positiva en la luz desempeña el papel principal en conducir la reabsorción pasiva paracelular de cationes. Las mutaciones del canal del K^+ de la membrana apical (ROMK), del cotransportador $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ de la membrana apical (NKCC2), o del canal basolateral del Cl^- (ClCNKB) causan el síndrome de Bartter (v. el cuadro clínico del síndrome de Bartter). AC: anhidrasa carbónica.

http://booksmedicos.org

ción en el túbulo proximal, la reabsorción de cada soluto por la rama ascendente gruesa está ligada a la Na^+,K^+-ATPasa. Esta bomba mantiene una [Na^+] intracelular baja, que proporciona un gradiente químico favorable para el movimiento del Na^+ desde el líquido tubular al interior de la célula. El movimiento del Na^+ a través de la membrana apical dentro de la célula está mediada por el cotransporte $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ (NKCC2), que acopla el movimiento de $1Na^+$ con $1K^+$ y $2Cl^-$. Utilizando la energía potencial liberada por el movimiento en caída del Na^+ y el Cl^-, este cotransporte conduce hacia arriba el movimiento del K^+ dentro de la célula. El canal del K^+ en la membrana plasmática apical desempeña un papel importante en la reabsorción de NaCl por la rama ascendente gruesa. Este canal del K^+ permite que el K^+ transportado dentro de la célula por el cotransporte $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ regrese de vuelta al líquido tubular. Como la [K^+] en el líquido tubular es relativamente baja, este K^+ es necesario para que actúe continuamente el cotransporte $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$. Un antitransporte Na^+-H^+ en la membrana apical de la célula también media en la reabsorción de Na^+, como también en la secreción de H^+ (reabsorción de CO_3H^-), en la rama ascendente gruesa (v. capítulo 36). El Na^+ deja la célula a través de la membrana basolateral por la Na^+,K^+-ATPasa, mientras que el K^+, el Cl^- y el CO_3H^- dejan la célula a través de la membrana basolateral por caminos separados.

El voltaje a través de la rama ascendente gruesa es importante para la reabsorción de varios cationes. El fluido tubular está cargado positivamente respecto a la sangre por la localización única de las proteínas de transporte en las membranas apical y basolateral. Dos puntos son importantes: *a*) el transporte aumentado de NaCl por la rama ascendente gruesa aumenta la magnitud del voltaje positivo en la luz, y *b*) este voltaje es una fuerza conductora importante para la reabsorción de varios cationes, que incluyen Na^+, K^+, Mg^{++} y Ca^{++}, a través de una vía paracelular (v. fig. 33-7). La importancia de esta vía paracelular en la reabsorción de soluto está remarcada, por la observación de que las mutaciones que inactivan la proteína claudina-16 de las «uniones estrechas» reducen la reabsorción de Mg^{++} y Ca^{++} por la rama ascendente gruesa, incluso en presencia de voltaje transepitelial positivo en la luz.

En resumen, la reabsorción de NaCl a través de la rama ascendente gruesa se produce por vías transcelular y paracelular. El 50% de la reabsorción del NaCl es transcelular, y el otro 50% es paracelular. Como la rama ascendente gruesa no reabsorbe agua, la reabsorción del NaCl y de otros solutos reduce la osmolaridad del líquido tubular a menos de 150 mOsm/kg de H_2O. Por esto, como la rama ascendente gruesa produce un líquido que está diluido respecto al plasma, la rama ascendente del asa de Henle se denomina **«segmento dilutor».**

Túbulo distal y conducto colector

El túbulo distal y el conducto colector reabsorben aproximadamente el 8% del NaCl filtrado, segregan cantidades variables de K^+ e H^+, y reabsorben una cantidad variable de agua (≈ del 8 al 17%). El segmento inicial del túbulo distal (principio del túbulo distal) reabsorbe Na^+, Cl^- y Ca^{++} y es impermeable al agua (fig. 33-8). El Na^+ deja la célula por la acción de la Na^+,K^+-ATPasa, y el Cl^- deja la célula por difusión a través de los canales del Cl^-. Por ello, la dilución del líquido tubular comienza en la rama ascendente y continúa en el principio del túbulo distal.

El segmento último del túbulo distal (final del túbulo distal) y el conducto colector están compuestos de dos tipos de células: **células principales** y **células intercaladas**. Como se ilustra en la figura 33-9, las células principales reabsorben NaCl y agua, y segregan K^+. Las células intercaladas segregan o bien H^+ o bien CO_3H^- y, por ello, son importantes en la regulación del equilibrio acidobásico (v. capítulo 36). Las células intercaladas también reabsorben K^+ por la actuación de una H^+,K^+-ATPasa localizada en la membrana plasmática apical. Tanto la reabsorción de Na^+ como la secreción de K^+ por las células principales

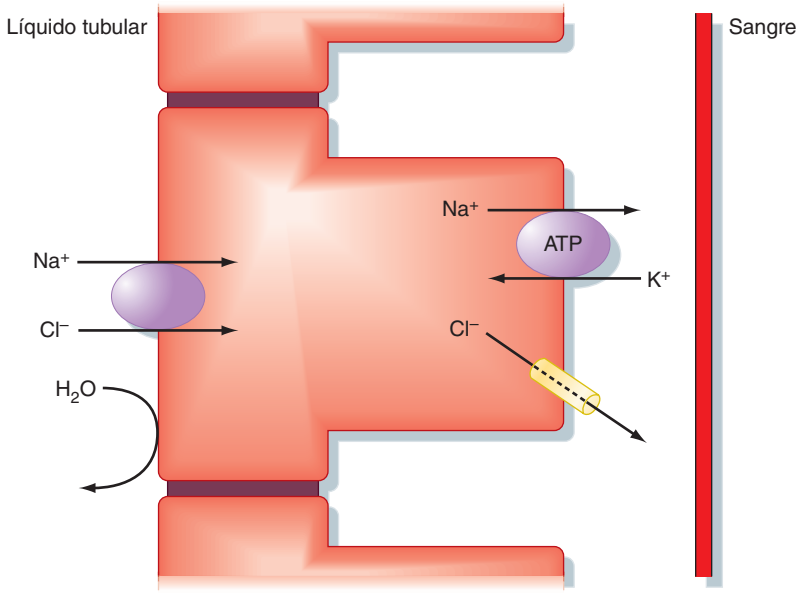
A NIVEL CELULAR

Como se describió en el capítulo 1, las células epiteliales están unidas en sus superficies apicales por «uniones estrechas» (a.k.a. zónula ocludens). Diversas proteínas se han identificado actualmente como componentes de la «unión estrecha», que incluyen proteínas que abarcan la membrana de una célula y se unen a la porción extracelular de la misma molécula en la célula adyacente (p. ej., la ocludina y las claudinas), así como también proteínas fijadoras citoplasmáticas (p. ej., ZO-1, ZO-2 y ZO-3) que ligan las proteínas que abarcan la membrana al citoesqueleto de la célula. De estas proteínas de unión, las claudinas parecen ser importantes para determinar las características de permeabilidad de la «unión estrecha». Como se apuntó, la claudina-16 es crucial para determinar la permeabilidad de las «uniones estrechas» en la rama ascendente gruesa del asa de Henle a los cationes divalentes. En células cultivadas de riñón se ha demostrado que la claudina-4 controla la permeabilidad al Na^+ de la «unión estrecha», mientras que la claudina-15 determina si una «unión estrecha» es permeable a cationes o a aniones. Así, las características de permeabilidad de las «uniones estrechas» en diferentes segmentos de la nefrona se determinan, por lo menos en parte, por claudinas específicas expresadas por las células en este segmento.

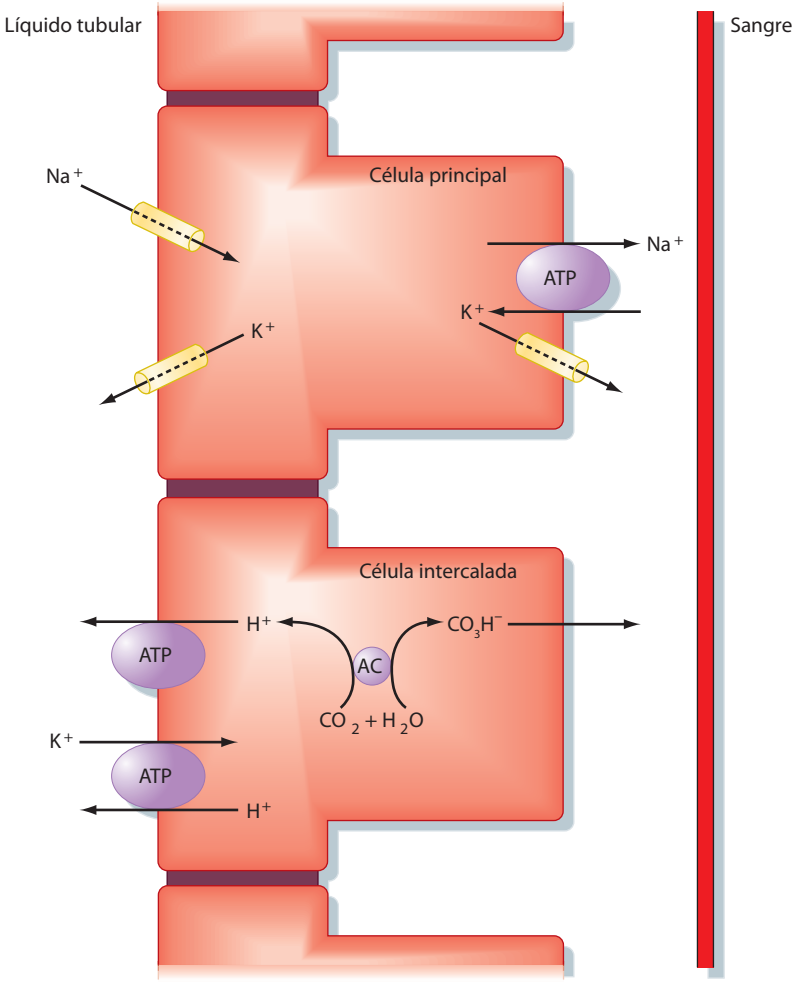
A NIVEL CELULAR

El **síndrome de Bartter** consiste en un conjunto de enfermedades genéticas autonómicas recesivas que se caracterizan por hipopotasemmia, alcalosis metabólica e hiperaldosteronismo (tabla 33-3). Las mutaciones inactivadoras en la codificación del gen para el cotransporte $1Na^+1K^+2Cl^-$ (NKCC2 o SLC12A1), para el canal apical de K^+ (KCNJ1 o ROMK) o para el canal del Cl^- basolateral (ClCNKB) disminuyen tanto la reabsorción de NaCl como de K^+ por la rama ascendente gruesa, lo que, a cambio, causa hipopotasemia (es decir, baja [K^+] en plasma) y una disminución del volumen de LEC. La disminución del volumen estimula la secreción de aldosterona, que, en cambio, estimula la reabsorción de NaCl y la secreción de H^+ por el túbulo distal y el conducto colector (v. más adelante).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 33-8. Mecanismos de transporte para la reabsorción de Na^+ y Cl^- en el primer segmento del túbulo distal. Este segmento es impermeable al agua.



● Figura 33-9. Vías de transporte en las células principales y secreción de H^+ en las células intercaladas del túbulo distal y del conducto colector. AC: anhidrasa carbónica.

http://booksmedicos.org

dependen de la actividad de la Na^+,K^+-ATPasa de la membrana basolateral (v. fig. 33-9). Debido a que mantiene una [Na^+] intracelular baja, esta bomba proporciona un gradiente químico favorable para el movimiento del Na^+ desde el fluido celular hacia el interior de la célula. El Na^+ penetra en la célula a través de la membrana apical por difusión por los canales epiteliales selectivos para el Na^+ (ENaCs) de la membrana apical, y la carga negativa del interior de la célula facilita la entrada de Na^+. El Na^+ abandona la célula a través de la membrana basolateral y penetra en la sangre por acción de la Na^+,K^+-ATPasa. La reabsorción de Na^+ genera un voltaje luminal negativo al final del túbulo distal y en el conducto colector, que proporciona la fuerza conductora para la reabsorción del Cl^- a través de la vía paracelular. Una cantidad variable de agua se reabsorbe a través de las células principales al final del túbulo distal y en el conducto colector. La reabsorción de agua está mediada por el canal de agua AQP2 localizado en la membrana plasmática apical, y por los AQP3 y AQP4 localizados en la membrana basolateral de las células principales. En presencia de hormona antidiurética (ADH), el agua se reabsorbe. Por el contrario, en ausencia de ADH, el túbulo distal y el conducto colector reabsorben poca cantidad de agua (v. capítulo 34).

El K^+ se segrega desde la sangre al fluido tubular por las células principales en dos etapas (v. fig. 33-9). Primero, la captación de K^+ a través de la membrana basolateral está mediada por la acción de la Na^+,K^+-ATPasa. Segundo, el K^+ deja la célula por difusión pasiva. Como la [K^+] dentro de la célula es alta (≈ 150 mEq/l) y la [K^+] en el líquido tubular es baja (≈ 10 mEq/l), el K^+ se difunde según su gradiente de concentración bajo por los canales del K^+ de la membrana apical de la célula al líquido celular. Aunque el potencial negativo del interior de las células tiende a retener K^+ dentro de la célula, el gradiente electroquímico a través de la membrana apical favorece la secreción de K^+ desde la célula hacia el líquido tubular (v. capítulo 35). La reabsorción de K^+ por las células intercaladas está mediada por una H^+,K^+-ATPasa localizada en la membrana apical de la célula.

REGULACIÓN DE LA REABSORCIÓN DE NaCl Y AGUA

Cuantitativamente, la angiotensina-II, la aldosterona, las catecolaminas, los péptidos natriuréticos y la uroguanilina son las hormonas más importantes que regulan la reabsorción de N y, de ese modo, la excreción urinaria de NaCl (tabla 33-8). Sin embargo, otras hormonas (que incluyen la dopamina y la adrenomedulina), las fuerzas de Starling, y el fenómeno del equilibrio glomerulotubular influyen en la reabsorción del NaCl. La ADH es la única hormona fundamental que regula directamente la cantidad de agua excretada por los riñones.

La **angiotensina-II** tiene un potente efecto estimulador en la reabsorción de NaCl y agua en el túbulo proximal. También se ha demostrado que estimula la reabsorción de Na^+ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, como también en el túbulo distal y en el conducto colector. Una disminución del volumen de líquido extracelular (LEC) activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (v. capítulo 34 para más detalles), y de ese modo aumenta la concentración plasmática de angiotensina-II.

La **aldosterona** se sintetiza en las células de la capa glomerular de la corteza adrenal, y estimula la reabsorción de NaCl. Actúa en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, en el túbulo distal y en el conducto colector. La mayor parte del efecto de la aldosterona en la reabsorción de NaCl se realiza en el túbulo distal y en el conducto colector. La aldosterona también estimula la secreción de K^+ por el túbulo distal y el conducto colector (v. capítulo 35). La aldosterona aumenta el número de cotransportes Na^+Cl^- al principio del túbulo distal. Aumenta la reabsorción de NaCl a través de las células principales en el túbulo distal y el conducto colector por cuatro mecanismos: *a*) aumentando la cantidad de Na^+,K^+-ATPasa en la membrana basolateral; *b*) aumentando la expresión del canal del sodio (ENAC) en la membrana apical celular; *c*) elevando los niveles de la Sgk1 (cinasa sérica estimulada por glucocorticoides; véase el cuadro molecular), que también aumentan la expresión de ENAC en la membrana apical celular, y *d*) estimulando el CAP1 (proteasa activadora del canal, también denominada «prostatina»), una serina-proteasa que directamente activa los ENaC por proteólisis. Todas estas acciones en conjunto, aumentan la captación de Na^+ a través de la membrana apical de la célula, y facilita la salida de Na^+ del interior de la célula a la sangre. El aumento en la reabsorción de Na^+ genera un voltaje negativo luminal transepitelial a través del túbulo distal y del conducto colector. Este voltaje negativo en la luz proporciona la fuerza de conducción electroquímica para la reabsorción de Cl^- a través de las «uniones estrechas» (es decir, por vía paracelular) en el túbulo distal y en el conducto colector. La secreción de aldosterona se incrementa por hiperpotasemia y por la angiotensina-II (después de la activación del sistema renina-angiotensina), y disminuye

Tabla 33-8. Hormonas que regulan la reabsorción de NaCl y agua

Hormona*	Estímulo principal	Lugar de acción en la nefrona	Efecto sobre el transporte
Angiotensina-II	↑Renina	TP, RAG, TD/CC	↑Reabsorción de NaCl y H_2O
Aldosterona	↑Angiotensina-II, ↑$[K^+]_p$	RAG, TD/CC	↑Reabsorción de NaCl y H_2O**
PNA, PNB, urodilatina	↑VLEC	CC	↓Reabsorción de NaCl y H_2O
Uroguanilina, guanilina	Ingestión oral de NaCl	TP, CC	↓Reabsorción de NaCl y H_2O
Nervios simpáticos	↓VLEC	TP, RAG, TD/CC	↑Reabsorción de NaCl y H_2O**
Dopamina	↑VLEC	TP	↓Reabsorción de NaCl y H_2O
ADH	↑P_{osm}, ↓VLEC	TD/CC	↑Reabsorción de H_2O**

*Todas estas hormonas actúan en minutos, excepto la aldosterona, que ejerce su acción sobre la reabsorción de NaCl con un retraso de 1 hora. La aldosterona consigue su efecto máximo después de unos pocos días.
**El efecto en la reabsorción de H_2O no incluye la rama ascendente gruesa.
PNA: péptido natriurético atrial; PNB: péptido natriurético cerebral, PA: presión arterial; CC: conducto colector; TD: túbulo distal; VLEC: volumen de líquido extracelular; $[K^+]_p$: concentración de potasio plasmático; P_{osm}: osmolalidad plasmática; TP: túbulo proximal; RAG: rama ascendente gruesa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por hipopotasemia y por péptidos natriuréticos (v. el texto siguiente). Al estimular la reabsorción de NaCl en el conducto colector, la aldosterona también, indirectamente, aumenta la reabsorción de agua en este segmento de la nefrona.

El **péptido natriurético atrial (PNA)** y el **péptido natriurético cerebral (PNB)** inhiben la reabsorción de NaCl y agua. La secreción de PNA por la aurícula cardíaca y de PNB por los ventrículos cardíacos se estimula por un aumento en la presión sanguínea y un aumento en el volumen del LEC. El PNA y el PNB reducen la presión sanguínea por disminuir la resistencia periférica total y aumentar la excreción urinaria de NaCl y agua. Estas hormonas también inhiben la reabsorción de NaCl en la porción medular del conducto colector e inhiben la reabsorción de agua estimulada por la ADH a través del conducto colector. Además, el PNA y el PNB también reducen la secreción de ADH de la pituitaria posterior. Estas acciones del PNA y del PNB están mediadas por la activación de receptores guanilil-ciclasa ligados a la membrana, que aumentan los niveles intracelulares del segundo mensajero GMPc. El PNA induce una natriuresis y diuresis más pronunciada que el PNB.

A NIVEL CELULAR

La **Sgk1** (cinasa sérica estimulada por glucocorticoides), una cinasa serina/treonina, desempeña un papel importante en el mantenimiento de la homeostasia del NaCl y del K^+ por la regulación de la excreción del NaCl y el K^+ por los riñones. Estudios realizados en ratones Sgk1-*knockout* revelan que esta cinasa es necesaria para que los animales sobrevivan a una restricción importante de NaCl y a una sobrecarga de K^+. La restricción de NaCl y la sobrecarga de K^+ aumentan la [aldosterona] en plasma, que rápidamente (en minutos) aumenta la expresión de la proteína Sgk1 y su fosforilación. La fosforilación de Sgk1 aumenta la reabsorción de Na^+ mediada por el ENAC en el conducto colector, en principio por aumentar el número de ENaC en la membrana plasmática apical de las células principales, y también por aumentar el número de bombas Na^+,K^+-ATPasa en la membrana basolateral. La Sgk1 fosforilada inhibe la Nedd4-2, una ubiquitín-ligasa que monoubiquitinaliza las subunidades ENAC, y de ese modo las fija como objetivo para trasladarlas por endocitosis de la membrana plasmática y para su subsiguiente destrucción por los lisosomas. La inhibición de Nedd4-2 por Sgk1 reduce la monoubiquitinalización de ENAC, y de ese modo reduce la endocitosis y aumenta el número de canales en la membrana. El mecanismo por el que Sgk1 estimula la excreción de K^+ mediada por ROMK no ha sido aclarado. Estos efectos de Sgk1 preceden al aumento de ENAC, ROMK y a la expresión de la Na^+,K^+-ATPasa, estimulados por la aldosterona, que conduce a un retraso (> 4 horas), con aumento secundario del transporte de NaCl y K^+ por el conducto colector. Las activaciones de polimorfismos de Sgk1 producen un aumento de la presión sanguínea, presumiblemente por aumentar la reabsorción de NaCl por el conducto colector. Como se apuntó, CAP1 es una serina-proteasa que activa directamente el ENAC por proteólisis de las proteínas del canal.

La **urodilatina** y el PNA están codificados por el mismo gen y tienen secuencias de aminoácidos similares. La urodilatina es una hormona de 32 aminoácidos que difiere del PNA por la adicción de cuatro aminoácidos al extremo aminoterminal. La urodilatina se segrega por el

APLICACIÓN CLÍNICA

El **síndrome de Liddle** es un infrecuente trastorno genético caracterizado por un aumento de la presión sanguínea (es decir, hipertensión) secundaria a un aumento del volumen del LEC. El síndrome de Liddle se produce por mutaciones activadoras en, o bien la subunidad β o bien en la γ del canal epitelial del Na (ENaC, que está compuesto por tres subunidades, α, β y γ). Estas mutaciones aumentan el número de canales del Na^+ en la membrana celular apical de las células principales y, de ese modo, la cantidad de sodio reabsorbido por cada canal. En el síndrome de Liddle, la tasa de reabsorción renal de Na^+ es inapropiadamente alta, lo que conduce a un aumento del volumen del LEC y a hipertensión.

Hay dos formas diferentes de **seudohipoaldosteronismo (PHA)** (es decir, los riñones reabsorben NaCl como lo hacen cuando los niveles de aldosterona están bajos; sin embargo, en el PHA, los niveles de aldosterona están elevados). La forma autonómica recesiva se produce por mutaciones que inactivan alguna de las subunidades α, β o γ del ENAC. La causa de la forma autonómica dominante es una mutación que inactiva al receptor del mineralocorticoide. El PHA se caracteriza por un aumento en la excreción de Na^+, una reducción del volumen de LEC, hiperpotasemia e hipotensión.

APLICACIÓN CLÍNICA

Algunos individuos con volumen del LEC expandido y niveles elevados de presión sanguínea se tratan con fármacos que inhiben la **enzima conversora de la angiotensina** (inhibidores de la ECA [p. ej., captopril, enalapril, lisinopril]) y, de este modo, se disminuye el volumen de líquido y la presión arterial. La inhibición de la ECA bloquea la degradación de la angiotensina-I a angiotensina-II y, así, disminuyen los niveles plasmáticos de angiotensina-II (v. el texto para más detalles). La disminución en el plasma de la concentración de angiotensina-II tiene tres efectos. Primero, disminuye la reabsorción de NaCl y agua por la nefrona (especialmente, en el túbulo proximal). Segundo, disminuye la secreción de aldosterona, y así reduce la reabsorción de NaCl en la rama ascendente gruesa, el túbulo distal, y el conducto colector. Tercero, como la angiotensina es un potente vasoconstrictor, una reducción de su concentración permite que las arteriolas sistémicas se dilaten y, de este modo, se disminuya la presión sanguínea arterial. La ECA también degrada la hormona vasodilatadora bradicinina; por tanto, los inhibidores de la ECA aumentan la concentración de bradicinina. Así, los inhibidores de la ECA disminuyen el volumen del LEC y la presión sanguínea arterial por estimular la excreción renal de NaCl y agua y reducir la resistencia periférica total.

http://booksmedicos.org

túbulo distal y el conducto colector, y no está presente en la circulación sistémica; así, la urodilatina influye solamente en la función de los riñones. La secreción de urodilatina se estimula por un aumento de la presión sanguínea y un aumento del volumen del LEC. Inhibe la reabsorción de NaCl y agua a través de la porción medular del conducto colector. La urodilatina es una hormona natriurética y diurética más potente que el PNA, ya que algo de PNA que penetra con la sangre en los riñones se degrada por una endopeptidasa neutra que no tiene efecto sobre la urodilatina.

La **uroguanilina** y la **guanilina** se producen por las células neuroendocrinas del intestino como respuesta a la ingestión oral de NaCl. Estas hormonas penetran en la circulación e inhiben la reabsorción de NaCl y agua por los riñones mediante la activación de receptores guanililciclasa ligados a la membrana, que incrementan la [GMPc] intracelular. La respuesta natriurética de los riñones a una carga de NaCl es más pronunciada cuando se da de forma oral que cuando se administra por vía intravenosa, porque la administración oral de NaCl causa secreción de uroguanilina y guanilina.

Las **catecolaminas** estimulan la reabsorción de NaCl. Las catecolaminas liberadas de los nervios simpáticos (noradrenalina) y de la médula adrenal (adrenalina) estimulan la reabsorción de NaCl y agua por el túbulo proximal, la rama ascendente del asa de Henle, el túbulo distal y el conducto colector. Aunque los nervios simpáticos no se activan cuando el volumen del LEC es normal, cuando el LEC desciende (p. ej., después de una hemorragia), la actividad nerviosa simpática asciende y estimula la reabsorción de NaCl y agua por estos cuatro segmentos de la nefrona.

La **dopamina**, una catecolamina, se libera de los nervios dopaminérgicos en los riñones y también se sintetiza por células del túbulo proximal. La acción de la dopamina es opuesta a la de la noradrenalina y de la adrenalina. La secreción de dopamina se estimula por un aumento del volumen del LEC, y su secreción inhibe directamente la reabsorción de NaCl y agua en el túbulo proximal.

La **adrenomedulina** es una hormona peptídica de 52 aminoácidos que se produce por varios órganos, incluyendo los riñones. La adrenomedulina induce una diuresis y natriuresis marcadas, y su secreción se estimula por fallo cardíaco congestivo y por hipertensión. El efecto principal de la adrenomedulina en los riñones es aumentar la GFR y el flujo sanguíneo renal y, de ese modo, estimula indirectamente la excreción de NaCl y agua.

La **ADH** regula la reabsorción de agua. Es la hormona más importante que regula la reabsorción de agua por los riñones (v. capítulo 34). Esta hormona se segrega por la glándula pituitaria posterior como respuesta a un aumento de la osmolalidad plasmática (un 1% o más) o por una disminución del volumen del LEC (> del 5 al 10% de lo normal). La ADH aumenta la permeabilidad del conducto colector al agua. Incrementa la reabsorción de agua en el conducto colector por el gradiente osmótico que existe a través de la pared del conducto colector (v. capítulo 34). La ADH tiene poco efecto en la excreción urinaria de NaCl.

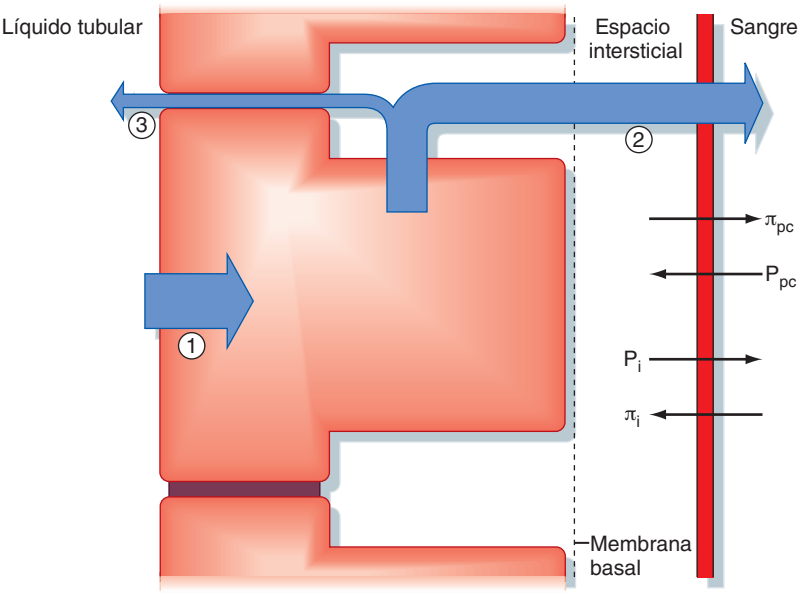
Las **fuerzas de Starling** regulan la reabsorción de NaCl y agua a través del túbulo proximal. Como se describió previamente, el Na^+, el Cl^-, el CO_3H^-, los aminoácidos, la glucosa y el agua se transportan al espacio intercelular del túbulo proximal. Las fuerzas de Starling entre este espacio y los capilares peritubulares facilitan el movimiento del fluido reabsorbido al interior de los capilares. Las fuerzas de Starling a través de la pared de los capilares peritubulares ejercen una presión hidrostática en el capilar peritubular (P_{pc}) y el espacio lateral intercelular (P_i) y la presión oncótica en el capilar peritubular (π_{pc}) y en el espacio lateral intercelular (π_i). De este modo, la reabsorción de agua como resultado del transporte de Na^+ del líquido tubular al espacio lateral intercelular se modifica por las fuerzas de Starling.

Por consiguiente,

● Ecuación 33-2

$$J = K_f [(P_i - P_{pc}) + \sigma (\pi_{pc} - \pi_i)]$$

donde J es el flujo (los números positivos indican flujo del espacio intercelular a la sangre). Las fuerzas de Star-



● Figura 33-10. Rutas de transporte de soluto y agua a través del túbulo proximal y las fuerzas de Starling que modifican la reabsorción. (**1**) El soluto y el agua se reabsorben a través de la membrana apical. Este soluto y esta agua cruzan después la membrana lateral celular. Algo de soluto y agua reentran al líquido tubular (**3**), y el resto entra al espacio intersticial y después fluye dentro del capilar (**2**). El ancho de las flechas es directamente proporcional a la cantidad de soluto y agua que se mueve por las vías **1** y **3**. Las fuerzas de Starling que actúan sobre la pared capilar determinan la cantidad de fluido que fluye por la vía **2** en vez de por la vía **3**. Los mecanismos de transporte en las membranas apicales de las células determinan la cantidad de soluto y agua que entran en la célula (vía **1**). P_i: presión hidrostática intersticial; P_{pc}: presión hidrostática en el capilar peritubular; π_i: presión oncótica del fluido intersticial; π_{pc}: presión oncótica en el capilar peritubular. Las flechas delgadas a través de la pared capilar indican la dirección del movimiento del agua como respuesta a cada fuerza.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ling que favorecen el movimiento del intersticio a los capilares peritubulares son la π_{pc} y la P_i (fig. 33-10). Las fuerzas de Starling opuestas son la π_i y la P_{pc}. Habitualmente, la suma de las fuerzas de Starling favorece el movimiento de soluto y agua del espacio intersticial al capilar. Sin embargo, algunos solutos y el líquido que penetra en el espacio lateral intercelular retrodifunden al líquido del túbulo proximal. Las fuerzas de Starling no afectan al transporte por el asa de Henle, el túbulo distal y el conducto colector, ya que estos segmentos son menos permeables al agua que el túbulo proximal.

Numerosos factores pueden alterar las fuerzas de Starling a través de los capilares peritubulares que rodean el túbulo proximal. Por ejemplo, la dilatación de la arteriola eferente incrementa la $P_{pc,}$ mientras que la constricción de la arteriola eferente la reduce. Un aumento en la P_{pc} inhibe la reabsorción de agua y soluto por aumento de la retrofiltración del NaCl y del agua a través de las «uniones estrechas», mientras que una disminución estimula la reabsorción por disminuir esta retrofiltración a través de las «uniones estrechas».

La presión oncótica capilar peritubular (π_{pc}) está determinada parcialmente por la tasa de formación del ultrafiltrado glomerular. Por ejemplo, si se asume un flujo plasmático constante en la arteriola aferente, las proteínas plasmáticas estarán menos concentradas en el plasma que entra en la arteriola eferente y los capilares peritubulares si se forma menos ultrafiltrado (es decir, si la GFR disminuye). Por tanto, la π_{pc} disminuye. Así, la π_{pc} está directamente relacionada con la **fracción de filtración** (FF = GFR/flujo plasmático renal [FPR]). Una disminución en la FF resultante de un descenso de la GFR con un FPR constante, disminuye la π_{pc}. Esto, por el contrario, incrementa el flujo retrógrado de NaCl y agua del espacio lateral paracelular al líquido tubular y, de ese modo, se reduce la reabsorción neta de agua y soluto a través del túbulo proximal. Un aumento en la FF tiene el efecto opuesto.

La importancia de las fuerzas de Starling en la regulación de la reabsorción de agua y soluto por el túbulo proximal se subraya por el fenómeno del **equilibrio glomerulotubular (G-T)**. Los cambios espontáneos en la GFR alteran marcadamente la carga filtrada de Na^+ (carga filtrada = GFR × $[Na^+]$ en el líquido filtrado). Sin ajustes rápidos en la reabsorción de Na^+ que respondan a los cambios de filtración de Na^+, la excreción urinaria de Na^+ podría fluctuar ampliamente y produciría alteraciones en el equilibrio de Na^+ y, así, alteraría el volumen del LEC y de la presión sanguínea (v. capítulo 34 para más detalles). Sin embargo, los cambios espontáneos en la GFR no alteran la excreción urinaria de Na^+ ni el equilibrio de Na^+ por el fenómeno del equilibrio G-T. Cuando el equilibrio corporal de Na^+ es normal (es decir, cuando el volumen del LEC es normal), el equilibrio G-T se refiere al hecho de que la reabsorción de Na^+ y agua se incrementa en proporción al aumento de la GFR y de la carga filtrada de Na^+. Así, una fracción constante del Na^+ y del agua filtrados se reabsorben en el túbulo proximal a pesar de las variaciones en la GFR. El resultado neto del equilibrio G-T es la reducción del impacto de los cambios en la GFR en la cantidad de Na^+ y agua excretados en la orina.

Dos mecanismos son los responsables del equilibrio G-T. Uno de ellos está relacionado con las diferencias de presión oncótica e hidrostática entre los capilares peritubulares y el espacio intercelular lateral (es decir, las fuerzas de Starling). Por ejemplo, un aumento en la GFR (con FPR constante) eleva la concentración de proteínas en el plasma del capilar glomerular por encima de lo normal. Este plasma rico en proteínas abandona el capilar glomerular, fluye por las arteriolas eferentes, y penetra en el capilar peritubular. El incremento en la π_{pc} aumenta el movimiento de soluto y líquido del espacio intercelular lateral a los capilares peritubulares. Esta acción aumenta la reabsorción de soluto y agua por el túbulo proximal.

El segundo mecanismo responsable del balance G-T se inicia por un aumento de la carga filtrada de glucosa y aminoácidos. Como se indicó previamente, la reabsorción de Na^+ en la primera mitad del túbulo proximal se acopla a la de la glucosa y los aminoácidos. Como la GFR y la carga filtrada de glucosa y aminoácidos aumentan, la reabsorción de Na^+ y agua también se elevan.

Además del equilibrio G-T, otros mecanismos minimizan los cambios en la carga filtrada de Na^+. Como se expuso en el capítulo 32, un aumento de la GFR (y, por tanto, de la cantidad de Na^+ filtrada por el glomérulo) activa el mecanismo de retroalimentación glomerulotubular. Esta acción retorna la GFR y la filtración de Na^+ a sus valores normales. Así, los cambios espontáneos de la GFR (p. ej., causados por cambios posturales y por la presión sanguínea) aumentan la cantidad de Na^+ filtrado en sólo pocos minutos. Los mecanismos que sustentan el equilibrio G-T mantienen la excreción urinaria constante y, de ese modo, mantienen la homeostasia del sodio (y el volumen de LEC y la presión sanguínea) hasta que la GFR vuelva a un valor normal.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Los cuatro segmentos principales de la nefrona (túbulo proximal, asa de Henle, túbulo distal y conducto colector) determinan la composición y el volumen de la orina por los procesos de reabsorción selectiva de solutos y agua y la secreción de solutos.

2. La reabsorción tubular permite a los riñones retener sustancias que son esenciales y regular sus niveles en el plasma por alterar el grado al que son reabsorbidas. La reabsorción de Na^+, Cl^-, otros aniones y aniones y cationes orgánicos junto con agua constituye la función principal de la nefrona. Cada día se reabsorben aproximadamente 25.200 mEq de Na^+ y 179 l de agua. Las células del túbulo proximal reabsorben el 67% del ultrafiltrado glomerular, y las células del asa de Henle reabsorben alrededor del 25% del agua filtrada. Los segmentos distales de la nefrona (sistema de túbulo distal y conducto colector) tienen más limitada capacidad de reabsorción. Sin embargo, los ajustes finales en la composición y el volumen de orina y la mayoría de la regulación por hormonas y otros factores se producen en los segmentos distales.

3. La secreción de sustancias dentro del líquido tubular es un medio para excretar varios bioproductos del metabolismo, y también sirve para eliminar cationes y aniones orgánicos exógenos (p. ej., fármacos) y contaminantes del organismo. Muchos cationes y aniones

http://booksmedicos.org

orgánicos están unidos a proteínas plasmáticas y, por tanto, no se pueden ultrafiltrar. Así, la secreción es su principal ruta de excreción en la orina.

4. Varias hormonas (que incluyen angiotensina-II, aldosterona, ADH, péptidos natriuréticos [PNA, PNB, y urodilatina], uroguanilina y guanilina), los nervios simpáticos, la dopamina y las fuerzas de Starling regulan la reabsorción de NaCl por los riñones. La ADH es la hormona principal que regula la reabsorción de agua.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Control de la osmolalidad y el volumen del líquido corporal

Los riñones mantienen la osmolalidad y el volumen de los líquidos del organismo en un intervalo estrecho, por medio de la excreción de agua y NaCl, respectivamente. En este capítulo se expone la regulación de la excreción de agua (concentración y dilución urinaria) y de NaCl. La composición y el volumen de de los compartimentos varios de líquido corporal se revisan en el capítulo 2.

CONTROL DE LA OSMOLALIDAD DEL LÍQUIDO CORPORAL: CONCENTRACIÓN Y DILUCIÓN DE LA ORINA

Como se describe en el capítulo 2, el agua constituye aproximadamente el 60% del volumen corporal de un ser humano adulto sano. El agua corporal está dividida en dos compartimentos (líquido intracelular [LIC] y líquido extracelular [LEC]), que se hallan en equilibrio osmótico en condiciones normales. El aporte de agua al organismo se realiza generalmente de forma oral. Sin embargo, en determinadas situaciones clínicas se realiza de forma intravenosa, y ésta constituye una vía importante.

Los riñones son responsables de la regulación del equilibrio hídrico y, en condiciones normales, constituyen la principal vía de eliminación de agua del organismo (tabla 34-1). Otras formas de pérdida de agua corporal son a través de las células cutáneas y de la respiración. De forma general, se denomina a estas últimas como **pérdidas insensibles de agua**, porque el individuo no es consciente de que se produzcan. La producción de sudor contribuye a la pérdida adicional de agua. La pérdida de agua por este mecanismo puede verse aumentada de forma importante en presencia de ambientes muy calurosos, con el ejercicio y con la fiebre (tabla 34-2). Finalmente, puede existir también pérdida de agua a través del tracto gastrointestinal. La pérdida de agua con las heces suele ser pequeña (≈100 ml/día) pero puede verse incrementada de forma espectacular en los casos de diarrea (p. ej., hasta 20 l/día en el cólera). De igual forma, la presencia de vómitos también puede ser causa de pérdidas gastrointestinales de agua.

Aunque la pérdida de agua por medio de la sudoración, defecación y evaporación pulmonar y cutánea puede variar en relación con las condiciones ambientales o en determinadas situaciones patológicas, esta pérdida no puede regularse. En contraste con estos hechos, la excreción renal de agua está estrechamente regulada para mantener el equilibrio de toda el agua corporal.

El mantenimiento de este equilibrio requiere que exista un equilibrio preciso entre la ingesta y la pérdida de agua. Si la ingesta supera a la pérdida, se produce un **equilibrio positivo de agua**. Al contrario, si la ingesta es inferior a la pérdida, existirá un **equilibrio negativo de agua**.

Cuando existe una baja ingesta hídrica o una pérdida elevada, los riñones conservan el agua mediante la producción de un volumen pequeño de orina que es hiperosmolar con respecto al plasma. Por el contrario, cuando la ingesta de agua es elevada, se produce un volumen grande de orina hipoosmolar. En un individuo sano, la osmolalidad urinaria (U_{osm}) puede variar en un intervalo de 50-1.200 mOsm/kg H_2O, y el volumen de orina correspondiente, de entre 18-0,5 l/día.

Es importante saber que las alteraciones en el equilibrio corporal de agua se manifiestan por medio de cambios en la osmolalidad del líquido corporal, los cuales pueden determinarse con la medida de la osmolalidad plasmática (P_{osm}). El mayor determinante de la osmolalidad plasmática es el Na^+ (junto con los aniones Cl^- y bicarbonato). Por tanto, estas alteraciones originarán modificaciones en la concentración plasmática de [Na^+]. Cuando en un individuo se observa una concentración de Na^+ anormal en plasma, se debe sospechar la existencia de un problema en el equilibrio de Na^+. Sin embargo, la mayoría de las veces está en relación con el equilibrio de agua y no con el de Na^+ estrictamente. Como se describe más adelante, los cambios en el equilibrio de Na^+ tienen como resultado alteraciones en el volumen extracelular, no en la osmolalidad.

En condiciones normales, los riñones realizan el control de la excreción de agua independientemente de su capacidad para controlar la excreción de otras sustancias de importancia fisiopatológica, como el Na^+, el K^+ y la urea. En realidad, esta capacidad es necesaria para la supervivencia, ya que permite conseguir el equilibrio de agua sin alterar las restantes funciones homeostáticas de los riñones.

En las siguientes secciones se exponen los mecanismos por medio de los cuales los riñones eliminan tanto orina hipoosmolar (diluida) como hiperosmolar (concentrada). También se explica el control de la secreción de vasopresina y el importante papel que ejerce ésta en la regulación de la excreción renal de agua (v. también el capítulo 40).

Hormona antidiurética

La hormona antidiurética (ADH) o **vasopresina** actúa sobre los riñones para regular el volumen y la osmolalidad de la orina. Cuando los niveles plasmáticos de ADH son bajos, el volumen de orina eliminado es elevado (**diuresis**) y la orina es diluida*.Cuando los niveles plasmáticos de ADH son elevados, se elimina un volumen de orina escaso (**antidiuresis**) y la orina es concentrada.

*La diuresis es, simplemente, una emisión de gran cantidad de orina. Cuando la orina contiene principalmente agua, se denomina **diuresis acuosa**. Esto contrasta con la diuresis observada en el tratamiento con diuréticos. En este caso, la emisión de orina es abundante, pero la orina contiene más solutos que agua. En ocasiones se denomina **diuresis de soluto**.

http://booksmedicos.org

● Tabla 34-1.
Vías normales de ganancia y pérdida de agua en los adultos a temperatura ambiente (23 °C)

Vía	ml/día
Ingesta de agua	
Líquido*	1.200
En la comida	1.000
Del metabolismo de los alimentos	300
TOTAL	2.500
Salida de agua	
Insensible	700
Sudor	100
Heces	200
Orina	1.500
TOTAL	2.500

*La ingesta de líquido varía ampliamente tanto por razones sociales como culturales.

APLICACIÓN CLÍNICA

En la clínica, la **hipoosmolalidad** (reducción de la osmolalidad plasmática) contribuye al paso del agua al interior de las células haciendo que éstas se hinchen. Los síntomas asociados con la hipoosmolalidad se deben, inicialmente, a la hinchazón de las células cerebrales. Como ejemplo, una reducción rápida en la osmolalidad plasmática (P_{osm}) puede originar alteraciones en la función neurológica y causar náuseas, malestar, dolor de cabeza, confusión, letargia, convulsiones y coma.

Cuando la P_{osm}, está aumentada (**hiperosmolalidad**) el agua sale de las células. Los síntomas derivados de ello, inicialmente, también son neurológicos e incluyen: letargia, debilidad, convulsiones, coma e incluso la muerte.

Los síntomas asociados con los cambios de osmolalidad plasmática varían dependiendo de la rapidez de los mismos. Así, los cambios que se producen en un período de horas, son peor tolerados que los que ocurren de forma más gradual (días o semanas). Así, los individuos en los que las alteraciones de la osmolalidad plasmática se han producido en períodos extensos de tiempo, pueden aparecer completamente asintomáticos. Este hecho refleja la capacidad de las células de eliminar tanto osmoles intracelulares en caso de hipoosmolalidad como de generar nuevos osmoles intracelulares como respuesta a la hiperosmolalidad, con el tiempo, minimizando de este modo los cambios en el volumen celular de las neuronas. Esto tiene implicaciones importantes a la hora de tratar a un paciente con osmolalidad plasmática anormal. Por ejemplo, una corrección rápida de la osmolalidad en un individuo que ha mantenido en un período de tiempo prolongado un estado de hiperosmolalidad puede originar desmielinización, especialmente en el área pontina, de forma irreversible. Dependiendo de la extensión de esta desmielinización el resultado puede ser fatal.

La ADH es un pequeño péptido de nueve aminoácidos. Es sintetizada por las células neuroendocrinas localizadas en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo*. La hormona sintetizada se acumula en gránulos

*Las neuronas del núcleo supraóptico y paraventricular sintetizan ADH o el péptido oxitocina. Las células secretoras de ADH predominan en el núcleo supraóptico, mientras que las células secretoras de oxitocina predominan en el núcleo paraventricular.

● Tabla 34-2.
Efecto de la temperatura ambiente y el ejercicio sobre la ingesta y la pérdida de agua (ml/día) en los adultos

	Temperatura normal	Tiempo caluroso*	Ejercicio intenso prolongado*
Pérdida de agua			
Pérdidas insensibles			
Piel	350	350	350
Pulmones	350	250	650
Sudor	100	1.400	5.000
Heces	200	200	200
Orina*	1.500	1.200	500
Pérdida total	2.500	3.400	6.700
Ingesta para mantener el equilibrio de agua	2.500	3.400	6.700

*Con tiempo caluroso y durante el ejercicio prolongado, el equilibrio de agua se mantiene por medio de un aumento de la ingesta de agua. El descenso de la excreción renal de agua por los riñones es insuficiente por sí solo para mantener el equilibrio de agua.

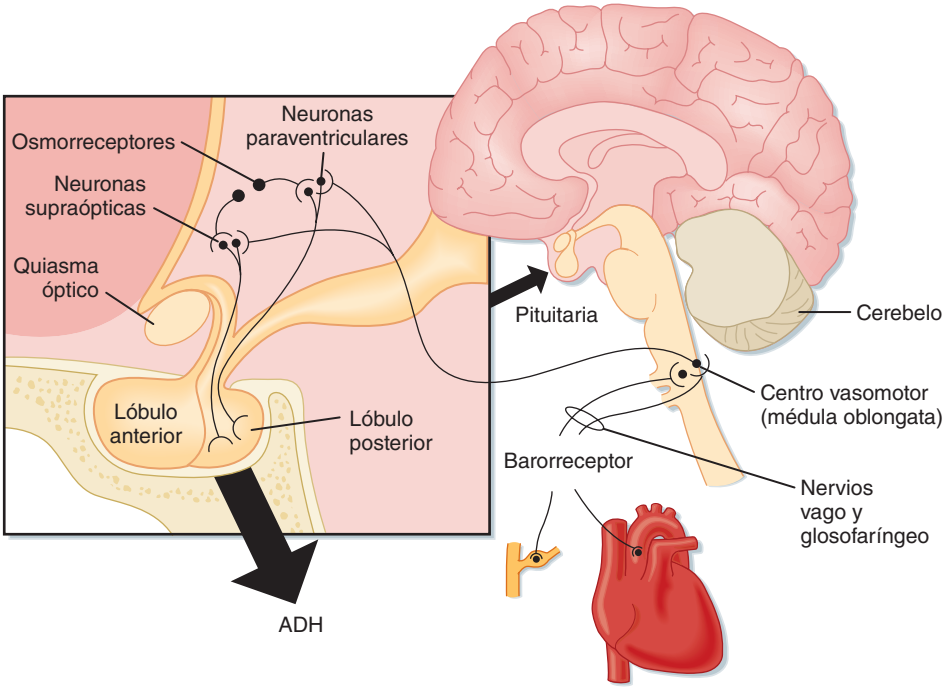
A NIVEL CELULAR

El gen para la ADH se encuentra en el cromosoma 20. Contiene aproximadamente 2.000 pares de bases con tres exones y dos intrones. El gen codifica para una prehormona que consiste en un péptido señal, la molécula ADH, neurofisina y un glucopéptido (copetina). Como en todos los procesos celulares, la prehormona, el péptido señal, se extrae del retículo endoplasmático rugoso. Una vez almacenada en gránulos neurosecretores, la prehormona se incorpora posteriormente a las moléculas neurofisina y copeptina en la ADH. Los gránulos neurosecretores son transportados a través del axón a la pituitaria posterior y se almacenan en las terminaciones nerviosas hasta que son liberados. Cuando las neuronas se estimulan para secretar ADH, los potenciales de acción abren los canales del Ca^{++} en la terminación nerviosa, los cuales aumentan la $[Ca^{++}]$ intracelular y originan exocitosis de los gránulos neurosecretores. Los tres péptidos se segregan en este proceso. No se ha identificado una función fisiológica de la neurofisina y la copeptina.

que son transportados hacia los axones celulares y almacenados en las terminaciones nerviosas localizadas en la neurohipófisis (pituitaria posterior). La anatomía del hipotálamo y la glándula pituitaria se muestran en la figura 34-1.

La secreción de ADH por la pituitaria posterior puede estar influenciada por múltiples factores. Los dos factores fisiológicos primarios en la regulación de la secreción de ADH son la osmolalidad plasmática (osmótico) y el volumen y la presión del sistema vascular (hemodinámicos). Otros factores que pueden alterar la secreción de ADH incluyen las náuseas (estimulan), el péptido natriurético atrial (la inhibe) y la angiotensina-II (estimula). También un número importante de drogas, tanto de prescripción médica como no, afectan a la secreción de ADH. Por ejemplo, la nicotina estimula su secreción, mientras que el etanol la inhibe.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 34-1.** Anatomía del hipotálamo y glándula pituitaria (sección medio sagital). También se muestran las complicadas vías implicadas en la regulación de la secreción de ADH. Las fibras aferentes desde los barorreceptores llegan a los nervios glosofaríngeo y vago. El cuadro presenta una visión extensa del hipotálamo y de la glándula pituitaria.

Control osmótico de la secreción de ADH

Los cambios en la osmolalidad plasmática desempeñan el papel más importante en la regulación de la secreción de ADH; cambios inferiores al 1% son suficientes para que ésta se altere significativamente. Aunque las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular respondan a los cambios en la osmolalidad plasmática por medio de la alteración en su secreción de ADH, está claro que existen células aisladas en el hipotálamo anterior que son extremadamente sensibles a los cambios en la osmolalidad plasmática y que interpretan un papel importante en la regulación de la secreción de ADH*. Estas células, denominadas osmorreceptores, parecen comportarse como osmómetros detectando cambios en la osmolalidad del líquido corporal bien por contracción como por expansión del mismo. Los osmorreceptores responden sólo a los solutos en plasma que son osmoles efectivos (v. capítulo 1). Por ejemplo, la urea es un osmol inefectivo si se considera la función de los osmorreceptores. Además, la elevación de la concentración de urea en plasma por ella sola tiene poco efecto sobre la secreción de ADH.

Cuando la osmolalidad plasmática efectiva aumenta, los osmorreceptores envían señales a las células sintetizadoras/secretoras de ADH, localizadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo estimulando la síntesis y secreción de ADH. Por el contrario, cuando la osmolalidad efectiva del plasma disminuye, la secreción es inhibida. Debido a que la ADH se degrada muy rápidamente en el plasma, los niveles circulantes pueden reducirse a cero tras minutos desde que la secreción se inhibe. Como resultado, el sistema ADH puede responder rápidamente a las fluctuaciones en la osmolalidad del líquido corporal.

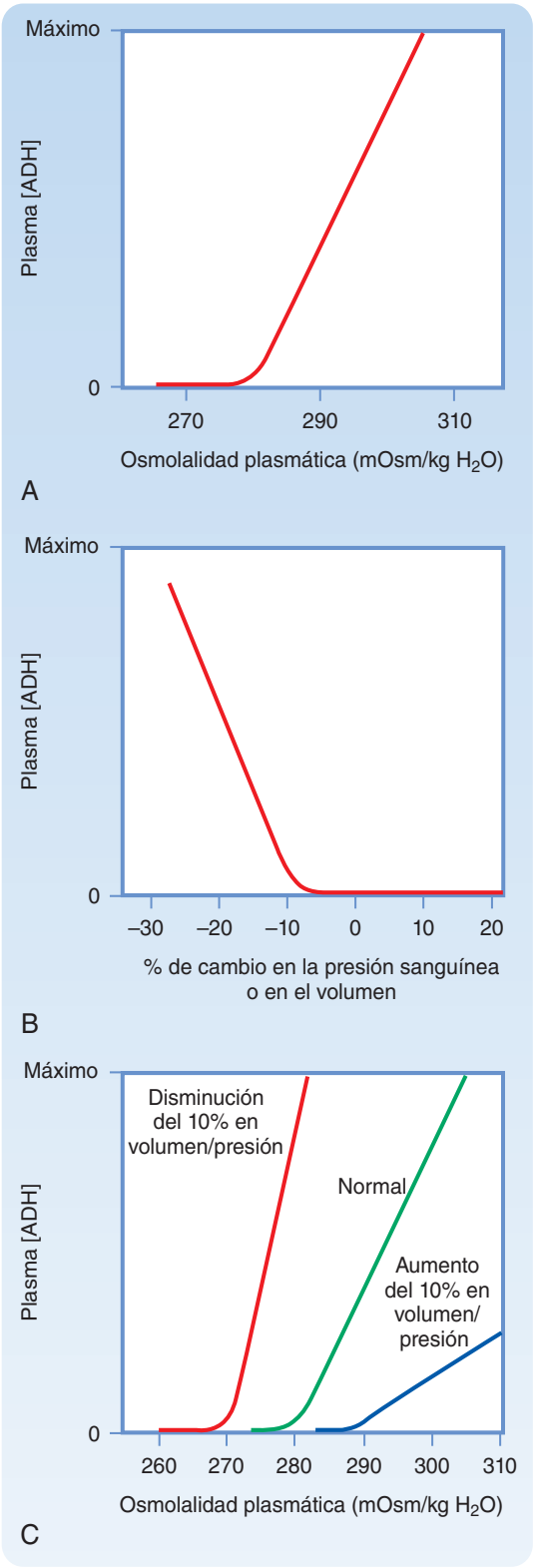
La figura 34-2, *A*, ilustra el efecto de los cambios de osmolalidad plasmática sobre los niveles circulantes de ADH. La pendiente de la curva de esta relación es bastante pronunciada, y representa la sensibilidad del sistema. El valor de la osmolalidad plasmática fijada para este sistema es aquel para el cual comienza a aumentar la secreción de ADH. Por debajo de éste, prácticamente no existe liberación de ADH. Este valor varía entre los distintos individuos, y está genéticamente determinado. Como se expondrá más adelante, las alteraciones en el volumen y presión sanguíneos pueden cambiarlo. Además, puede estar disminuido en el embarazo.

Control hemodinámico de la secreción de ADH

El descenso en el volumen o la presión de la sangre también estimula la secreción de ADH. Los receptores responsables de esta respuesta están localizados tanto en los lugares de baja presión del sistema circulatorio (aurícula izquierda y grandes vasos pulmonares), como en los de alta presión (senos aórtico y carotídeo). Debido a que los receptores de baja presión están localizados en la zona de alta complianza del sistema circulatorio (venas) y teniendo en cuenta que la mayor parte de la sangre se encuentra en el sistema venoso, pueden considerarse como respondedores a los cambios de todo el volumen vascular. Los receptores de alta presión responden a la distensión de la pared de la estructura en la que están localizados (pared auricular, pared del arco aórtico), y se denominan barorreceptores. Las señales desde estos receptores son trasmitidas por las fibras aferentes de los nervios vago y glosofaríngeo al tronco cerebral (núcleo solitario de la médula oblongata), el cual forma parte del centro regulador de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea (v. también el capítulo 18). Las señales son entonces retrasmitidas desde el tronco del encéfalo a las células secretoras de ADH de los núcleos supraóptico y paraventricular hipotalámicos. La sensibilidad del sistema ba-

*Se han identificado varios lugares en los que están localizados los osmorreceptores: uno de ellos es el organum vasculosum de la lámina terminal. Además, también el órgano subfornical, situado fuera de la barrera hematoencefálica, responde a los niveles circulantes de angiotensina-II.

http://booksmedicos.org



● **Figura 34-2.** Control osmótico y hemodinámica de la secreción de ADH. **A**, Efecto de los cambios en la osmolalidad plasmática (volumen de sangre y presión constantes) sobre los niveles de ADH. **B**, Efectos de los cambios de volumen y presión sanguínea (osmolalidad plasmática constante) sobre los niveles plasmáticos de ADH. **C**, Interacción entre osmolalidad y volumen y presión sanguínea sobre la ADH.

rorreceptor es menor que la del osmorreceptor, y se necesita un descenso del 5-10% del volumen o de la presión sanguínea antes de que la secreción de ADH sea estimulada, tal como se ilustra en la figura 34-2, *B*. Se conoce la existencia de una serie de sustancias capaces de alterar la secreción de ADH a través de sus efectos sobre la presión sanguínea, como la bradiquinina y la histamina, que al disminuir la presión estimulan la secreción de ADH. Por el contrario la noradrenalina, al aumentar la presión sanguínea, inhibe la secreción de ADH.

Las alteraciones en el volumen y la presión sanguínea también afectan a la respuesta a los cambios en la osmolalidad del líquido corporal (v. figura 34-2, *C*). Con el descenso del volumen o la presión sanguínea, el valor fijado para la osmolalidad disminuye, con lo cual la pendiente de la curva es más pronunciada. En términos relativos a la supervivencia, esto significa que cuando estamos en presencia de un colapso circulatorio, los riñones continúan conservando agua aunque para hacerlo reduzcan la osmolalidad de los líquidos corporales. En la situación opuesta, cuando se produce un aumento de volumen o presión sanguínea, se produce lo contrario. El valor fijado para la osmolalidad aumenta, y la pendiente de la curva desciende.

Acciones de la ADH sobre los riñones

La acción primaria de la ADH en los riñones es el aumento de la permeabilidad del tubo colector al agua. Además, la ADH aumenta la permeabilidad de la porción medular del tubo colector a la urea. Por último, estimula la reabsorción de NaCl por la parte gruesa del asa ascendente de Henle, el túbulo distal y el tubo colector.

Las acciones de la ADH sobre la permeabilidad del túbulo colector han sido estudiadas de forma extensa. La ADH se fija a un receptor en la membrana basolateral de la célula. Este receptor se denomina receptor V_2 (receptor 2 de vasopresina)*. Uniéndose a este receptor, que se halla ligado a la adenilciclasa vía una proteína G (G_s), aumentan los niveles intracelulares de AMPc. El aumento del AMPc intracelular activa la proteincinasa A (PKA), lo cual resulta finalmente en la inserción de vesículas que contienen canales de acuaporina-2 (AQP2) en la membrana apical de la célula y en la síntesis de más AQP2 (fig. 34-3). En ausencia de ADH, estos canales de agua son reinternalizados en la célula, y la membrana apical vuelve a hacerse impermeable al agua. Este tránsito de los canales del agua dentro y fuera de la membrana apical proporciona un rápido mecanismo para el control de la permeabilidad de la membrana al agua. La membrana basolateral es totalmente permeable al agua como resultado de la presencia de los canales del agua AQP3 y AQP4. Debido a ello, el agua que penetra en la célula a través de los canales de la membrana apical sale a través de la membrana basolateral, dando como resultado la absorción neta de agua en la luz tubular.

Aparte de los efectos descritos de la ADH, ésta además regula la expresión de AQP2 (y AQP3). Cuando se ingieren grandes volúmenes de agua durante un período de tiempo prolongado (p. ej., en la polidipsia psicógena),

*Un receptor diferente de ADH (receptor V1), está presente en el músculo liso de la pared vascular. Éste media la respuesta vasoconstrictora de la ADH. Es por esta acción por la que se conoce con el nombre alternativo de vasopresina.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

La secreción inadecuada de ADH desde la pituitaria posterior provoca la eliminación de grandes cantidades de orina diluida (**poliuria**). Para compensar estas pérdidas de agua, el individuo debe ingerir grandes cantidades de agua (**polidipsia**) para mantener constante la osmolalidad plasmática. Si se produce una deprivación de agua, los líquidos corporales se vuelven hiperosmóticos. Esta condición se denomina **diabetes insípida central**.

La diabetes insípida central puede ser hereditaria, aunque esto es infrecuente. Lo más habitual es su aparición después de un traumatismo craneoencefálico o en tumores o infecciones cerebrales. Los individuos con diabetes insípida tienen un defecto para concentrar la orina que puede ser corregido con la administración de ADH exógena.

En la forma hereditaria autosómica dominante de diabetes insípida central se han observado múltiples mutaciones en el gen de la ADH. Se han identificado mutaciones en todas las regiones del gen (ADH, copeptina y neurofisina). La mutación más frecuente se ha encontrado en la porción neurofisina del gen. En todas estas situaciones existe un transporte defectuoso del péptido, con acumulación anormal en el retículo endoplásmico. Se cree que esta acumulación anormal causa la muerte de las células secretoras de ADH de los núcleos supraóptico y paraventricular.

El **síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)** es una entidad clínica caracterizada por presentar niveles plasmáticos elevados de ADH por encima del valor que cabría esperar por la osmolalidad plasmática, el volumen y la presión sanguínea, de ahí el término de secreción inadecuada de ADH. Los individuos con SIADH retienen agua y, progresivamente, presentan hipoosmolalidad plasmática. El síndrome puede estar causado por múltiples patologías, como infecciones y neoplasias cerebrales, drogas (p. ej., fármacos antineoplásicos), enfermedades pulmonares y carcinoma de pulmón. Muchas de estas condiciones estimulan la secreción de ADH alterando la respuesta de las células secretoras de ADH.

A NIVEL CELULAR

El gen para el receptor V_2 está localizado en el cromosoma X. Codifica una proteína de 371 aminoácidos que pertenece a la familia de los receptores que tienen 7 dominios en la membrana, y está emparejada con las proteínas G heterotriméricas. Como se observa en la figura 34-3, la unión de la ADH a este receptor en la membrana basolateral activa la adenilciclasa. El aumento del AMPc intracelular activa la proteincinasa (PKA) que, a su vez, activa la fosforilación de los canales de AQP2 por medio de la activación de elementos respondedores al AMPc (CRE). Las vesículas que contienen AQP2 fosforiladas se desplazan hacia la membrana apical a través de microtúbulos. Una vez cerca de la membrana apical, unas proteínas denominadas SNARE interactúan con las vesículas que contienen AQP2 facilitando su fusión con la membrana. La adición de AQP2 a la membrana permite la entrada de agua a la célula a través del gradiente osmótico (osmolalidad en la luz < osmolalidad celular). El agua sale entonces de las células a través de la membrana basolateral por medio de los canales del agua AQP3 y AQP4, que son parte constitutiva de la membrana basolateral. Cuando el receptor V_2 no está unido a la ADH, los canales AQP2 son eliminados de la membrana apical mediante endocitosis, haciendo que la membrana apical sea impermeable de nuevo. Las moléculas de AQP2 endocitadas pueden almacenarse en vesículas citoplasmáticas preparadas para la inserción en la membrana apical cuando los niveles de ADH disminuyen o aumentan. Recientemente, se han observado individuos con mutaciones en el gen receptor V_2. El receptor está continuamente activado, incluso en ausencia de ADH. En estos individuos, los hallazgos de laboratorio son muy similares a los que se encuentran en el SIADH, incluso con osmolalidad plasmática disminuida, **hiponatremia** y orina más concentrada de lo se puede esperar con una osmolalidad plasmática disminuida. En el SIADH existen niveles circulantes de ADH elevados, responsables de la retención de agua por los riñones y, sin embargo, en estos individuos hay niveles de ADH plasmáticos indetectables. Esta nueva entidad clínica se ha denominado **síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada**.

la expresión de AQP2 y AQP3 en el tubo colector se reduce. Como consecuencia, cuando se restringe la ingesta de agua estos individuos no pueden concentrar su orina al máximo. Al contrario, en los estados en los que existe una restricción de la ingesta de agua, se aumenta la expresión de AQP2 y AQP3 en el tubo colector, lo cual facilita la excreción de orina concentrada al máximo.

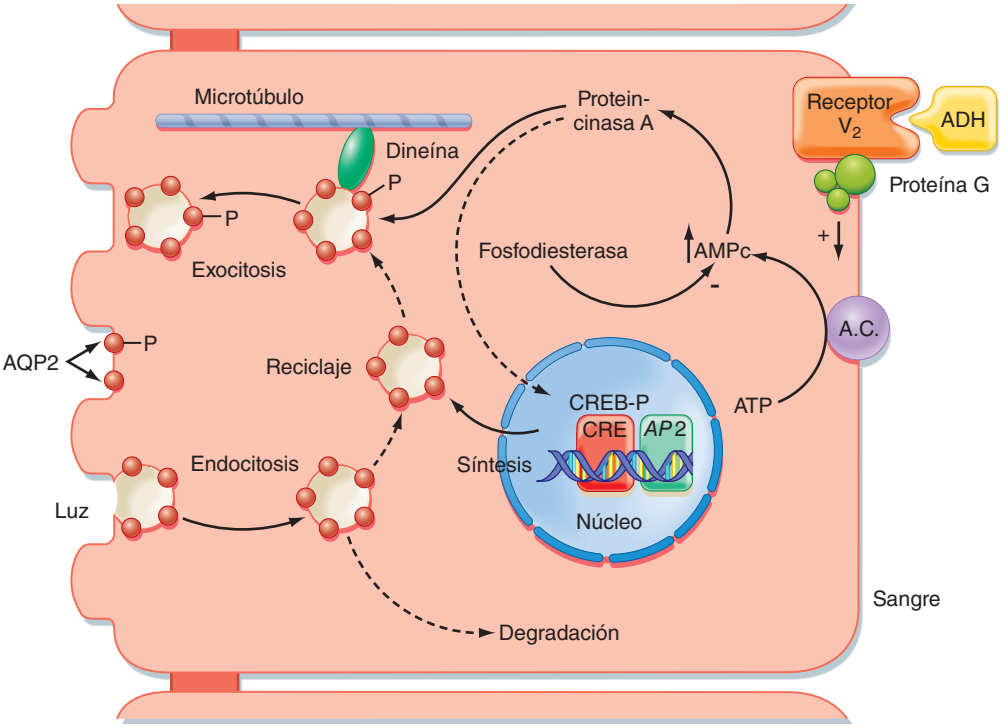
Está claro que la expresión de AQP2 (y en algunos casos, también de AQP3) varía en condiciones patológicas asociadas con alteraciones en la concentración y la dilución de la orina. Por el contrario, en los estados asociados con la retención de agua, como en la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis hepática y el embarazo, la expresión de AQP2 está aumentada.

La ADH, además, aumenta la permeabilidad a la urea de la porción terminal de la parte intramedular del tubo colector. Esto da como resultado un aumento de la reabsorción de urea y de la osmolalidad del líquido intersticial medular. La membrana apical de las células del tubo colector medular contiene dos transportadores diferentes de urea (UT-A1 y UT-A3)*. La ADH actúa a través de la cascada AMPc/PKA, aumentando la permeabilidad de la membrana apical a la urea. Este aumento de la permeabilidad se asocia con la fosforilación del UT-A1 y quizás también del UT-A3. El incremento de la osmolalidad del líquido intersticial en la médula renal también contribuye al aumento de la permeabilidad del tubo colector a la urea. Este efecto está mediado por la fosfolipasa C e implica la fosforilación de la proteincinasa C. Este efecto es independiente y aditivo al de la ADH.

La ADH, además de su efecto agudo sobre la permeabilidad del tubo colector a la urea, aumenta el número de UT-A1 en las situaciones de restricción crónica de agua. Por el contrario, con la sobrecarga de agua (ni-

*La localización del UT-A3 es específica de la especie. En algunas, está localizado en la membrana apical, mientras que en otras se encuentra en la membrana basolateral.

http://booksmedicos.org



● **Figura 34-3.** La acción de la ADH vía el receptor V_2 en las células principales de la parte final del túbulo distal y tubo colector. Véase el texto para más detalles. A.C.: adenil ciclasa; *AP2*: gen acuaporina-2; AQP2: acuaporina-2; CRE: AMPc elementos respondedores; CREB-P: AMPc fosforilado respondedor a proteína fijadora; P: proteínas fosforiladas. (Adaptado y modificado por Brown D, Noelsen S. En Brenner BM [ed]: The Kidney, 7.ª ed. Filadelfia Saunders, 2004.)

veles suprimidos de ADH), el número de UT-A1 en el tubo colector está disminuido.

La ADH también estimula la reabsorción de NaCl por la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle y por el túbulo distal y el segmento cortical del tubo colector. Este aumento de la reabsorción de Na^+ está asociado con un aumento de la cantidad de transportadores de Na^+: cotransportador 1-Na^+-1K^+- 2 Cl^- (parte gruesa del asa ascendente de Henle), cotransportador Na^+-Cl^- (túbulo distal) y del canal epitelial de Na^+ (ENaC, en el túbulo distal y el tubo colector). A través de la estimulación del transporte de NaCl por la porción gruesa del asa de Henle se mantiene la hiperosmolalidad en el intersticio medular del tubo colector (v. más adelante).

Sed

Además de afectar a la secreción de ADH, los cambios de la osmolalidad plasmática y del volumen o presión sanguínea producen alteraciones en la percepción de la sed. Cuando la osmolalidad está aumentada o existe una disminución de volumen o de presión sanguínea, el individuo tiene sensación de sed. La hipertonicidad es el más potente de estos estímulos. Un aumento de la osmolalidad plasmática de sólo el 2-3% produce un deseo importante de beber, mientras que para que se produzca la misma respuesta es necesario que exista un descenso del volumen sanguíneo o de la presión del 10-15%.

Como ya se ha comentado, existe un umbral para la secreción de ADH genéticamente determinado (la osmolalidad del líquido corporal para la cual la secreción de ADH aumenta). De forma similar, existe un umbral genéticamente determinado para desencadenar la sensación de sed. Sin embargo, éste es más elevado que el umbral para la secreción de ADH. Por término medio, el umbral para la secreción de ADH es de 285 mOsm/kg H_2O, mientras que para la sed es de 295 mOsm/kg H_2O, aproximadamente. Debido a esta diferencia, el estímulo de la sed se produce con una osmolalidad para la cual la secreción de ADH es prácticamente máxima.

Los centros neuronales implicados en la regulación de la ingesta de agua (centro de la sed) están localizados en la misma región del hipotálamo que participa en la regulación de la secreción de ADH. Sin embargo, no es seguro que las mismas células cumplan ambas funciones. Además, tanto la respuesta de la sed como la regulación de la secreción de ADH aparecen sólo en respuesta a osmoles efectivos (NaCl).

Aunque se sabe poco acerca de las rutas implicadas en la respuesta de la sed ante un descenso de volumen o presión sanguínea, se supone que son los mismos implicados en la regulación de la secreción de ADH ante el descenso de volumen o presión sanguínea. La angiotensina-II, actúa sobre las células del centro de la sed (órgano subfornical), produciendo también sensación de sed. Dado que los niveles de angiotensina-II están aumentados cuando existe una disminución de volumen o de presión sanguínea, su efecto contribuye también a la respuesta homeostática que devuelve y mantiene en su valor normal a los líquidos corporales.

La sensación de sed se satisface con el acto de beber, incluso antes de que se haya absorbido en el tracto gastrointestinal la cantidad de agua suficiente para corregir la osmolalidad plasmática. Parece que en esta respuesta están implicados los receptores orofaríngeos y del tracto gastrointestinal alto. Sin embargo, la ayuda a la mejora de la sensación de sed a través de estos receptores tiene una duración corta. La sed sólo está completamente satisfecha cuando la osmolalidad plasmática o el volumen y presión sanguínea son corregidos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Parece evidente que tanto el sistema de la ADH como el de la sed trabajan de forma conjunta para mantener el equilibrio de agua. El aumento de la osmolalidad plasmática provoca sed, y la ADH por medio de su acción sobre los riñones provoca retención de agua. Al contrario, cuando la osmolalidad plasmática desciende, la sed se suprime y en ausencia de ADH aumenta la eliminación renal de agua. Sin embargo, la ingesta hídrica en la mayoría de los casos está determinada por factores culturales y situaciones sociales. Incluso puede darse el caso especial de que la sed no sea estimulada. En esta situación, el mantenimiento de la osmolalidad normal recae únicamente en la capacidad de los riñones de eliminar agua. En las siguientes secciones de este capítulo se expone con detalle cómo lo logra el riñón.

Mecanismos renales para la dilución y la concentración de la orina

En circunstancias normales, la secreción de agua está regulada de forma separada de la excreción de solutos. Para que esto ocurra, los riñones deben ser capaces de eliminar orina que sea tanto hiperosmótica como hipoosmótica con respecto al plasma. Esta capacidad de excretar orina de osmolalidad variable requiere que los solutos sean separados del agua en algunos puntos a lo largo de la nefrona. Como se expone en el capítulo 33, la reabsorción de solutos en el túbulo proximal ocasiona

APLICACIÓN CLÍNICA

Los túbulos colectores de algunos individuos no responden normalmente a la ADH. Éstos no pueden concentrar al máximo su orina y, como consecuencia, presentan poliuria y polidipsia. Esta entidad clínica se denomina **diabetes insípida nefrogénica**, para distinguirla de la diabetes insípida central. La diabetes insípida nefrogénica puede aparecer como consecuencia de múltiples desórdenes sistémicos y, de forma más infrecuente, puede ser debida a trastornos hereditarios. La mayoría de las formas adquiridas de diabetes insípida nefrogénica se deben a una expresión disminuida de AQP2 en el tubo colector. La disminución de la expresión de AQP2 ha sido constatada en defectos de concentración de orina asociados con hipopotasemia, ingesta de litio (en el 35% de pacientes en tratamiento con litio por trastorno bipolar se desarrolla algún grado de diabetes insípida nefrogénica), obstrucción ureteral, dieta pobre en proteínas e hipercalcemia. En las formas hereditarias de diabetes insípida nefrogénica aparecen mutaciones del receptor de ADH (V_2) o en la molécula AQP2. De éstas, el 90% son resultado de mutaciones en el gen del receptor V_2 y sólo el 10% son resultado de mutaciones en el gen de AQP2. El gen para el receptor V_2 está localizado en el cromosoma X; por tanto, son formas hereditarias ligadas al cromosoma X. Han sido descritas más de 150 mutaciones en el gen del receptor V_2. La mayoría tiene como resultado el atrapamiento del receptor en el retículo endoplásmico de la célula, y sólo un pequeño porcentaje expresan en superficie un receptor V_2 que no fija la ADH. El gen que codifica AQP2 está localizado en el cromosoma 12, y los defectos se heredan tanto de forma autosómica recesiva como dominante. Como se explicó en el capítulo 1, las acuaporinas existen como homotetrámeros. Esta formación explica la diferencia entre estas dos formas de diabetes insípida nefrogénica. En la forma recesiva, los heterocigotos producen tanto moléculas de AQP2 normales como defectuosas. Los monómeros AQP2 defectuosos se retienen en el retículo endoplasmático de la célula y, así, los homotetrámeros formados contienen sólo moléculas normales. Es necesaria la existencia de mutaciones en ambos alelos para que se produzca diabetes insípida nefrogénica. En la forma dominante, los monómeros defectuosos pueden formar tetrámeros como monómeros normales. Sin embargo, estos tetrámeros son incapaces de llegar a la membrana apical.

APLICACIÓN CLÍNICA

Con un acceso adecuado al agua, el mecanismo de la sed puede prevenir el desarrollo de hiperosmolalidad. En realidad, éste es el mecanismo responsable de la polidipsia que se observa como respuesta a la poliuria, tanto en la diabetes insípida central como en la nefrogénica.

La ingesta de agua también está influida por factores sociales y culturales. Así, algunos individuos pueden ingerir agua incluso en ausencia de sensación de sed. Habitualmente, los riñones son capaces de eliminar este exceso de agua, ya que pueden excretar hasta 18 litros de agua al día. Sin embargo, en algunas situaciones el volumen de agua ingerida excede la capacidad de excreción de los riñones, especialmente en períodos cortos de tiempo. Cuando esto ocurre, el líquido corporal se vuelve hipoosmolar. Un ejemplo de cómo la ingesta de agua puede exceder la capacidad del riñón para su excreción se observa en las carreras de larga distancia. En un estudio sobre los participantes en el maratón de Boston se encontró que en el 13% de los corredores se desarrollaba hiponatremia durante la carrera*. Esto refleja la práctica de algunos corredores de ingerir agua u otras bebidas hipotónicas durante la carrera para mantenerse «bien hidratados». Además, el agua también la produce el metabolismo del glucógeno y de los triglicéridos usados como combustible por los músculos para el ejercicio. Debido a que durante la carrera ingieren tanto líquido como el que se genera a través del metabolismo, hay más cantidad de agua de la que los riñones son capaces de excretar, o pueda perderse a través del sudor, desarrollándose hiponatremia. En algunos corredores, la hiponatremia fue lo suficientemente importante como para desencadenar los síntomas neurológicos descritos anteriormente.

A través de la prensa popular, uno puede encontrar la recomendación de beber 8 vasos de agua al día (recomendación 8 × 8). Se dice que beber este volumen de agua aporta innumerables beneficios para la salud. Como resultado, parece que ahora todo el mundo tiene como compañía constante una botella de agua. Aunque la ingesta de este volumen de agua en un día (aproximadamente, 2 litros) puede no perjudicar a la mayoría de individuos, no existe evidencia científica que avale los beneficios para la salud de esta recomendación**. Además, la mayoría de los individuos consigue un aporte suficiente de agua a través de la comida ingerida y de los líquidos que se toman con la comida.

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA *(cont.)*

La cantidad máxima de agua que puede ser excretada por los riñones depende de la cantidad de soluto excretado que, en definitiva, depende a su vez de la ingesta alimenticia. Por ejemplo, con una orina con una máxima dilución (U_{osm} = 50 mOsm/kg H_2O). El volumen máximo de eliminación de orina de 18 litros sólo podría conseguirse con una excreción de soluto de 900 mmol/día.

● Ecuación 34-1

U_{osm} = soluto excretado/volumen excretado

50 mOsm/kg H_2O = 900 mmol/18 l

Si la excreción de soluto está disminuida, como ocurre habitualmente en los ancianos con escasa ingesta alimenticia, el volumen máximo de eliminación de orina descenderá. Por ejemplo, si la excreción de soluto es sólo de 400 mmol al día, sólo se conseguirá un volumen máximo de orina (con V_{osm} = 50 mOsm/kg H_2O) de 8 l/día. Por tanto, los individuos con disminución de la ingesta de alimentos tienen una capacidad reducida para excretar agua.

*Véase Almond CS et al: Hiponatremia entre los corredores del maratón de Boston. N Engl J Med 2005; 352;1150;2005.

**Véase Valtin H: «Beber al menos ocho vasos de agua al día» ¿Realmente? ¿Hay evidencias científicas para el 8 × 8? Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol 283:R999, 2002.

la reabsorción de una cantidad proporcional de agua. Por tanto, los solutos y el agua no están separados en esta parte de la nefrona. Por otra parte, esta proporcionalidad entre la reabsorción de agua y los solutos permanece a pesar de que el riñón excrete orina diluida o concentrada. Además, el túbulo proximal reabsorbe una gran cantidad de la carga de agua y solutos filtrada, pero esto no produce un líquido tubular concentrado o diluido. El asa de Henle, en particular la porción gruesa, es el lugar donde los solutos son separados del agua. Por tanto, la excreción de orina diluida o concentrada requiere un funcionamiento normal del asa de Henle.

La excreción de orina hipoosmolar es relativamente fácil de entender. La nefrona debe simplemente reabsorber los solutos del líquido tubular, sin permitir la reabsorción de agua, para que esto ocurra. Como se describirá con detalle más adelante, la reabsorción de solutos sin reabsorción concomitante de agua se lleva a cabo en la rama ascendente del asa de Henle. En condiciones adecuadas (p. ej., en ausencia de ADH) el túbulo distal y el colector también diluyen el líquido tubular.

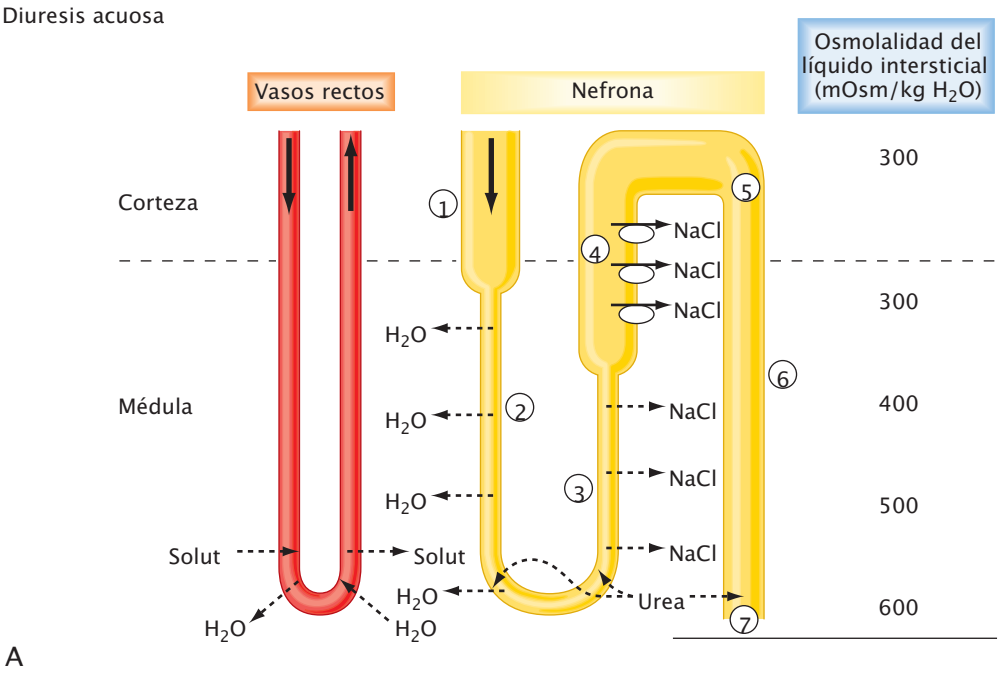
La excreción de orina hiperoosmolar es más compleja y, por tanto, más difícil de entender. Este proceso en esencia conlleva la eliminación de agua del líquido tubular sin solutos. Debido a que el transporte de agua es pasivo y se lleva a cabo por gradiente osmótico, el riñón debe generar un compartimento hiperosmótico que facilite la reabsorción por gradiente osmótico de agua del líquido tubular. El compartimento renal en el que se realiza esta función es en el intersticio de la médula renal. El asa de Henle, en particular la porción gruesa ascendente, es fundamental para generar un intersticio medular hiperosmótico. Este compartimento hiperosmolar favorece la reabsorción de agua desde el tubo colector y la concentración de la orina.

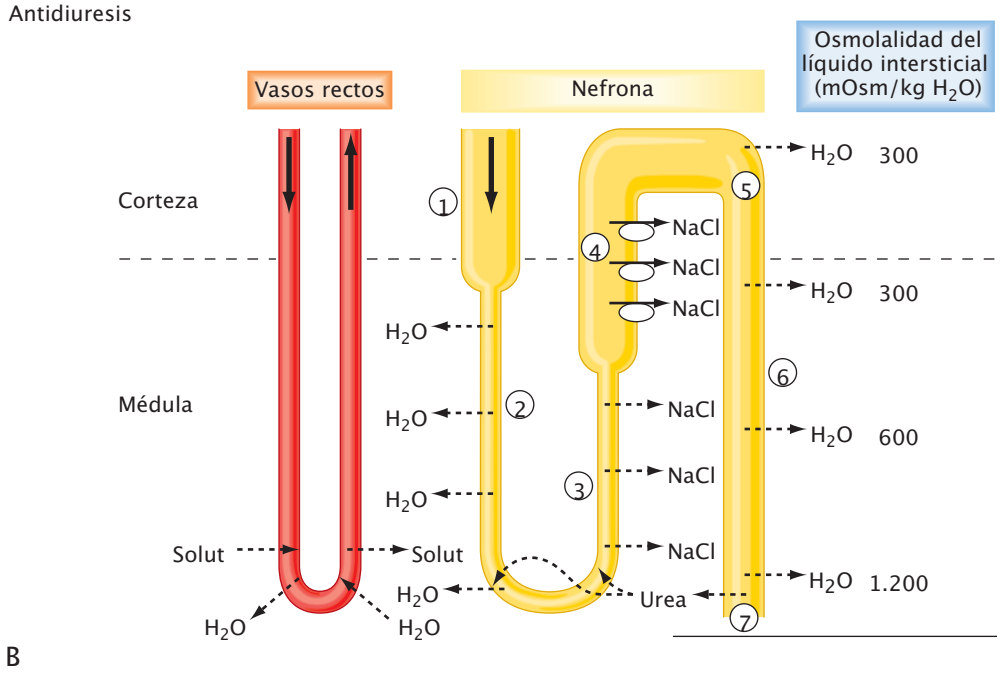
La figura 34-4 resume las características fundamentales de los mecanismos por medio de los cuales los riñones eliminan orina diluida o concentrada. La tabla 34-3 resume las propiedades de transporte y permeabilidad pasiva de los segmentos de la nefrona implicados en estos procesos.

En primer lugar, se resume cómo los riñones eliminan orina diluida (**diuresis acuosa**) cuando los niveles de ADH son cero o están bajos. Los números que siguen hacen referencia a los rodeados por un círculo en la figura 34-4, *A*:

1. El líquido entrante en la parte delgada del asa de Henle desde el túbulo proximal es isoosmótico con respecto al plasma. Esto refleja la naturaleza esencialmente isoosmótica de la reabsorción de solutos y agua en el túbulo proximal (v. capítulo 33).
2. La parte delgada del asa descendente de Henle es altamente permeable al agua, y mucho menos a solutos como el NaCl y la urea. (*Nota*: la urea es un osmol inefectivo en muchos tejidos, pero es efectivo en muchas partes de la nefrona [tabla 34-3]). Como consecuencia de esto, a medida que el líquido del interior de la parte delgada del asa descendente de Henle desciende más profundamente hacia la médula hiperosmótica, el agua es reabsorbida (vía AQP1) como resultado del sistema de gradiente osmótico a lo largo de la parte delgada del asa de Henle, debido a la urea y creatinina presentes en altas concentraciones en el intersticio medular (v. más adelante). Por medio de este proceso, el líquido en la curva del asa tiene una osmolalidad similar a la del líquido intersticial circundante. Aunque la osmolalidad del líquido intersticial y tubular en la curva del asa es similar, su composición es diferente. La concentración de NaCl en el líquido tubular es mayor que en el líquido intersticial circundante. Sin embargo la concentración de urea en el líquido tubular es menor que en el líquido intersticial (v. más adelante).
3. La parte delgada ascendente del asa de Henle es impermeable al agua, pero permeable al NaCl. Como consecuencia, a medida que el líquido tubular avanza por esta zona, el NaCl es reabsorbido de forma pasiva, ya que la concentración de NaCl en el líquido tubular es mayor que la de NaCl en el líquido intersticial. En consecuencia, el volumen del líquido tubular permanece sin cambios a lo largo de toda la longitud de la parte delgada ascendente, pero la concentración de NaCl disminuye. Además, a medida que el líquido asciende a través de la parte delgada ascendente del asa, se transforma en un líquido menos concentrado que el líquido intersticial (comienza la dilución del líquido tubular).
4. La parte gruesa ascendente del asa de Henle es impermeable al agua y a la urea. Esta parte de la nefrona reabsorbe de forma activa NaCl del líquido tubular y, por tanto, lo diluye. La dilución se produce en tal grado que este segmento con frecuencia se denomina **segmento dilutor** del riñón. El líquido que sale de la parte gruesa ascendente es hipoosmolar con respecto al plasma (aproximadamente, 150 mOsm/kg H_2O).

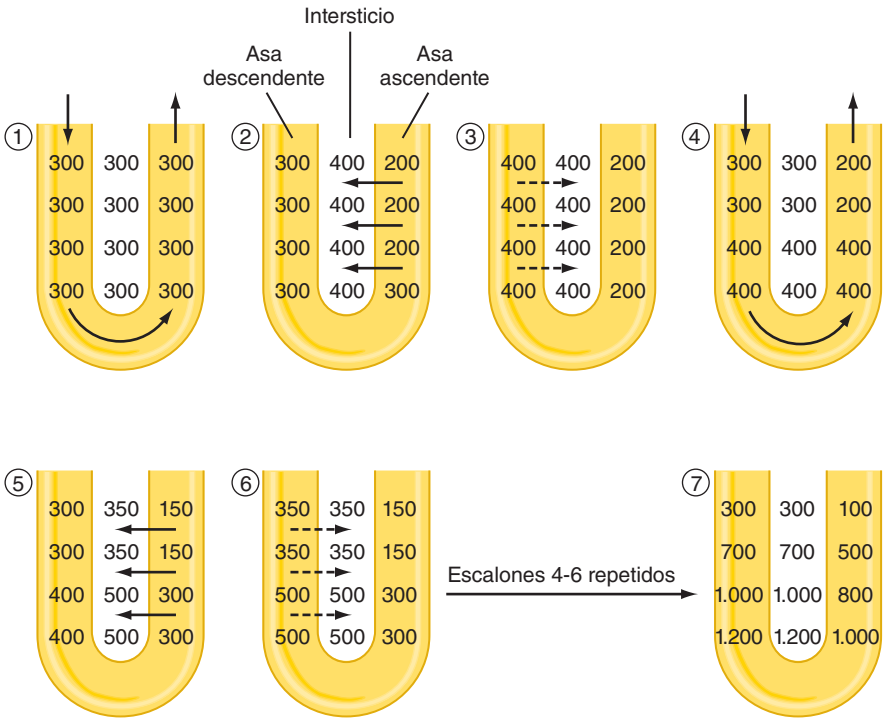
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.





● **Figura 34-4.** Esquema de los segmentos de la nefrona implicados en la dilución y concentración de la orina. Se muestran las asas de Henle de las nefronas yuxtamedulares. **A**, Mecanismos de excreción de orina diluida (diuresis acuosa). La ADH está ausente, y el tubo colector es esencialmente impermeable al agua. Hay que destacar que durante la diuresis acuosa la osmolalidad del intersticio medular está disminuida como resultado del flujo sanguíneo aumentado de los vasos rectos y la entrada de algo de urea al interior del tubo colector medular. **B**, Mecanismo para la excreción de orina concentrada (antidiuresis). Los niveles de ADH plasmática son máximos, y el tubo colector es altamente permeable al agua. Bajo esta condición, el gradiente intersticial medular es máximo.

http://booksmedicos.org



● **Figura 34-5.** Proceso de multiplicación contracorriente por el asa de Henle. Inicialmente (1), el líquido en el asa de Henle y en el intersticio tiene una osmolalidad esencialmente igual a la del plasma (300 mOsm/kg H_2O). El transporte de soluto del asa ascendente al intersticio representa el efecto simple de la separación del soluto y el agua (2 y 5). El gradiente de presión osmótica entre el intersticio y el asa descendente resulta en un movimiento pasivo de agua fuera del asa descendente (3 y 6). En estado basal con flujo tubular continuo (4), el efecto simple se multiplica a lo largo de la longitud de la nefrona para establecer un gradiente osmótico, con un líquido en la curva con una osmolalidad máxima.

5. El túbulo distal y la porción cortical del tubo colector reabsorben agua activamente y son impermeables a la urea. En ausencia de ADH, estos segmentos son impermeables al agua. Además, cuando la ADH está ausente o en niveles bajos (p. ej., baja osmolalidad plasmática), la osmolalidad en el líquido tubular de estos segmentos se reduce más, ya que el NaCl se reabsorbe sin agua. En estas condiciones, el líquido que sale de la porción cortical del tubo colector es hipoosmótico con respecto al plasma (aproximadamente, 50-100 mOsm/kg H_2O).
6. La porción medular del tubo colector reabsorbe de forma activa NaCl. Incluso en ausencia de ADH, este segmento es levemente permeable al agua y a la urea. En consecuencia, algo de urea penetra en el tubo colector desde el intersticio medular, y un pequeño volumen de agua es reabsorbido.
7. La orina tiene una osmolalidad tan baja como de 50 mOsm/kg H_2O), y contiene bajas concentraciones de NaCl y urea. El volumen de orina excretado puede ser mucho mayor de 18 l/día o, aproximadamente, el 10% del filtrado glomerular (GFR).

En segundo lugar, los riñones excretan orina concentrada (**antidiuresis**) cuando la osmolalidad plasmática y los niveles de ADH están elevados. Los siguientes números se refieren a los que se hallan dentro de un círculo en la figura 34-4, *B*:

1-4. Estos segmentos son similares a los que producen orina diluida. Un punto importante para entender cómo se produce orina concentrada es recordar que, aunque la reabsorción de NaCl por las partes gruesa y delgada del asa ascendente de Henle diluye el líquido tubular, el NaCl reabsorbido se acumula en el intersticio medular manteniendo la osmolalidad en este compartimento. La acumulación de NaCl en el intersticio medular es crucial para la producción de orina hiperosmolar con respecto al plasma, ya que proporciona la fuerza osmótica necesaria para que se produzca la reabsorción de agua por la porción medular del tubo colector. El proceso por el cual el asa de Henle, en particular la parte gruesa, genera un gradiente intersticial medular hiperosmótico, se denomina **multiplicación contracorriente*** (fig. 34-5). Como anteriormente se ha mencionado, la ADH estimula la reabsorción de NaCl por la parte ascendente del asa de Henle. Esto permite mantener el gradiente intersticial medular en el momento en el que el agua pasa a este compartimento desde el tubo colector medular, lo cual tiende a disipar el gradiente.
5. Debido a la reabsorción de NaCl por la parte ascendente del asa de Henle, el líquido que llega al tubo colector es hipoosmolar con respecto al líquido intersticial circundante. Además, se establece un gradiente osmótico a lo largo del tubo colector.

* El término multiplicación contracorriente deriva tanto de la forma como de la función del asa de Henle. El asa de Henle consiste en dos estructuras paralelas con flujo tubular en direcciones opuestas (flujo contracorriente). El líquido penetra en la médula a través de la parte descendente del asa, y sale a través de la parte ascendente. La parte ascendente es impermeable al agua y reabsorbe solutos del líquido tubular. Por tanto, este líquido se hace hipoosmolar. Esta separación de solutos y agua por la parte ascendente se denomina **efecto simple** del proceso de multiplicación contracorriente. El soluto separado del líquido tubular en el asa ascendente se acumula en el líquido intersticial circulante aumentando su osmolalidad. Debido a que el asa descendente de Henle es altamente permeable al agua, la osmolalidad aumentada del intersticio da lugar a la reabsorción de agua y a que, por tanto, se concentre el líquido tubular en este segmento. El flujo contracorriente entre la parte descendente y la ascendente del asa de Henle magnifica o multiplica el gradiente osmótico entre el líquido tubular de la parte ascendente y la descendente del asa de Henle, de tal forma que un gradiente osmótico en ascenso se genera a través del intersticio medular, como se ilustra en la figura 34-5.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● Tabla 34-3.
Propiedades de transporte y permeabilidad de los segmentos de la nefrona implicados en la concentración y dilución de la orina

Segmento tubular	Transporte activo	Permeabilidad pasiva*			Efecto de ADH
		NaCl	*Urea*	*H_2O*	
Asa de Henle					
Asa delgada descendente	0	+	+	+++	
Asa delgada ascendente	0	+++	0	0	
Parte gruesa del asa ascendente	+++	+	0	0	↑ Reabsorción de NaCl
Túbulo distal	++	+	0	0	↑ Permeabilidad al H_2O (ultima porción solo)
Tubo colector					
Corteza	+	+	0	0	↑ Permeabilidad al H_2O
Médula	+	+	++	+	↑ Permeabilidad al H_2O y la urea

*La permeabilidad es proporcional al número de signos + indicados: +: baja permeabilidad; +++: alta permeabilidad; 0: impermeable.

En presencia de ADH, que aumenta la permeabilidad de la última mitad del túbulo distal y el tubo colector al agua, el agua se difunde fuera de la luz tubular, aumentando la osmolalidad en el líquido tubular. Esta difusión del agua comienza el proceso de concentración de orina. La osmolalidad máxima que se puede conseguir en el líquido en el tubo distal y la parte cortical del tubo colector es, aproximadamente, de 290 mOsm/kg H_2O) (la misma que la del plasma), que es la osmolalidad del líquido intersticial y el plasma dentro de la corteza renal. Aunque el líquido en este punto tenga la misma osmolalidad que el que llega a la parte delgada del asa de Henle, su composición ha sido alterada de forma muy importante debido a la reabsorción de NaCl en los segmentos precedentes de la nefrona. El NaCl representa una proporción mucho menor en el total de la osmolalidad del líquido tubular. Además, la osmolalidad del líquido tubular refleja la presencia de urea (urea filtrada, más urea añadida de la porción delgada del asa de Henle) y otros solutos (K^+, amonio y creatinina).

6. La osmolalidad del líquido intersticial en la médula aumenta progresivamente desde la unión corticomedular, donde es aproximadamente de 300 mOsm/kg H_2O, hasta la papila, donde es de unos 1.200 mOsm por kg H_2O. Además, existe un gradiente osmótico entre el líquido tubular y el líquido intersticial a lo largo de todo el tubo colector medular. En presencia de ADH, que aumenta la permeabilidad del tubo colector medular al agua, la osmolalidad del líquido tubular aumenta tanto como sea reabsorbida el agua. Dado que las partes iniciales del tubo colector (cortical y medular externa) son impermeables a la urea, ésta permanece en el líquido tubular y su concentración aumenta. Como ya se ha comentado, en presencia de ADH la permeabilidad de la última parte del tubo colector (médula interna) para la urea está aumentada. Debido a que la concentración de urea en el líquido tubular ha sido aumentada por la reabsorción de agua en la corteza y en la médula externa, su concentración en el líquido tubular es mayor que en el líquido intersticial, y algo de urea se difunde desde la luz tubular al intersticio medular. La máxima osmolalidad que puede alcanzar el líquido en el tubo colector medular es igual a la del líquido intersticial circundante. Los principales componentes del líquido tubular de los tubos colectores medulares son sustancias que no han sido reabsorbidas o que han sido secretadas al líquido tubular. De entre ellos, la urea es el más abundante.
7. La orina producida cuando los niveles de ADH están elevados tiene una osmolalidad de 1.200 mOsm/kg H_2O y contiene altas concentraciones de urea y de otros solutos no reabsorbidos. Debido a que la urea en el líquido tubular está en equilibrio con la urea del intersticio medular, su concentración en la orina es similar a la del intersticio. El volumen de orina en estas condiciones puede ser tan bajo como de 0,5 l/día.

Como ya se ha descrito, la reabsorción de agua por el túbulo proximal (67% de la cantidad filtrada) y por la parte delgada del asa de Henle (15% de la cantidad filtrada) es esencialmente la misma, sin reparar en si la orina está diluida o concentrada. Como resultado, llega diariamente un volumen relativamente constante de agua al túbulo distal y al tubo colector. Dependiendo de la concentración plasmática de ADH, una proporción variable de esta agua es reabsorbida (8-17% de la cantidad filtrada), con una excreción desde menos del 1% hasta el 10% del agua filtrada.

Durante la antidiuresis, la mayoría del agua se reabsorbe en el túbulo distal y en la porción cortical y medular externa del tubo colector. Además, un volumen relativamente pequeño de líquido alcanza la porción intramedular del tubo colector, donde es entonces reabsorbido. Esta distribución de la reabsorción de agua a lo largo de toda la longitud del tubo colector (corteza > médula externa > médula interna) permite mantener un entorno intersticial hiperosmolar en la médula interna, minimizando la cantidad de agua que llega a este compartimento.

Intersticio medular

Como se ha descrito, el papel del líquido intersticial de la médula renal es fundamental en la concentración de la orina. La presión osmótica del líquido intersticial proporciona el estímulo para la reabsorción de agua desde la parte delgada del asa de Henle y el tubo colector. Los principales solutos del líquido intersticial de la médula externa son NaCl y urea, pero la concentración de éstos no es uniforme a lo largo de la médula (existe un gradiente desde el córtex a la papila). Otros solutos también se

http://booksmedicos.org

A NIVEL CELULAR

El movimiento del agua a través de los diversos segmentos de la nefrona se realiza por medio de los canales del agua (**acuaporinas**). El túbulo proximal y la parte delgada del asa descendente de Henle son altamente permeables al agua y expresan niveles elevados de AQP1 tanto en la membrana apical como en la basolateral. AQP7 y AQP8 se expresan también en el túbulo proximal. Como ya se ha visto, AQP2 es responsable del movimiento de agua regulado por ADH a través de la membrana apical de las células principales de la última porción del túbulo distal y del tubo colector, y AQP3 y AQP4 son responsables del movimiento de agua a través de la membrana basolateral.

Se han creado ratones con falta del gen AQP1. Estos ratones tienen un defecto de concentración de la orina, con eliminación aumentada de orina. También se han encontrado individuos que carecen del gen AQP1 normal. Curiosamente, estos individuos no presentan poliuria. Sin embargo, cuando se les somete a deprivación de agua, sólo son capaces de concentrar su orina hasta aproximadamente la mitad de lo observado en individuos sanos.

acumulan en el intersticio medular (amonio y potasio), pero los más abundantes son NaCl y urea. Para simplificar, se asume en esta exposición que el NaCl y la urea son los únicos solutos.

En la unión corticomedular, el líquido intersticial tiene una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsm/kg H_2O, atribuyéndose prácticamente en su totalidad a los osmoles de NaCl. Las concentraciones de NaCl y urea aumentan a medida que se profundiza en el interior medular. La osmolalidad del líquido intersticial medular es, aproximadamente, de 1.200 mOsm/kg H_2O) en la papila, cuando se elimina orina concentrada al máximo (v. fig. 34-4, *B*). De este valor, aproximadamente 600 mOsm/kg H_2O es atribuido al NaCl y 600 mOsm/kg H_2O a la urea. Como se describe más adelante, el NaCl es un osmol efectivo en la médula interna y, por tanto, es responsable de la reabsorción de agua desde los túbulos colectores medulares.

El gradiente medular para el NaCl resulta de la acumulación del NaCl reabsorbido por los distintos segmentos de la nefrona durante el proceso de multiplicación contracorriente. El segmento más importante a este respecto es la parte ascendente (la parte gruesa, más que la delgada) del asa de Henle. El acúmulo de urea en el intersticio medular es más complejo, y se produce con mayor efectividad cuando se excreta orina hiperosmolar (antidiuresis). Cuando se produce orina diluida, especialmente durante períodos prolongados, la osmolalidad del intersticio medular disminuye (v. fig. 34-4). Esta disminución de la osmolalidad casi siempre está causada por un descenso de la concentración de urea. Este descenso refleja el lavado por los vasos rectos (v. más adelante) y la difusión de la urea desde el intersticio hacia el líquido tubular en la porción medular del tubo colector. Se debe recordar que el tubo colector medular es significativamente permeable a la urea, incluso en ausencia de ADH (tabla 34-3).

La urea no se sintetiza en el riñón, pero la genera el hígado como producto del metabolismo proteico, llegando al líquido tubular a través de la filtración glomerular. Como se indica en la tabla 34-3, la permeabilidad a la urea de los distintos segmentos de la nefrona implicados en la concentración y dilución de la orina es relativamente baja. La excepción más importante es el tubo colector medular, que tiene una permeabilidad relativamente alta para la urea que es aumentada de forma adicional por la ADH. A medida que el líquido atraviesa la nefrona y el agua es reabsorbida en el tubo colector, aumenta la concentración de urea en el líquido tubular. Cuando este líquido tubular rico en urea alcanza el tubo colector medular donde la permeabilidad para la urea es no sólo elevada sino que aumenta por la acción de la ADH, la urea difunde por gradiente de concentración hacia el líquido del intersticio medular, donde se acumula. Cuando los niveles de ADH son elevados, la concentración de urea de la luz del tubo colector y del intersticio está equilibrada. La concentración de urea resultante en orina es igual a la del intersticio medular, es decir, de aproximadamente 600 mOsm/kg H_2O.

Algo de urea del intersticio penetra en la parte delgada del asa de Henle por medio del transportador de urea UT-A2. Esta urea es entonces atrapada en la nefrona, antes de que alcance el tubo colector medular, desde donde puede reentrar al intersticio medular. De este modo, la urea se recicla del intersticio a la neurona, y vuelve al intersticio. Este proceso de reciclaje facilita el acúmulo de la urea en el intersticio medular. Como consecuencia, durante la antidiuresis, la concentración de urea puede alcanzar 600 mOsm/kg H_2O, la cual es aproximadamente la mitad de la concentración total del intersticio medular (fig. 34-4, *B*).

Como se ha descrito, el intersticio medular hiperosmolar, junto con el tubo colector, es esencial para concentrar el líquido tubular. Debido a que la reabsorción de agua desde el tubo colector se lleva a cabo gracias al gradiente osmótico establecido en el intersticio medular, la orina no podrá nunca estar más concentrada que en el líquido intersticial en la papila. De este modo, cualquier condición que disminuya la osmolalidad medular intersticial, perjudica la capacidad de los riñones para concentrar al máximo la orina. La urea del intersticio medular contribuye a la osmolalidad total de la orina. Sin embargo, debido a que el tubo colector medular interno es altamente permeable a la urea, especialmente en presencia de ADH, la urea no puede conducir a la reabsorción de agua a lo largo de la nefrona (la urea es un osmol inefectivo). Además, la urea del intesticio medular y del líquido tubular está equilibrada y sólo se elimina un pequeño volumen de orina con una concentración elevada de urea. Este efecto permite a los riñones eliminar la carga diaria de urea en un volumen pequeño de orina con una alta concentración de urea. Si no se pudiera eliminar orina con una alta concentración de urea, la necesidad de eliminar la carga diaria de urea obligaría a la eliminación de un volumen mucho mayor de orina. La concentración de NaCl en el intersticio medular es la responsable de la reabsorción de agua desde el tubo colector medular y, de este modo, de concentrar en la orina los solutos distintos a la urea (sales de amonio, sales de K^+, creatinina).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A NIVEL CELULAR

Han sido creados genéticamente ratones que carecen de los genes para UT-A1 y UT-A3. Estos ratones son incapaces de generar un intersticio medular hiperosmolar al máximo y, como resultado, pueden concentrar su orina sólo hasta un 35% en comparación con ratones normales. Esta capacidad residual de concentración refleja la reabsorción de NaCl en el asa ascendente de Henle y su acumulación en el intersticio medular.

Función de los vasos rectos

Los **vasos rectos** son la red capilar que suministra sangre a la médula. Éstos son altamente permeables a los solutos y al agua (agua vía AQP1). Como con el asa de Henle, los vasos rectos forman un grupo paralelo de asa en horquilla en la médula. Los vasos rectos no sólo llevan nutrientes y oxígeno a los segmentos medulares de la nefrona, sino lo que es más importante, también eliminan el exceso de agua y soluto que se añade continuamente al intersticio medular por estos segmentos de la nefrona. La capacidad de los vasos rectos para mantener el gradiente intersticial medular es dependiente del flujo. Un aumento sustancial del flujo sanguíneo en los vasos rectos disipa el gradiente medular (extrae los osmoles del intersticio medular). Alternativamente, un flujo sanguíneo reducido, disminuye el aporte de oxígeno a los segmentos de la nefrona del interior medular. El transporte de sal y solutos necesita oxígeno y ATP, debido a que un flujo sanguíneo medular reducido disminuye el transporte de sal y solutos por los segmentos medulares de la nefrona. Como resultado, el gradiente osmótico del intersticio medular no puede mantenerse.

Valoración de la capacidad renal de concentración y dilución

La valoración del manejo renal del agua incluye la medida de la osmolalidad urinaria y el volumen de orina excretada. El rango de osmolalidad urinaria oscila entre 50-1.200 mOsm/kg H_2O. El volumen correspondiente a este intervalo oscila entre 18 y 0,5 l/día. Aunque estos valores no son fijos, la variabilidad interindividual, como se ha descrito previamente, depende de la cantidad de soluto eliminado.

Como se ha destacado en este capítulo, la capacidad de los riñones para diluir o concentrar la orina requiere la separación del soluto y el agua (efecto simple del proceso de multiplicación contracorriente). Esta separación de soluto y agua genera en esencia un volumen de agua «libre de soluto». Cuando la orina es diluida, se elimina del organismo **agua libre de soluto**. Cuando la orina es concentrada, el agua libre de soluto retorna al cuerpo (se conserva). El concepto de **aclaramiento de agua libre** proporciona una forma de calcular la cantidad de agua libre de soluto generada por los riñones tanto cuando se excreta orina diluida como cuando se forma orina concentrada. Como su nombre indica, el aclaramiento de agua libre está directamente derivado del concepto de aclaramiento renal, que se expone en el capítulo 32.

A NIVEL CELULAR

Los vasos rectos expresan el transportador de urea UT-B. Los individuos que carecen de este transportador tienen una capacidad disminuida para concentrar su orina. Además, en ausencia de este receptor existe una captación defectuosa de urea en la médula por el vaso recto.

Para determinar el aclaramiento de agua libre, se tiene que calcular el aclaramiento total de soluto por los riñones. Este aclaramiento total de soluto (osmoles tanto efectivos como inefectivos) del plasma por los riñones se denomina **aclaramiento osmolar** ($\mathbf{C_{osm}}$) y puede calcularse de la siguiente manera:

● **Ecuación 34-2**

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times \dot{V}}{P_{osm}}$$

donde:

U_{osm} = osmolalidad urinaria.
$\dot{V}$ = velocidad de flujo de orina.
P_{osm} = osmolalidad plasmática.
C_{osm} se expresa en unidades de volumen/unidad de tiempo.

El aclaramiento de agua libre (C_{H_2O}) se calcula entonces como sigue:

● **Ecuación 34-3**

$$C_{H_2O} = \dot{V} - C_{osm}$$

Reordenando la ecuación 34-3 sería lógico que:

● **Ecuación 34-4**

$$\dot{V} = C_{H_2O} - C_{osm}$$

En otras palabras, es posible la división de la orina eliminada (V) en dos componentes hipotéticos. Un componente contiene todos los solutos de la orina y tiene una osmolalidad igual a la del plasma ($U_{osm} = P_{osm}$). Este volumen está definido por C_{osm}, y representa un volumen en el que no hay separación de soluto y agua. El segundo componente es un volumen de agua libre de soluto (C_{H_2O}).

Cuando se produce orina diluida, el valor de C_{H_2O} es positivo, lo cual indica que se está eliminando del organismo agua libre de soluto. Cuando se produce orina concentrada, el valor de C_{H_2O} es negativo, lo cual indica que el organismo retiene H_2O libre de soluto. Los valores negativos de C_{H_2O} se expresan por convención como $\mathbf{T^c_{H_2O}}$ (**conservación tubular de agua**).

El cálculo de C_{H_2O} y $T^c_{H_2O}$ puede proporcionar información importante acerca de las partes de la nefrona implicadas en la producción de orina concentrada o diluida.

http://booksmedicos.org

El hecho de que los riñones excreten o reabsorban agua libre de soluto depende de la presencia de ADH. Cuando la ADH está ausente o cuando los niveles son bajos, se excreta agua libre de soluto. Cuando los niveles de ADH son altos, el agua libre de soluto se reabsorbe.

Los siguientes factores son necesarios para que los riñones excreten una cantidad máxima de agua libre de soluto (C_{H_2O}):

1. La ADH debe estar ausente. Sin ADH, el tubo colector no reabsorbe una cantidad significativa de agua.
2. Las estructuras tubulares encargadas de separar el soluto del agua (diluyen el líquido luminal) deben funcionar normalmente. En ausencia de ADH, los siguientes segmentos de la nefrona pueden diluir el líquido luminal:
   Parte delgada del asa de Henle.
   Parte gruesa del asa de Henle.
   Túbulo distal.
   Tubo colector.

Debido al alto transporte que realiza la parte gruesa del asa ascendente de Henle es cuantitativamente el segmento de la nefrona más importante en la separación de agua y soluto.

3. Una cantidad adecuada de líquido tubular debe llegar a los lugares de la nefrona para que exista una separación máxima de agua y soluto. Los factores que reducen el aporte (filtrado glomerular disminuido [FGR] o reabsorción aumentada en el túbulo proximal) perjudican la capacidad renal de excreción máxima de agua libre de soluto.

Requerimientos similares son aplicables a la conservación de agua por los riñones ($T^c_{H_2O}$). Para que los riñones conserven agua al máximo deben existir las siguientes condiciones:

1. Debe repartirse una cantidad adecuada de líquido tubular a los segmentos de la nefrona que separan los solutos del agua. El segmento importante en la separación del soluto y el agua es la parte gruesa del asa ascendente de Henle. El aporte de líquido tubular al asa de Henle depende del filtrado glomerular (FG) y de la reabsorción del túbulo proximal.
2. La reabsorción de NaCl por los distintos segmentos de la nefrona debe ser normal; de nuevo, el segmento más importante es la parte gruesa del asa ascendente de Henle.
3. Debe estar presente un intersticio medular hiperosmolar. La osmolalidad del líquido intersticial se mantiene vía reabsorción de NaCl por el asa de Henle (condiciones 1 y 2) y por el acúmulo efectivo de urea. Este último depende de una adecuada ingesta de proteínas en la dieta.
4. Deben estar presentes niveles máximos de ADH y ha de existir una respuesta normal del tubo colector a la ADH.

CONTROL DEL VOLUMEN DE LÍQUIDO EXTRACELULAR Y REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN RENAL DE NaCl

Los solutos que están en mayor proporción en el líquido extracelular son las sales de Na^+. De éstas, la más abundante es el NaCl. Debido a que el NaCl también es el mayor determinante de la osmolalidad del líquido extracelular, las alteraciones en el equilibrio del Na^+ se asumen habitualmente como alteraciones en la osmolalidad del líquido extracelular. Sin embargo, en circunstancias normales no se da el caso, ya que la ADH y el sistema de la sed mantienen la osmolalidad del líquido corporal en un intervalo muy estrecho (v. previamente). Por ejemplo, la adición de NaCl al líquido extracelular (sin agua) aumenta la concentración de Na^+ y la osmolalidad en este compartimento. También aumenta la osmolalidad del líquido intracelular debido al equilibrio osmótico con el líquido extracelular. Este aumento de la osmolalidad, en definitiva, estimula la sed y libera la ADH de la pituitaria posterior. El aumento de la ingesta de agua como respuesta a la sed, junto con el descenso de la excreción renal de agua inducido por la ADH, restaura rápidamente la osmolalidad a su valor normal. Sin embargo, el volumen de líquido extracelular aumenta en proporción a la cantidad de agua ingerida que, en definitiva, depende de la cantidad de NaCl añadida al líquido extracelular. De este modo, la adición de NaCl al líquido extracelular es equivalente a añadir una solución isoosmótica, y el volumen de este compartimento aumentará. Al contrario, un descenso en el contenido de NaCl del líquido extracelular disminuye el volumen de este compartimento y es equivalente a eliminar una solución isoosmótica.

Los riñones son la vía principal de eliminación de NaCl del organismo. Sólo un 10% del NaCl que se pierde a lo largo del día lo hace a través de vías distintas (transpiración y heces). Por tanto, los riñones son extremadamente importantes en la regulación del volumen del líquido extracelular. En condiciones normales, los riñones mantienen el volumen del líquido extracelular constante ajustando la excreción de NaCl de acuerdo con la cantidad ingerida con la dieta. Si la ingesta excede la excreción, el volumen de líquido extracelular aumenta por encima de lo normal, mientras que ocurre lo contrario si la excreción supera a la ingesta.

La dieta normal contiene aproximadamente 140 mEq al día de Na^+ (8 g de NaCl), y de este modo la excreción de Na^+ en la orina también está sobre 140 mEq/día. Sin embargo, los riñones pueden variar la excreción de Na^+ en un margen amplio. Cuando los individuos se someten a dietas bajas en sal se pueden encontrar excreciones tan bajas como de 10 mEq/día. Al contrario, los riñones pueden aumentar la tasa de excreción de 1.000 mEq/día cuando están en presencia de una dieta con alto contenido en sal. Estos cambios en la excreción de Na^+ pueden producirse en presencia de sólo cambios modestos en el volumen del líquido extracelular y del contenido de Na^+ en el cuerpo.

La respuesta de los riñones a cambios bruscos en la ingesta de NaCl generalmente oscila desde varias horas a varios días, dependiendo de la magnitud del cambio. Durante este período de transición, la ingesta y la excreción de Na^+ no se corresponden con las de los períodos basales. De este modo, se produce tanto un **equilibrio positivo de Na^+** (ingesta > excreción) como un **equilibrio negativo de Na^+** (ingesta < excreción). Sin embargo, al finalizar el período de transición se establece un nuevo estado basal y la ingesta se iguala de nuevo a la excreción. Si los sistemas de la ADH están

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

intactos y son normales, las alteraciones en el equilibrio del Na^+ cambiarán el volumen pero no la concentración de Na^+ del líquido extracelular. Los cambios en el volumen de líquido extracelular pueden monitorizarse midiendo el peso corporal, ya que 1 l de líquido extracelular es igual a 1 kg de peso corporal.

En esta sección se revisa la fisiología de los receptores que monitorizan el volumen del líquido extracelular y se explican las señales que actúan sobre el riñón para regular la excreción de NaCl y, por tanto, el volumen del líquido extracelular. Además, se consideran las respuestas de varios segmentos de la nefrona a estas señales.

Concepto de volumen circulante efectivo

Como se describe en el capítulo 2, el líquido extracelular está repartido en dos compartimentos: el plasma sanguíneo y el líquido intersticial. El volumen plasmático es un determinante del volumen vascular y, por tanto, de la presión sanguínea y del gasto cardíaco. El mantenimiento del equilibrio de Na^+ y, por tanto, el volumen del líquido extracelular, implica un sistema complejo de sensores y señales efectoras que actúan inicialmente sobre los riñones para regular la excreción de NaCl. Como puede verse, dada la dependencia del líquido extracelular de la presión sanguínea, volumen vascular y gasto cardíaco, este complejo sistema está diseñado para asegurar una adecuada perfusión tisular. Debido a que los sensores iniciales de este sistema están localizados en los grandes vasos del sistema vascular, los cambios en el volumen vascular, la presión sanguínea y el gasto cardíaco son los principales factores que regulan la excreción renal de NaCl (v. más adelante). En un individuo sano, los cambios de volumen del líquido extracelular resultan en cambios, de forma paralela, en el volumen vascular, la presión sanguínea y el gasto cardíaco. Por tanto, un descenso del volumen (LEC), situación que se denomina **contracción de volumen**, ocasiona una reducción del volumen vascular, presión sanguínea y gasto cardíaco. Al contrario, un aumento del volumen (LEC), denominado **expansión de volumen**, origina un aumento del volumen vascular, la presión sanguínea y el gasto cardíaco. El cambio de estos parámetros cardiovasculares depende del grado de contracción o expansión de volumen y de efectividad de los mecanismos cardiovasculares reflejos (v. capítulos 18 y 19). Cuando una persona tiene un equilibrio negativo de Na^+ el volumen (LEC) disminuye, y se reduce la excreción renal de NaCl. Al contrario, con un equilibrio positivo de Na^+ existe un aumento del volumen (LEC) que ocasiona un aumento de la excreción renal de NaCl (**natriuresis**).

Sin embargo, en algunas situaciones patológicas (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva y cirrosis hepática) la excreción renal de NaCl no refleja el volumen del líquido extracelular. En ambas situaciones éste está aumentado. Sin embargo, en vez de existir un aumento en la excreción renal de Na^+ como sería de esperar, hay una reducción en la excreción renal de NaCl. Para explicar la retención renal de Na^+ es necesario entender el concepto de **volumen efectivo circulante** (VEC). A diferencia del líquido extracelular, el volumen efectivo circulante no es un líquido corporal medible y diferenciable en compartimentos. El VEC hace referencia a la proporción del líquido extracelular que está en el sistema vascular y perfunde eficazmente a los tejidos (otros términos habitualmente utilizados son volumen sanguíneo efectivo y volumen arterial efectivo). De forma más específica, el volumen efectivo circulante refleja la actividad de los sensores de volumen localizados en el sistema vascular (v. más adelante).

En los individuos sanos, el volumen efectivo circulante varía directamente con el volumen del líquido extracelular y, en particular, con el volumen del sistema vascular (arterial y venoso), presión arterial y gasto cardíaco. Sin embargo, como se ha mencionado, éste no es el caso en ciertas condiciones patológicas. Las secciones restantes de este capítulo examinan la relación del volumen del LEC y la excreción renal de NaCl en los adultos en los que los cambios en el volumen circulante efectivo y en el volumen LEC se producen de forma paralela.

Sistemas sensibles al volumen

El volumen del líquido extracelular (o volumen circulante efectivo), está monitorizado por múltiples sensores (tabla 34-4). Varios de estos sensores están localizados

A NIVEL CELULAR

Las células neuroendocrinas del intestino (sobre todo del yeyuno) producen una hormona peptídica denominada **uroguanilina** como respuesta a la ingesta de NaCl. Un péptido relacionado, la **guanilina**, también lo produce el intestino (sobre todo, en el colon). Se ha observado que estas hormonas originan un aumento de la excreción de NaCl y agua por los riñones. Es interesante saber que ambas, guanilina y uroguanilina, se producen por la nefrona (la guanilina principalmente en el túbulo proximal, y la uroguanilina en el tubo colector), lo cual sugiere un papel paracrino de estos péptidos en la regulación intrarrenal del transporte de agua y NaCl. Las acciones de ambas están mediadas por la activación de la guanidil ciclasa (y también por la fosforilasa A_2). En el túbulo proximal, la guanilina y la uroguanilina disminuyen la expresión de la Na^+-K^+ATPasa e inhiben la actividad del cotransportador Na^+-H^+ de la membrana apical. En el tubo colector, estos péptidos inhiben los canales del K^+ (ROMK) en la membrana apical de las células principales, lo que indirectamente inhibe la reabsorción de Na^+ por medio del cambio de la fuerza conductora para la entrada de Na^+ a través de la membrana apical. Es interesante destacar que en los ratones que carecen del gen uroguanilina se ha encontrado una respuesta natriurética directa a la carga oral con NaCl. Estos ratones también tienen aumentada la presión sanguínea. Por tanto, la uroguanilina (y la guanilina) pueden ser hormonas importantes en la regulación de la excreción renal de NaCl como respuesta a los cambios en la ingesta de NaCl.

Tabla 34-4. Sensores de Na^+ y volumen

I. Vasculares
A. Baja presión
1. Aurícula cardíaca
2. Vasos pulmonares
B. Alta presión
1. Seno carotídeo
2. Arco aórtico
3. Aparato yuxtaglomerular renal
II. Sistema nervioso central
III. Hepáticos

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

Los pacientes con fallo cardíaco congestivo presentan con frecuencia un volumen extracelular aumentado, que se manifiesta con un aumento del volumen plasmático y acumulación del líquido intersticial en los pulmones (**edema pulmonar**) y en los tejidos periféricos (**edema generalizado**). Este exceso de líquido es el resultado de la retención de agua y NaCl por los riñones. La respuesta renal (retención de agua y NaCl) es paradójica, ya que el volumen de líquido extracelular está aumentado. Sin embargo, este líquido no se halla en el sistema vascular, sino en el compartimento intersticial. Además, la presión sanguínea y el gasto cardíaco pueden estar disminuidos por el fallo cardíaco. Entonces, los sensores localizados en el sistema vascular responden como lo harían en presencia de una contracción de volumen del líquido extracelular, causando retención de NaCl y agua por los riñones. En esta situación, el volumen circulante eficaz está disminuido.

En los pacientes con cirrosis hepática avanzada, se acumulan grandes cantidades de líquido en la cavidad peritoneal. Este líquido, denominado **ascitis**, es un componente del líquido extracelular, y resulta de la retención de NaCl y agua por los riñones. De nuevo, la respuesta de los riñones en esta situación parece paradójica si sólo se considera el volumen del líquido extracelular. En la cirrosis hepática avanzada existe una retención de sangre en la circulación esplénica (el hígado lesionado impide el drenaje de la sangre desde la circulación esplénica a través de la vena porta). Además, el volumen y la presión sanguínea están disminuidos en la zona del sistema vascular en la que están localizados los sensores, pero la presión venosa en el sistema portal está aumentada, lo cual favorece el trasudado de líquido al interior de la cavidad peritoneal. Por tanto, los riñones responden como lo harían en presencia de una contracción de volumen del líquido extracelular, reteniendo agua y NaCl con acúmulo de líquido ascítico. Como en el caso de fallo cardíaco congestivo, el volumen eficaz está disminuido.

en el sistema vascular monitorizando su llenado y presión. Estos receptores clásicamente se denominan receptores de volumen, y debido a que responden a la resistencia inducida por la presión en la pared del receptor (p. ej., vasos sanguíneos, aurículas) se denominan barorreceptores (v. anteriormente). Los sensores en el hígado y en el SNC se conocen peor, y no parecen tan importantes como los sensores vasculares para monitorizar el volumen del líquido extracelular.

Sensores vasculares de baja presión y volumen

Los receptores de volumen (barorreceptores) están localizados en las paredes de las aurículas, ventrículo derecho y grandes vasos pulmonares, respondiendo a la distensión de estas estructuras (v. también capítulos 18 y 19). Debido a que las zonas de baja presión del sistema circulatorio tienen una zona de alta complianza, estos sensores responden principalmente al llenado del sistema vascular. Estos barorreceptores, envían señales al tronco cerebral vía fibras aferentes de los nervios glosofaríngeo y vago. La actividad de estos sensores modula tanto la respuesta simpática de los nervios como la secreción de ADH. Por ejemplo, un descenso en el llenado de los vasos pulmonares y de la aurícula estimula la secreción de ADH y aumenta la actividad simpática. Por el contrario, la distensión de estas estructuras disminuye la actividad nerviosa simpática. En general, es necesario un cambio en el volumen sanguíneo y la presión de un 5-10% para provocar una respuesta.

Las aurículas poseen un mecanismo adicional relacionado con el control de la excreción renal de NaCl. Los miocitos de la aurícula sintetizan y almacenan una hormona peptídica. Esta hormona, denominada **péptido natriurético atrial** (PNA), se libera cuando se distiende la aurícula, reduciendo la presión sanguínea y aumentando la excreción de NaCl y agua por los riñones, por medio de mecanismos que se expondrán más adelante en este capítulo. Los ventrículos cardíacos también producen un péptido natriurético, denominado **péptido natriurético cerebral**, llamado así porque se aisló inicialmente en el cerebro. Al igual que el péptido natriurético atrial, es liberado por los monolitos del ventrículo cuando éste se distiende. Esta acción es similar a la del PNA.

Sensores vasculares de alta presión y volumen

Los barorreceptores también están presentes en la parte arterial del sistema circulatorio. Se localizan en las paredes del seno carotídeo, del arco aórtico y arteriolas aferentes de los riñones. Los barorreceptores del arco aórtico y carotídeos envían impulsos al tronco cerebral vía fibras afrentes de los nervios glosofaríngeo y vago. La respuesta a estos estímulos altera la actividad simpática y la secreción de ADH. Un aumento de presión tiende a reducir la actividad simpática (y a activar la actividad nerviosa parasimpática). La sensibilidad de los barorreceptores de alta presión es similar a la de los de baja presión del sistema vascular; son necesarios cambios del 5-10% en la presión para provocar una respuesta.

El **aparato yuxtaglomerular de los riñones** (v. capítulo 32), particularmente la arteriola aferente, responde directamente a los cambios de presión. Si la presión de perfusión en la arteriola aferente está disminuida, la renina se libera de los miocitos. La secreción de renina está suprimida cuando la presión de perfusión es elevada. Como se describe más adelante en ese capítulo, la renina determina los niveles sanguíneos de angiotensina-II y aldosterona, los cuales desempeñan un importante papel en la regulación de la excreción renal de NaCl.

De los dos tipos de barorreceptores, parece que son más importantes los situados en la zona de alta presión del sistema vascular en cuanto a su influencia sobre el tono simpático y la secreción de ADH. Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva a menudo tienen un volumen vascular aumentado, con dilatación auricular y ventricular. Por tanto, cabría esperar que existiera un descenso del tono simpático y se inhibiera la secreción de ADH a través de los barorreceptores de baja presión. Sin embargo, el tono simpático está a menudo aumentado, y la secreción de ADH está estimulada en estos pacientes (y el sistema renina-angiotensina-aldosterona también está activado). Esto refleja la actividad de los barorreceptores de alta presión como respuesta a la disminución de la presión sanguínea y el gasto cardíaco secundarios a fallo cardíaco (los barorreceptores detectan un volumen efectivo circulante disminuido).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

La constricción de la arteria renal por una placa ateroesclerótica, por ejemplo, disminuye la presión de perfusión a ese riñón. La arteriola aferente del aparato yuxtaglomerular detecta esta disminución en la presión de perfusión y origina un aumento de secreción de renina. Los niveles altos de renina aumentan la producción de angiotensina-II, la cual, en definitiva, aumenta la presión sanguínea sistémica por medio de su efecto vasoconstrictor sobre las arteriolas a través del sistema vascular. El aumento de la presión sanguínea sistémica es registrado por el aparato yuxtaglomerular del riñón contralateral (el riñón sin estenosis de la arteria renal), suprimiendo la secreción de renina en este riñón. Además, los altos niveles de angiotensina-II actúan inhibiendo la secreción de renina por el riñón contralateral (retroalimentación negativa). El tratamiento de los pacientes con estenosis de las arterias renales incluye la reparación quirúrgica de la arteria estenótica, la administración de bloqueadores del receptor de angiotensina-II o de fármacos inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA). Los inhibidores de la ECA bloquean la conversión de la angiotensina-I en angiotensina-II.

● Tabla 34-5.
Señales implicadas en el control de excreción renal de agua y NaCl

Nervios simpáticos renales (↑ actividad: ↓ excreción de NaCl)
↓ FG
↑ Secreción de renina
↑ Reabsorción de Na^+ a lo largo de la nefrona
Renina-angiotensina-aldosterona (↑ secreción: ↓ excreción de NaCl)
↑ Angiotensina-II: estimula reabsorción de Na^+ a lo largo de la nefrona
↑ Aldosterona: estimula la reabsorción de Na^+ en la parte gruesa del asa ascendente de Henle, túbulo distal y tubo colector
↑ Angiotensina-II: estimula la secreción de ADH
Péptidos natriuréticos: PNA, BNP y urodilatina (↑ secreción: ↑ excreción de NaCl)
↑ FG
↓ Secreción de renina
↓ Secreción de aldosterona (indirectamente vía ↓ de angiotensina-II y directamente sobre la glándula suprarrenal)
↓ Reabsorción de agua y NaCl por el tubo colector
↓ Secreción de ADH e inhibición de la acción de ADH sobre el túbulo distal y el tubo colector
ADH (↑ secreción: ↓ excreción de H_2O)
↑ Reabsorción de H_2O por el túbulo distal y el tubo colector

Sensores hepáticos

El hígado contiene sensores de volumen que, aunque no de forma tan importante como los sensores vasculares, pueden regular la excreción renal de NaCl. Un tipo de sensor hepático responde a la presión de la vascularización hepática como los barorreceptores de baja presión. Parece existir un segundo tipo de sensor en el hígado que responde a la concentración de Na^+ en la sangre portal que entra en el hígado. Las señales aferentes procedentes de ambos tipos de receptores se envían a la misma área del tronco cerebral en la que convergen las fibras aferentes de los receptores de alta y baja presión. El aumento de presión en los vasos hepáticos o un aumento en la concentración de Na^+ en la sangre portal originan un descenso en la actividad simpática nerviosa eferente*. Como se describe más adelante, este descenso en la actividad nerviosa simpática ocasiona un aumento de la excreción renal de NaCl.

Sensores de Na^+ del sistema nervioso central

Al igual que los sensores hepáticos, los sensores del SNC no parecen ser tan importantes como los sensores vasculares en el control del volumen del líquido extracelular y en el control de la excreción renal de NaCl. Sin embargo, las alteraciones en la concentración de [Na^+] de la sangre que llega al cerebro a través de las arterias carótidas o en la [Na^+] del líquido cerebroespinal (FCS) modulan la excreción renal de NaCl. Parece que estos sensores están localizados en el hipotálamo. La angiotensina-II y el péptido natriurético son generados en el hipotálamo. Estas señales generadas localmente, junto con la angiotensina-II y el péptido natriurético generados sistémicamente, parecen desempeñar un papel en la modulación del sistema sensor de Na^+ del SNC.

De los sensores de volumen y Na^+ ya descritos, los que están localizados en el sistema vascular se conocen mejor. Por tanto, el resto del capítulo se centrará en los sensores de volumen vascular (barorreceptores) y su papel en la regulación de la excreción renal de NaCl.

Señales de los sensores de volumen

Cuando los sensores de volumen vascular detectan un cambio en el volumen de líquido extracelular, envían señales a los riñones que causan un ajuste apropiado de la excreción de NaCl y agua. De esta forma, cuando el volumen del líquido extracelular se expande, aumenta la excreción de NaCl y agua. Por el contrario, si existe una contracción de volumen, la excreción renal de NaCl y agua disminuye. Las señales que participan en el acoplamiento de los sensores de volumen y los riñones son tanto neurales como hormonales. Estas señales se resumen en la tabla 34-5, así como sus efectos sobre la excreción renal de NaCl y agua.

Nervios simpáticos renales

Como se describe en el capítulo 33, las fibras nerviosas simpáticas inervan tanto las arteriolas aferente y eferente del glomérulo como a las células de la nefrona. Con la contracción de volumen, la activación de los receptores vasculares de baja y alta presión origina la estimulación de la actividad nerviosa simpática, incluyendo las de las fibras que inervan a los riñones. Esto tiene los siguientes efectos:

1. Las arteriolas aferente y eferente se contraen (acción mediada por receptores α-adrenérgicos). Esta vasoconstricción (el efecto es mayor en la arteriola aferente) disminuye la presión hidrostática en la luz del capilar glomerular, lo cual tiene como resultado un descenso en el filtrado glomerular, que conlleva una disminución de la carga de Na^+ filtrada por las nefronas.

*Los sensores hepáticos también parecen estar implicados en la regulación de la absorción gastrointestinal de NaCl. Por ejemplo, cuando la concentración de Na^+ en la sangre de la vena porta está aumentada, se observa una disminución refleja de la absorción de NaCl en el yeyuno.

http://booksmedicos.org

2. La secreción de renina es estimulada por las células de la arteriola aferente (mediada por receptores β-adrenérgicos). Como se describe más adelante, la renina aumenta los niveles circulantes de angiotensina-II y aldosterona, que estimulan la reabsorción de Na^+ por la nefrona.
3. La reabsorción de NaCl a lo largo de la nefrona es estimulada directamente mediante los receptores α-adrenérgicos de las células de la nefrona. Debido a la gran cantidad de Na^+ reabsorbido por el túbulo proximal, el efecto del aumento de la actividad nerviosa simpática es cuantitativamente más importante a este nivel.

Como resultado de estas acciones, la actividad simpática aumentada disminuye la excreción de NaCl, como respuesta adaptativa para intentar restaurar el volumen del líquido extracelular a la normalidad, estado conocido como **euvolemia**. Con la expansión del volumen del líquido extracelular, la actividad simpática en el riñón disminuye. Esto generalmente revierte el efecto anteriormente descrito.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Las células de las arteriolas aferentes (células yuxtaglomerulares), son el lugar de síntesis, almacenamiento y liberación de la enzima proteolítica renina. En la estimulación de la secreción de renina hay tres factores importantes:

1. *Presión de perfusión.* La arteriola aferente se comporta como un barorreceptor de alta presión. Cuando la presión de perfusión renal disminuye, se estimula la secreción de renina. Al contrario, un aumento en la presión de perfusión inhibe la liberación de renina.
2. *Actividad nerviosa simpática.* La activación de las fibras nerviosas simpáticas que inervan las arteriolas aferentes aumentan la secreción de renina (mediada por receptores β-adrenérgicos). La secreción de renina disminuye a medida que desciende la actividad nerviosa simpática renal.
3. *Aporte de NaCl a la mácula densa.* El aporte de NaCl a la mácula regula el filtrado glomerular por un proceso denominado **regeneración tubuloglomerular** (v. capítulo 32). Además, la mácula densa desempeña un papel en la secreción de renina. Cuando el aporte de NaCl a la mácula densa está disminuido, la secreción de renina se potencia. Al contrario, un aumento en el aporte de NaCl inhibe la secreción de renina. De este modo, la mácula densa, mediante la secreción de renina, ayuda a mantener la presión arterial sistémica cuando el volumen vascular está disminuido. En este caso, disminuye la perfusión de los tejidos corporales (incluidos

A NIVEL CELULAR

Recientemente, se ha descubierto una nueva «hormona renal», un dinucleótido flavina-adenina amino-oxidasa dependiente, denominada **renalasa**. La renalasa es similar en su estructura a la monoamino-oxidasa, y metaboliza catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina).

Otros tejidos también expresan renalasa (músculo esquelético, corazón, intestino delgado), pero los riñones la segregan a la circulación. Los individuos con insuficiencia renal crónica tienen niveles plasmáticos muy bajos de renalasa; por tanto, el riñón es la fuente principal de enzima circulante. En animales de experimentación, la infusión de renalasa disminuye la presión sanguínea y la contractilidad cardíaca. Aunque el papel preciso de la renalasa en la regulación de la función cardiovascular y la presión sanguínea no se conoce, puede ser importante en la modulación de la respuesta del sistema nervioso simpático, especialmente a nivel renal.

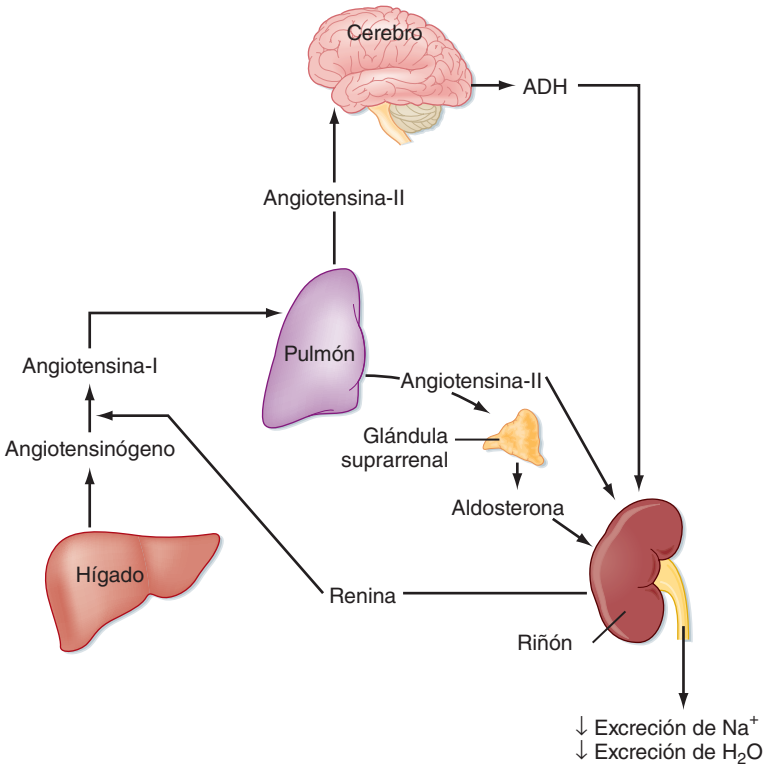
A NIVEL CELULAR

Aunque muchos tejidos expresan renina (p. ej., el cerebro, el corazón, las glándulas suprarrenales), la principal fuente de renina circulante es el riñón. La renina es segregada por las células del aparato yuxtaglomerular localizado en la arteriola aferente. A nivel celular, la secreción de renina está mediada por la fusión de glándulas que contienen renina con la membrana luminal de la célula. Este proceso es estimulado por el descenso en la concentración intracelular de Ca^{++} de forma opuesta a la mayoría de las células secretoras en las que la secreción es estimulada por un aumento en la concentración de Ca^{++} intracelular. También es estimulada por un aumento del AMPc. Además, cualquier cosa que aumente la [Ca^{++}], inhibirá la secreción de renina. Esto incluye la estenosis de la arteriola eferente (control miogénico de la secreción de renina), la angiotensina-II (inhibición retrógrada) y la endotelina. Al contrario, cualquier cosa que aumente el AMPc intracelular estimulará la secreción de renina. Esto incluye la acción de la noradrenalina vía receptores β-adrenérgicos y la prostaglandina E_2. El aumento en el GMPc intracelular estimula la secreción de renina en algunas situaciones, e inhibe su secreción en otras. Dos sustancias importantes que aumentan el GMPc son el PNA y el óxido nítrico. Ambas inhiben la secreción de renina.

El control de la secreción de renina por la mácula densa es completo y parece involucrar algunos factores paracrinos. Por ejemplo, cuando el aporte de NaCl a la mácula densa está aumentado, el ATP (y quizás también la adenosina) se libera a través de la membrana basolateral. La unión del ATP a los receptores de las células mesangiales extraglomerulares resulta en un aumento de la concentración intracelular de Ca^{++}. Debido a que las células mesangiales están unidas a las células yuxtaglomerulares por uniones *gap*, el Ca^{++} intracelular de las células yuxtaglomerulares también aumenta, y la secreción de renina es suprimida. Este aumento en la concentración intracelular de Ca^{++} de las células mesangiales también hace aumentar la Ca^{++} intracelular en las células del músculo liso de la arteriola aferente (de nuevo, vía unión *gap*), dando como resultado vasoconstricción y, por tanto, disminución del FG (v. también el capítulo 32). Cuando el aporte de NaCl a la mácula densa está disminuido, la liberación de ATP y adenosina está suprimida, y la concentración de Ca^{++} intracelular de las células mesangiales y del músculo liso disminuye. Esto estimula la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares, y la arteriola aferente se dilata. Además, con el descenso del aporte de NaCl, las células de la mácula densa liberan prostaglandina E_2, la cual también estimula la secreción de renina y origina la dilatación de la arteriola aferente.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org



● **Figura 34-6.** Representación esquemática de los componentes esenciales del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La activación de este sistema resulta en un descenso de la excreción de Na^+ y agua por los riñones. *Nota*: La angiotensina-I es convertida en angiotensina-II por la ECA, la cual está presente en todas las células vasculares endoteliales. Como se muestra, las células endoteliales del pulmón desempeñan un papel significativo en este proceso de conversión.

los riñones). Esto, al final, origina un descenso del FG y de la carga de NaCl filtrada. La disminución de aporte de NaCl a la mácula densa estimula entonces la secreción de renina, la cual actúa a través de la angiostensina-II (potente vasoconstrictor) para aumentar la presión sanguínea y mantener así la perfusión tisular.

La figura 34-6 resume los componentes esenciales del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La renina exclusivamente no tiene una función fisiológica; sólo funciona como una enzima proteolítica. Su sustrato es una proteína circulante, el **angiotensinógeno**, que es producido por el hígado. Éste, a través de la renina, se convierte en un péptido de 10 aminoácidos, la **angiotensina-I**. Ésta tampoco tiene una función fisiológica conocida. La angiotensina-I se convierte en un péptido de ocho aminoácidos, la **angiotensina-II**, por medio de una enzima conversora (**ECA**) que se encuentra en la superficie de las células endoteliales vasculares (las células endoteliales pulmonares y renales son lugares importantes para la conversión de angiotensina-I en angiotensina-II). La ECA también degrada la bradiquinina, un potente vasodilatador*. La angiotensina-II tiene varias funciones fisiológicas importantes que incluyen:

1. Estimulación de la secreción de aldosterona por la corteza adrenal.
2. Vasoconstricción arteriolar, que aumenta la presión sanguínea.
3. Estimulación de la secreción de ADH y de la sed.
4. Aumento de la reabsorción de NaCl por el túbulo proximal, la parte gruesa del asa ascendente de Henle, el túbulo distal y el tubo colector. El efecto sobre el túbulo proximal es el mayor de todos.

La angiotensina-II es un importante segretagogo para la **aldosterona**. El aumento de $[K^+]$ es otro estímulo importante para la secreción de aldosterona (v. capítulo 35). La aldosterona es una hormona esteroidea producida por las células glomerulosas de la corteza adrenal. Actúa de distintas formas sobre el riñón (v. también los capítulos 35 y 36). Con respecto a la regulación del volumen del líquido extracelular, la aldosterona reduce la excreción renal de NaCl, estimulando su reabsorción por la parte gruesa del asa ascendente de Henle, el túbulo distal y el tubo colector. El efecto de la aldosterona sobre la excreción renal de NaCl depende principalmente de su capacidad para estimular la reabsorción de Na^+ tanto en el túbulo distal como en el tubo colector. (*Nota*: estos segmentos con frecuencia se denominan nefrona distal, aldosterona sensible.)

La aldosterona realiza muchas acciones sobre las células respondedoras (v. también el capítulo 33). Es importante su acción de aumento de la cantidad de cotransportadores Na^+-Cl^- en la membrana apical de las células de la porción proximal del túbulo distal y de la cantidad de canales del Na^+ (ENa) en la membrana apical de las células principales de la última porción del túbulo distal y del tubo colector (la actividad de los canales del Na^+ también está aumentada). Estas acciones de la aldosterona aumentan la entrada de Na^+ al interior de las células a través de la membrana apical. La salida de Na^+ de las células a través de la membrana basolateral se debe a la acción de la Na^+-K^+-ATPasa, cuya cantidad aumenta también por la aldosterona. Además, la aldosterona aumenta la reabsorción de Na^+ desde el líquido tubular por los segmentos distales de la nefrona, mientras que los

*Las células endoteliales expresan otra enzima conversora de la angiotensina (ECA2). Ésta se escinde en un solo aminoácido de la angiotensina-I. Lo más importante es que degrada la angiotensina-II, pero no la bradiquinina. Además, la ECA2 puede servir como contrarregulador del efecto de la ECA, la cual genera un potente vasoconstrictor, la angiotensina-II, y degrada el vasodilatador bradiquinina.

http://booksmedicos.org

A NIVEL CELULAR

La respuesta a la aldosterona tiene dos fases. En la fase inicial, que se produce en minutos, la reabsorción de Na^+ en la nefrona distal aldosterona-sensible aumenta, sin que se produzcan cambios en la cantidad de transportadores. Esta fase refleja tanto la activación de los transportadores existentes como la inhibición del proceso celular normal de eliminación y reciclaje de las proteínas trasportadoras de membrana (v. capítulo 1). Por medio del enlentecimiento de este proceso de recuperación se retienen más receptores en la membrana, lo cual aumenta la entrada de Na^+ en las células a través de la membrana apical (v. capítulo 33 para más detalles). En la segunda fase, que se produce con un retraso de varias horas, hay una síntesis aumentada de proteínas transportadoras de Na^+, incluyendo el cotransportador Na^+-Cl^- (NCC/TSC) en la parte inicial del túbulo distal, de la subunidad α del canal del Na (ENaC)* en la parte final del túbulo distal y tubo colector y de la subunidad α de Na^+-K^+-ATPasa en los mismos segmentos.

*ENaC está compuesto por tres subunidades (α, β y γ). La subunidad α es la que limita el total. Por tanto, es la cantidad de esta subunidad la que determina la cantidad de ENaC en la membrana plasmática.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las enfermedades de la corteza suprarenal pueden alterar los niveles de aldosterona y, además, perjudicar la capacidad renal de mantener el equilibrio de Na^+ y la euvolemia. Con la secreción disminuida de aldosterona (**hipoaldosteronismo**), la reabsorción de Na^+, principalmente por la nefrona distal aldosterona sensible, está disminuido, y el NaCl se pierde por la orina. Debido a que la cantidad de NaCl que se pierde por la orina puede exceder la cantidad del que se ingiere en la dieta, se origina un equilibrio negativo de Na^+ y el volumen extracelular disminuye. Como respuesta a esta contracción de volumen, aumenta el tono simpático, y los niveles de renina, angiotensina-II y ADH están elevados.

Con el aumento de la secreción de aldosterona (**hiperaldosteronismo**), los efectos son los opuestos. La reabsorción de Na^+ por la nefrona distal aldosterona sensible, está aumentada, y la excreción de NaCl está disminuida. Como consecuencia, el volumen extracelular está aumentado, el tono simpático está disminuido y los niveles de renina, angiotensina-II y ADH están disminuidos.

Como se describe más adelante, en este proceso de ajuste los niveles de PNA y BNP también están aumentados.

niveles reducidos de aldosterona disminuyen la cantidad de Na^+ reabsorbido por estos segmentos.

Como se ha destacado, la aldosterona también aumenta la reabsorción de Na^+ por las células en la parte gruesa del asa ascendente de Henle, aunque en menor grado que en la nefrona distal sensible a la aldosterona. Esta acción probablemente refleja la entrada aumentada de Na^+ al interior de las células a través de la membrana apical (más probablemente por el cotransportador de la membrana apical I Na^+-$1K^+$-$2Cl^-$) y la salida aumentada de Na^+-K^+-ATPasa a través de la membrana basolateral.

Como se resume en la tabla 34-5, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como ocurre en la depleción de volumen del líquido extracelular, disminuye la excreción de NaCl por los riñones. Este sistema se suprime con la expansión de volumen extracelular y entonces aumenta la excreción renal de NaCl.

Péptidos natriuréticos

El organismo produce diversas sustancias que actúan sobre los riñones aumentando la excreción de Na^+*. De ellos, los péptidos natriuréticos producidos por el corazón y los riñones son los que se conocen mejor, y se tratarán de forma preferente a continuación.

El corazón produce dos péptidos natriuréticos. Los miocitos auriculares producen y almacenan la hormona peptídica PNA, y los miocitos ventriculares producen y almacenan BNP. Ambos péptidos son secretados cuando el corazón se dilata (durante la expansión de volumen y con el fallo cardíaco) y actúan relajando el músculo liso y promoviendo la excreción de NaCl y agua por los riñones. Los riñones también producen un péptido natriurético denominado urodilatina. Sus acciones se limitan a favorecer la excreción renal de NaCl. En general, las acciones de estos péptidos natriuréticos están relacionadas con la excreción renal de NaCl y agua, antagonizan las del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Estas acciones incluyen:

1. Vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente del glomérulo. Esto aumenta el filtrado glomerular y la carga filtrada de Na^+.
2. Inhibición de la secreción de renina por las arteriolas aferentes.
3. Inhibición de la secreción de aldosterona por las células glomerulosas de la corteza adrenal. Esto se produce por dos mecanismos: *a*) inhibición de la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares y, como consecuencia, reducción de la angiotensina-II, inductora de la secreción de aldosterona, y *b*) inhibición directa de la secreción de aldosterona por las células glomerulosas de la corteza adrenal.
4. Inhibición de la reabsorción de NaCl por el tubo colector, la cual en parte también está causada por los bajos niveles de aldosterona. Sin embargo, los péptidos natriuréticos también actúan directamente en las células de los tubos colectores. A través del segundo mensajero GMPc, los péptidos natriuréticos inhiben los canales de cationes en la membrana apical y, por tanto, desciende la absorción de Na^+. Este efecto tiene lugar predominantemente en la porción medular del tubo colector.
5. Inhibición de la secreción de ADH por la pituitaria posterior y de la acción de la ADH en el tubo colector y, además, aumenta la excreción de agua en orina.

Los anteriores efectos de los péptidos natriuréticos aumentan la excreción de NaCl y agua por los riñones.

*La uroguanilina y la adrenomedulina son dos ejemplos de estas sustancias. Como se expondrá más tarde, la uroguanilina aumenta la excreción renal de NaCl y puede servir para regular ésta, así como la ingesta de NaCl. La adrenomedulina se produce por muchos tejidos, incluyendo el corazón, los riñones y la médula adrenal (de la que deriva su nombre). Se segrega como respuesta a varios factores, como: citocinas, angiotensina-II, endotelina y aumento del estrés de las células endoteliales. Aunque existen diferencias estructurales entre PNA y BNP, sus acciones son similares en tanto que disminuyen la presión sanguínea, aumentan el FG, suprimen la angiotensina-II, y originan un aumento de la excreción de NaCl.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hipotéticamente, ante una reducción de los niveles circulantes de estos péptidos cabría esperar que descendiera la excreción de NaCl y agua, pero no ha sido publicada ninguna evidencia convincente de ello.

Hormona antidiurética

Como se ha indicado previamente, un descenso en el volumen extracelular estimula la secreción de ADH por la pituitaria posterior. Los niveles elevados de ADH disminuyen la excreción de agua por los riñones, lo cual sirve para restablecer la euvolemia.

Control de la excreción de NaCl durante la euvolemia

El mantenimiento del equilibrio de Na^+ y, por tanto, de la euvolemia, requiere que exista una correspondencia precisa entre la cantidad de Na^+ ingerido y el excretado. Como se ha indicado anteriormente, los riñones son la vía principal para la excreción de NaCl. De acuerdo con esto, en un individuo euvolémico se puede comparar la cantidad diaria de NaCl excretado en orina con la ingerida.

La cantidad de NaCl excretada por los riñones puede variar extensamente. En condiciones de restricción salina (p. ej., dieta baja en Na^+), prácticamente no aparece Na^+ en orina. Al contrario, en los individuos que ingieren grandes cantidades de NaCl la excreción renal de éste puede exceder los 1.000 mEq/día. Los riñones requieren algunos días para responder al máximo a las variaciones en la ingesta de NaCl con la dieta. Durante el período de transición, la excreción no se equilibra con la ingesta, y el individuo tiene tanto un equilibrio positivo de Na^+ (ingesta > excreción) como negativo (excreción < ingesta). Cuando el equilibrio de Na^+ está alterado durante estos períodos de transición, el volumen de líquido extracelular se modifica de forma paralela. La excreción de agua regulada por el sistema de la ADH se ajusta para mantener una osmolalidad plasmática constante. El resultado es un cambio isoosmótico en el líquido extracelular. Así, con un equilibrio positivo de Na^+, el volumen extracelular se expande (detectado por un aumento agudo del peso corporal), mientras que con un equilibrio negativo se contrae (descenso agudo del peso corporal). Finalmente, la excreción renal de NaCl se estabiliza y de nuevo se equilibra con la ingesta. El tiempo para que esto se produzca varía (horas a días), y depende de la magnitud del cambio en la ingesta de NaCl. La adaptación a grandes cambios en la ingesta requiere más tiempo que la adaptación a pequeños cambios.

Los rasgos generales de manejo del Na^+ a lo largo de la nefrona deben ser entendidos para comprender cómo se regula la excreción renal de Na^+ (v. capítulo 33: mecanismos celulares de transporte de Na^+ a lo largo de la nefrona). La mayor parte de la carga de Na^+ filtrada (67%) se reabsorbe en el túbulo proximal. El 25% adicional se reabsorbe en la parte gruesa del asa ascendente de Henle y el resto por el túbulo distal y el tubo colector (fig. 34-7).

En un adulto sano, la carga filtrada de Na^+ es de aproximadamente 25.000 mEq/día.

● Ecuación 34-5

$$\text{Carga filtrada de } Na^+ = FG \times Na \text{ plasmático}$$
$$= (180 \text{ l/día}) \times (140 \text{ mEq/l})$$
$$= 25.200 \text{ mEq/día}$$

Con una dieta normal, menos del 1% de esta carga filtrada se excreta por la orina (aproximadamente, 140 mEq/día)*. Debido a la gran cantidad de la carga de Na^+ filtrada, pequeños cambios en la reabsorción de Na^+ pueden afectar de forma muy importante al equilibrio de Na^+ y, así, al volumen extracelular. Por ejemplo, un aumento en la excreción de Na^+ del 1 al 3% de la carga filtrada representa una pérdida diaria adicional de 500 mEq/día de Na^+. Debido a que la [Na^+] en el líquido extracelular es de 140 mEq/día, tal pérdida de Na^+ podría disminuir el volumen del líquido extracelular en más de 3 l (la excreción de agua se mantiene proporcional a la pérdida de Na^+ para mantener la osmolalidad corporal constante: 500 mEq/día/140 mEq/l = 3,6 l/día de pérdida de líquido). Esta pérdida de líquido en un individuo adulto podría representar un descenso del 26% en el volumen del líquido extracelular.

En los sujetos euvolémicos, los segmentos distales de el asa de Henle (túbulo distal y tubo colector) son los principales segmentos de la nefrona donde se reajusta la reabsorción de Na^+ para mantener la excreción adecuada a la ingesta en la dieta. Sin embargo, esto no significa que el resto de porciones de la nefrona no estén implicadas en este proceso. Debido a que la capacidad de reabsorción del túbulo distal y del tubo colector es limitada, otras porciones de la nefrona (túbulo proximal y asa de Henle) deben reabsorber el grueso de la carga filtrada de Na^+. Así, durante la euvolemia el manejo del Na^+ por la nefrona puede explicarse por dos procesos:

1. La reabsorción de Na^+ por el túbulo proximal y el asa de Henle está regulada de tal forma que una cantidad relativamente constante de la carga filtrada de Na^+ llega al túbulo distal. La acción combinada del túbulo proximal y el asa de Henle permite reabsorber aproximadamente el 92% del Na^+ filtrado y, así, el 8% llega al túbulo distal.
2. La reabsorción de esta porción remanente de la carga filtrada de Na^+ por el túbulo distal y el tubo colector está regulada de tal forma que la cantidad de Na^+ eliminada por la orina se equipara a la cantidad ingerida en la dieta. Así, estos últimos segmentos de la nefrona realizan los ajustes finales en la excreción de Na^+ para mantener un estado de euvolemia.

Mecanismos para mantener un aporte constante de NaCl al túbulo distal

Varios mecanismos mantienen un aporte constante de Na^+ al túbulo distal. Estos procesos son: la autorregulación del FG (y, así, de la cantidad de Na^+ filtrado), el equilibrio tubuloglomerular y la dependencia de la cantidad de Na^+ reabsorbido por el asa de Henle de la carga filtrada.

La autorregulación del FG (v. capítulo 32) permite mantener una fracción de filtración relativamente constante sobre un amplio intervalo de presión de perfusión. Debido a que la fracción de filtración es constante, la carga filtrada de Na^+ también es constante.

A pesar del control autorregulador del FG, se producen pequeñas variaciones. Si estos cambios no son compensados con un ajuste apropiado de la reabsorción de Na^+ por

*El porcentaje de la carga filtrada eliminada por la orina se denomina **fracción de excreción**. En este ejemplo, la fracción de excreción de Na^+ es de 140 mEq al día ÷ 25.200 mEq/día = 0,005 o 0,5%.

http://booksmedicos.org

la nefrona, la excreción de Na^+ puede cambiar de forma acusada. Afortunadamente, la reabsorción de Na^+ en estado de euvolemia, especialmente por el túbulo proximal, cambia de forma proporcional a los cambios en el FG. Este fenómeno se denomina **equilibrio glomerulotubular**. Así, si el FG aumenta, la cantidad de Na^+ reabsorbida por el túbulo proximal también aumenta. Ocurre lo contrario si el FG disminuye (v. capítulo 33 para una descripción más detallada del equilibrio tubuloglomerular).

El mecanismo final que ayuda a mantener el aporte constante de Na^+ al túbulo colector implica la capacidad del asa de Henle para aumentar su porcentaje de reabsorción como respuesta al aumento del aporte de Na^+ que recibe.

Regulación de la reabsorción de NaCl por el túbulo distal y el tubo colector

Cuando el aporte de Na^+ es constante, pequeños ajustes en la reabsorción de Na^+ por el túbulo distal y, en menor grado, por tubo colector son suficientes para equilibrar la excreción con la ingesta. Como se ha puesto de manifiesto, un cambio tan pequeño como del 2% en la fracción de excreción de Na^+ produce un cambio de más de 3 l en el volumen del líquido extracelular. La aldosterona es el regulador fundamental de la reabsorción de Na^+ por el túbulo distal y el tubo colector y, por tanto, el principal regulador de la excreción de Na^+ en esta situación. Cuando los niveles de aldosterona son elevados, la reabsorción de Na^+ por estos segmentos está aumentada (excreción disminuida). Cuando los niveles de aldosterona están disminuidos, la reabsorción de Na^+ está disminuida (excreción aumentada).

Además de la aldosterona, otros factores, incluyendo los péptidos natriuréticos atriales, prostaglandinas, uroguanilina, adrenomedulina e inervación simpática, alteran la reabsorción de Na^+ por el túbulo distal y el tubo colector. Sin embargo, los efectos de estos factores sobre la regulación de la reabsorción de Na^+ por estos segmentos durante la euvolemia no está claro.

Mientras las variaciones de la ingesta en la dieta de NaCl sean pequeñas, los mecanismos anteriormente descritos pueden regular la excreción renal de Na^+ de forma apropiada y mantener la euvolemia. Sin embargo, estos mecanismos no pueden manejar eficazmente cambios significativos en la ingesta de NaCl. Cuando la ingesta de NaCl se modifica de forma significativa, se produce la expansión o la contracción del volumen extracelular. En estos casos, los factores adicionales actúan sobre los riñones para ajustar la excreción de Na^+ y así restablecer el estado euvolemico.

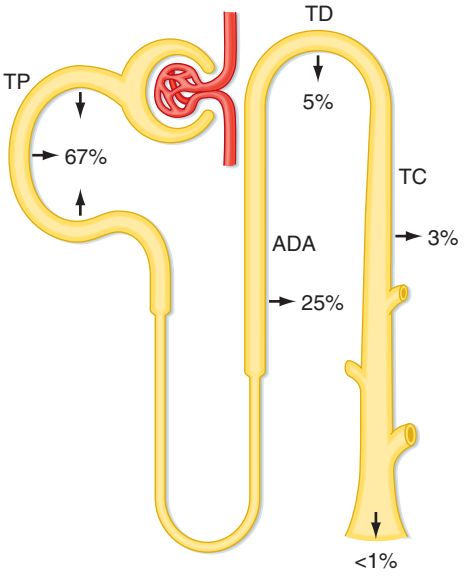
Control de la excreción de NaCl con expansión de volumen

Durante la expansión de volumen del líquido extracelular, los sensores vasculares de alta y baja presión envían señales a los riñones que resultan en un aumento de la excreción de NaCl y agua. Estas señales que actúan sobre los riñones incluyen:

1. Descenso de la actividad de los nervios simpáticos renales.
2. Liberación de PNA y BNP desde el corazón y urodilatina desde los riñones.
3. Inhibición de la secreción de ADH desde la pituitaria posterior y descenso de la acción de la ADH sobre el tubo colector.
4. Descenso de la secreción de renina y, por tanto, descenso de la producción de angiotensina-II.
5. Descenso de la secreción de aldosterona, lo cual está originado por la existencia de niveles reducidos de angiotensina-II y niveles elevados de péptido natriurético.

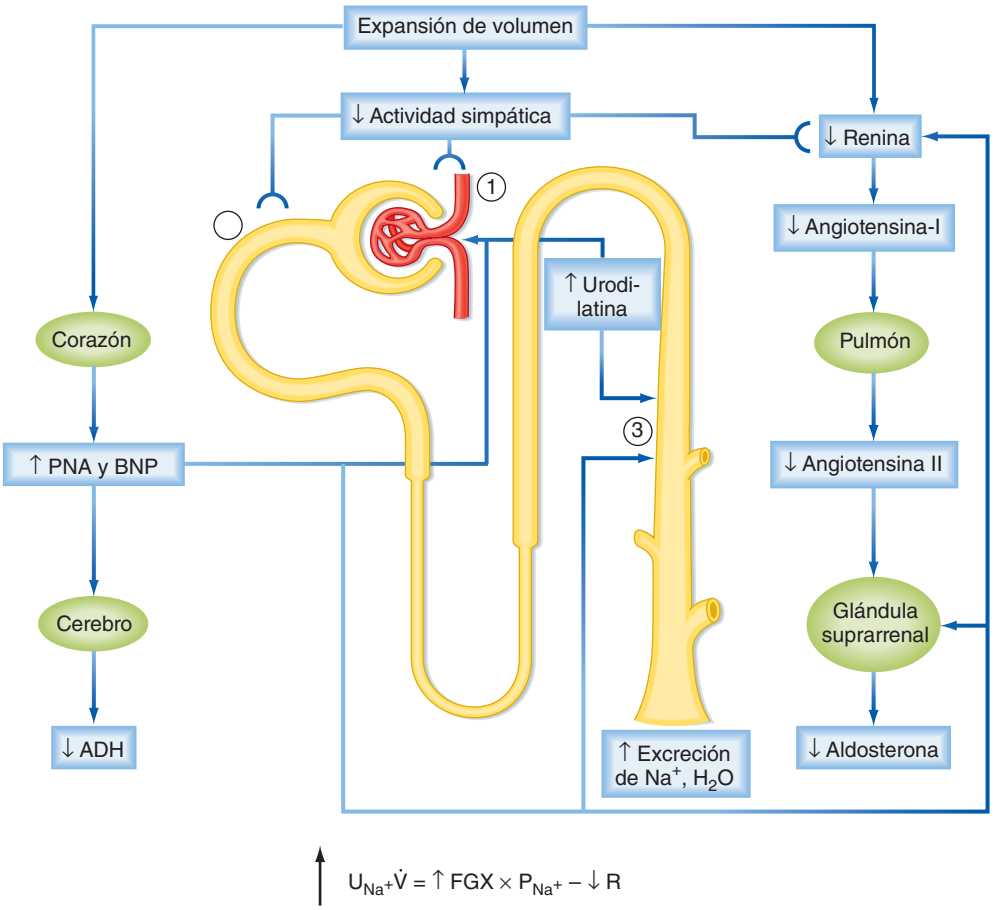
La respuesta integral de la nefrona a estas señales se ilustra en la figura 34-8. Se producen tres respuestas generales a la expansión de volumen de líquido extracelular (los números que les corresponden están rodeados por un círculo):

1. *El FG aumenta*. El FG aumenta principalmente como resultado del descenso de la actividad nerviosa simpática. Las fibras nerviosas simpáticas inervan las arteriolas aferente y eferente del glomérulo y controlan su diámetro. Un descenso de la actividad simpática redunda en una dilatación arteriolar. Debido a que el efecto parece ser mayor en las arteriolas aferentes, la presión hidrostática en el capilar glomerular estará aumentada y, por tanto, aumentará el FG. Debido a que el flujo plasmático renal aumenta en mayor grado al que lo hace el FG, la fracción de filtración disminuye. Los péptidos natriuréticos también aumentan el FG por medio de la dilatación de la arteriola aferente y la constricción de la aferente. Los altos niveles de péptido natriurético que aparecen durante la expansión de volumen contribuyen a esta respuesta. Con el aumento de FG aumenta la carga de Na^+ filtrada.
2. *La reabsorción de Na^+ disminuye en el túbulo proximal y en el asa de Henle*. Muchos mecanismos pueden actuar para disminuir la reabsorción de Na^+ por el túbulo proximal, pero el papel preciso de cada uno de ellos permanece controvertido. Debido a que la activación de las fibras nerviosas simpáticas que inervan estos segmentos de la nefrona estimulan la reabsorción de Na^+, el descenso de la actividad nerviosa simpática que resulta de la expansión de volumen del líquido



● **Figura 34-7.** Reabsorción segmentaria de Na^+. El porcentaje de la carga de Na^+ reabsorbido por cada segmento de la nefrona está indicado. TC: tubo colector cortical; TD: túbulo distal; TP: túbulo proximal; ADA: asa delgada ascendente.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 34-8.** Respuesta integrada a la expansión de volumen LEC. Los números hacen referencia a la descripción de la respuesta en el texto. P_{Na+} [Na^+]; R: reabsorción tubular de Na^+; $U_{Na+}V$: porcentaje de excreción de Na^+.

extracelular, disminuye la reabsorción de Na^+. Además, la angiotensina-II estimula de forma directa la reabsorción de Na^+ por el túbulo proximal. Debido a que en esta situación los niveles de angiotensina-II también están disminuidos, la reabsorción de Na^+ por el tubo proximal también disminuye. La presión hidrostática aumentada en los capilares glomerulares tiende a aumentar la presión hidrostática en los capilares peritubulares. Además, el descenso en la fracción de filtración disminuye la presión oncótica peritubular. Estas alteraciones en las fuerzas de Starling capilares disminuyen la reabsorción de solutos (p. ej., NaCl) y agua desde el espacio lateral intercelular y, así, originan una disminución de la reabsorción tubular (v. capítulo 33 para la descripción completa de este mecanismo). Tanto el aumento en la carga filtrada de Na^+ como el descenso de la reabsorción de NaCl en el túbulo proximal producen como resultado la llegada de más NaCl al asa de Henle. La activación de la inervación simpática y la aldosterona estimulan la reabsorción de NaCl. La actividad simpática y los niveles bajos de aldosterona, como ocurre en la expansión de volumen, sirven para disminuir la reabsorción de NaCl por este segmento de la nefrona. Así, la fracción de la carga filtrada que llega al túbulo distal está aumentada.

3. *La reabsorción de Na^+ disminuye en el túbulo distal y en el tubo colector.* Como se ha mencionado, la cantidad de Na^+ que llega al tubo distal excede la que se observa en estado de euvolemia (la cantidad de Na^+ que llega la túbulo distal varía en proporción al grado de expansión del volumen del líquido extracelular). Esta carga aumentada de Na^+ sobrepasa la capacidad de reabsorción del túbulo distal y el tubo colector que está todavía más perjudicada por la acción de los péptidos natriuréticos y por el descenso de niveles de aldosterona en la circulación.

El resultado final como respuesta a la expansión de volumen del líquido extracelular es la excreción de agua. A medida que aumenta la excreción de Na^+, la osmolalidad plasmática comienza a descender. Este proceso hace descender la secreción de ADH, que también disminuye como respuesta a los elevados niveles de péptidos natriuréticos. Además, estos últimos inhiben la acción de la ADH sobre el tubo colector. Estos efectos juntos disminuyen la reabsorción de agua por los riñones. Así, la excreción de Na^+ y agua se produce a la par, la euvolemia queda restaurada y la osmolalidad del líquido corporal permanece constante. El tiempo para que se produzca esta respuesta (horas o días) depende de la magnitud de la expansión de volumen.

Así, si el grado de expansión es pequeño, los mecanismos que se acaban de describir, generalmente restauran la euvolemia en 24 horas. Sin embargo, con grandes grados de expansión del volumen extracelular, la respuesta puede llevar varios días.

En definitiva, la respuesta renal a la expansión de volumen extracelular implica la acción integrada de todas las partes de la nefrona: *a*) la carga filtrada de Na^+ aumenta; *b*) la reabsorción en el túbulo proximal y en el

http://booksmedicos.org

asa de Henle está disminuida (el FG está aumentado, mientras que la reabsorción proximal está disminuida; en esta situación no existe equilibrio tubuloglomerular), y *c*) el aporte de Na^+ al túbulo distal está aumentado. Este aumento del aporte, junto con la inhibición de la reabsorción en el túbulo distal y el tubo colector, tiene como resultado la excreción de una gran parte de la carga filtrada de Na^+ y, así, se restaura la euvolemia.

Control de la excreción de NaCl con la contracción de volumen

Durante la contracción de volumen del LEC, los sensores vasculares de volumen de alta y baja presión envían señales a los riñones que reducen la excreción de NaCl y agua. Las señales que actúan sobre los riñones incluyen:

1. Aumento de la actividad nerviosa simpática.
2. Aumento de la secreción de renina, que resulta en un aumento de los niveles de angiotensina-II y en un aumento de la secreción de aldosterona por la corteza adrenal.
3. Inhibición de la secreción de PNA y BNP por el corazón y de la urodilatina por los riñones.
4. Estimulación de la secreción de ADH por la pituitaria posterior.

La respuesta integral de la nefrona a estas señales se ilustra en la figura 34-9 (los números correlativos a la misma están rodeados por un círculo):

1. *El filtrado glomerular disminuye.* La constricción de la arteriola aferente aparece como resultado de la actividad nerviosa simpática aumentada. El efecto parece ser mayor sobre la arteriola aferente que sobre la eferente. Esto origina una caída de la presión hidrostática en el capilar glomerular y, por tanto, un descenso de FG. Debido a que el flujo plasmático renal disminuye más que el FG, la fracción de filtración aumenta. El descenso de FG, disminuye la carga filtrada de Na^+.
2. *La reabsorción de Na^+ por el túbulo proximal y el asa de Henle está aumentada.* Muchos mecanismos aumentan la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal. Por ejemplo, el aumento de la actividad nerviosa simpática y de los niveles de angiotensina-II estimulan directamente la reabsorción de Na^+. El descenso de la presión hidrostática en los capilares glomerulares también ocasiona un descenso en la presión hidrostática de los capilares peritubulares. Además, el aumento de la fracción de filtración tiene como resultado un aumento en la presión oncótica peritubular. Estas alteraciones en las fuerzas de Starling capilares facilitan el movimiento del líquido desde el espacio lateral intercelular al interior del capilar y, además, estimulan la reabsorción de solutos, NaCl y agua por el túbulo proximal (v. capítulo 33 para una descripción mas detallada). La carga filtrada reducida y la disminución de la reabsorción del túbulo proximal disminuyen el aporte de Na^+ al asa de Henle. La actividad simpática nerviosa aumentada, así como los altos niveles de

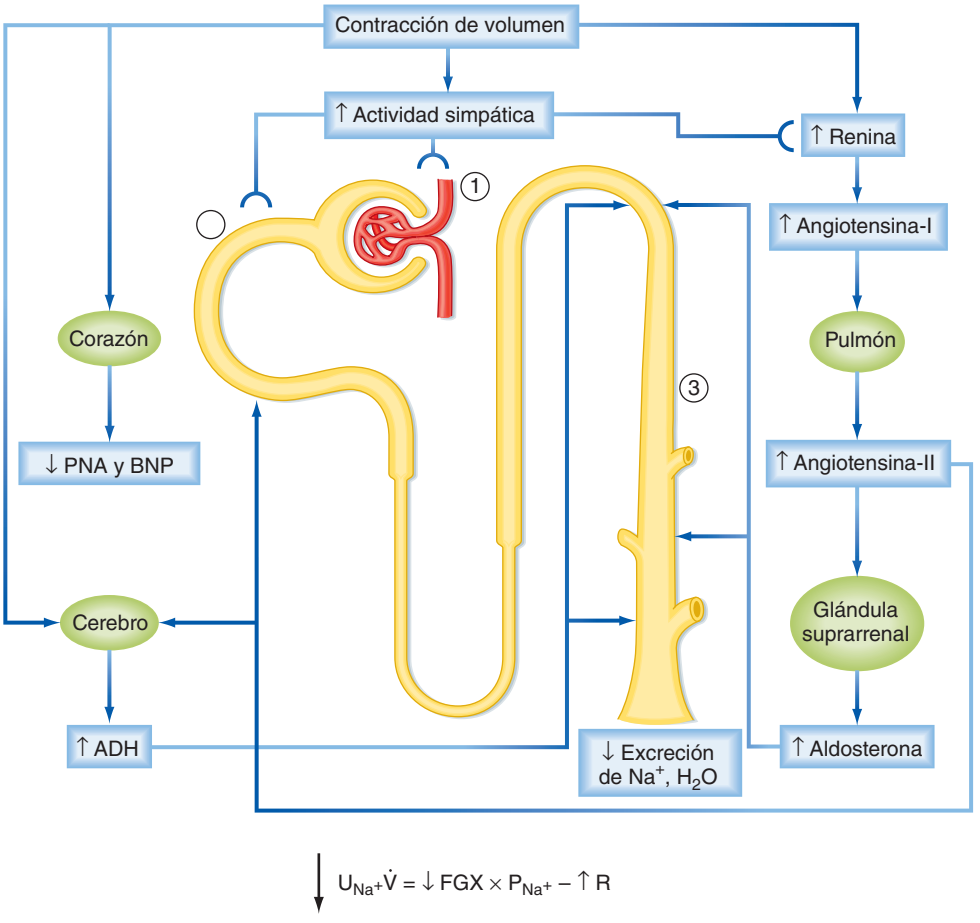


Figura 34-9. Respuesta integrada a la contracción de volumen LEC. Los números hacen referencia a la descripción de la respuesta en el texto. P_{Na^+} $[Na^+]$; R: reabsorción tubular de Na^+; $U_{Na^+}V$: porcentaje de excreción de Na^+.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

angiotensina-II y aldosterona, estimulan la reabsorción de Na^+ por la parte gruesa del asa ascendente de Henle. Debido a que la actividad nerviosa simpática está aumentada y los niveles de angiotensina-II y aldosterona están elevados durante la contracción de volumen, cabe esperar un aumento de la reabsorción de Na^+ por este segmento. Así, llega menor cantidad de Na^+ al túbulo distal.

3. *La reabsorción de Na^+ por el túbulo distal y el tubo colector está mejorada*. La pequeña cantidad de Na^+ que llega al túbulo distal es casi completamente reabsorbida debido a que el transporte en este segmento y en el tubo colector está mejorado. El estímulo para la reabsorción de Na^+ por el túbulo distal y el tubo colector está inducido principalmente por los niveles aumentados de aldosterona. Además, los niveles plasmáticos de péptido natriurético que inhiben la reabsorción en el tubo colector están disminuidos.

Finalmente, la reabsorción de agua por la última porción del túbulo distal y colector se ve favorecida por la ADH, cuyos niveles están elevados a través de la activación de los sensores vasculares de alta y baja presión, así como por los niveles elevados de angiotensina-II. Como resultado, la excreción de agua está disminuida. Debido a que tanto el Na^+ como el agua son retenidos por los riñones en la misma proporción, la euvolemia se restablece y la osmolalidad corporal se mantiene constante. El tiempo para que se produzca esta expansión de volumen (horas a días) y el grado de recuperación de la euvolemia dependen de la magnitud de la contracción de volumen, así como de la ingesta de Na^+ en la dieta.

En definitiva, la respuesta de la nefrona a la contracción de volumen implica la acción integrada de todos estos hechos: *a*) la carga filtrada de Na^+ está disminuida; *b*) la reabsorción por el túbulo proximal y el asa de Henle está favorecida (el FG está disminuido, mientras que la absorción proximal está aumentada; así, el equilibrio tubuloglomerular no tiene lugar en estas condiciones), y *c*) el aporte de Na^+ al túbulo distal está disminuido. Esto, junto al aumento de la capacidad de reabsorción de Na^+ del túbulo distal y el tubo colector, prácticamente elimina el Na^+ de la orina.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. La regulación de la osmolalidad del líquido corporal (en estado basal), requiere que la cantidad de agua aportada al organismo se relacione exactamente con la cantidad perdida. El agua se pierde por varias vías (durante la respiración, con el sudor y con las heces). Los riñones son la única vía que regula la excreción de agua. Esta excreción renal de agua está regulada por la ADH segregada por la pituitaria posterior. Cuando los niveles de ADH están elevados, los riñones eliminan un pequeño volumen de orina hiperosmótica. Cando los niveles de ADH son bajos, se elimina un gran volumen de orina hipoosmótica.
2. Los desórdenes en el equilibrio de agua alteran la osmolalidad corporal. Debido a que el sodio, entre otros aniones, es el principal determinante de la osmolalidad del LEC, las alteraciones en el equilibrio de agua se manifiestan como cambios en la concentración de Na^+ en el líquido extracelular. El equilibrio positivo de agua (ingesta < excreción) resulta en un aumento de la osmolalidad plasmática e hipernatremia.
3. El volumen del líquido extracelular está determinado por la cantidad de Na^+ en este compartimento. Para mantener el volumen del líquido extracelular constante (euvolemia), la excreción de Na^+ debe ir pareja a su ingesta. Los riñones son la ruta principal para la regulación de la excreción de Na^+ del organismo. Los sensores de volumen localizados en el sistema vascular monitorizan el volumen y la presión. Cuando existe expansión de volumen del líquido extracelular, se envían señales neurales y hormonales a los riñones que aumentan la excreción de NaCl y agua y, así, restauran la euvolemia. El sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y los péptidos natriuréticos son componentes importantes del sistema, necesarios para mantener un estado de equilibrio de Na^+.

http://booksmedicos.org

Homeostasia del potasio, el calcio y el fosfato

HOMEOSTASIA DEL K^+

El potasio (K^+) es uno de los cationes más abundantes en el organismo, y es fundamental para determinadas funciones de la célula, entre las que se incluyen regulación del volumen y pH celulares, síntesis de ADN y proteínas, crecimiento, función enzimática, potencial de reposo de membrana o actividad neuromuscular y cardíaca. A pesar de las grandes fluctuaciones del K^+ en cuanto a su aporte en la dieta, la [K^+] en las células y en el líquido extracelular (LEC) permanece sorprendentemente constante. Dos tipos de mecanismos reguladores salvaguardan la homeostasia del K^+. En primer lugar, la [K^+] en el LEC está regulada por diversos mecanismos. Y en segundo lugar, existen otros mecanismos que mantienen la cantidad de K^+ en el organismo de forma constante a través del ajuste renal de su excreción, para igualarlo con el aporte de la dieta. Así pues, los riñones regulan la excreción de K^+.

La [K^+] total del organismo es de 50 mEq/kg de peso corporal, o 3.500 mEq para un individuo que pesa 70 kg. El 95% del K^+ en el organismo se localiza en el interior de las células, con un promedio de 150 mEq/l. Se requiere una alta [K^+] intracelular para las diferentes funciones, incluyendo el crecimiento, la regulación del volumen y la división celulares. Sólo el 2% de la [K^+] se localiza en el LEC, donde la concentración normal aproximada se sitúa alrededor de 4 mEq/l. Una [K^+] que exceda de 5 mEq/l se define como **hiperpotasemia**. Por el contrario, la [K^+] del LEC por debajo de 3,5 mEq/l constituye la **hipopotasemia**.

La gran diferencia de concentración de K^+ a través de la membrana celular (aproximadamente, 146 mEq/l) se mantiene a través de la función de la bomba Na^+,K^+-ATPasa. Este gradiente de la [K^+] es importante para mantener la diferencia de potencial a través de las membranas celulares. Así, el K^+ es fundamental para la excitabilidad de las células musculares y las neuronas, además de participar en la contractilidad de las células musculares lisas, esqueléticas y cardíacas (fig. 35-1).

Después de una comida, el K^+ absorbido por el tracto gastrointestinal penetra en el LEC en minutos (v. fig. 35-3). Si el K^+ ingerido durante una comida normal (= 33 mEq) permaneciera en el compartimento extracelular (14 l), la [K^+] plasmática podría incrementarse a una concentración potencialmente letal de 2,4 mEq/l (33 mEq añadidos a los 14 l del LEC):

● **Ecuación 35-1**

$$\frac{33\ \text{mEq/l}}{14\ \text{l}} = 2{,}4\ \text{mEq/l}$$

APLICACIÓN CLÍNICA

La hipopotasemia es una de las alteraciones más habituales en la práctica clínica, y aparece aproximadamente en el 20% de los pacientes hospitalizados. Las causas más frecuentes incluyen la administración de diuréticos, vómitos subrepticios (p. ej., bulimia) y diarrea grave. El síndrome de Gitelman (un defecto genético localizado a nivel del cotransportador Na^+-Cl^- en la membrana apical de las células del túbulo distal) también puede producir hipopotasemia (v. capítulo 33, tabla 33-3). La hiperpotasemia también es una alteración electrolítica frecuente que se observa en el 1-10% de los pacientes hospitalizados. Se produce en pacientes con insuficiencia renal, en los que ingieren determinados fármacos, incluyendo los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA), o los diuréticos ahorradores de K^+; en situaciones de hiperglucemia (p. ej., niveles elevados de azúcar en sangre), o en los ancianos. La **seudohiperpotasemia**, una concentración alta, pero falsa, de K^+, está producida por la lisis traumática de los hematíes durante la extracción sanguínea. Los hematíes, como el resto de las células, contienen K^+, y su lisis hace que se libere al plasma, elevando de manera artificial la [K^+] plasmática.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las arritmias cardíacas pueden producirse tanto por hiperpotasemia como por hipopotasemia. El electrocardiograma (ECG; v. fig. 35-2 y capítulo 16) monitoriza la actividad eléctrica del corazón, y es un método fácil y empleado desde hace tiempo para determinar si los cambios en la [K^+] influyen en el corazón y en otras células excitables. Al contrario, la medición en el plasma de la [K^+] por el laboratorio clínico requiere una muestra de sangre, y puede ser que la valoración no esté disponible inmediatamente. El primer signo de hiperpotasemia es la aparición en el ECG de ondas T altas y estrechas. A medida que se incrementa la [K^+], existe una prolongación del intervalo PR, depresión del segmento ST y se alarga el complejo QRS. Finalmente, cuando la [K^+] se aproxima a 10 mEq/l, desaparece la onda P, el complejo QRS se amplía y en el ECG aparece una onda sinusoidal, y el ventrículo entra en fibrilación (p. ej., manifestándose como contracciones descoordinadas y rápidas de las fibras musculares). La hipopotasemia prolonga el intervalo QT, provoca la inversión de la onda T y hace descender el segmento ST del ECG.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

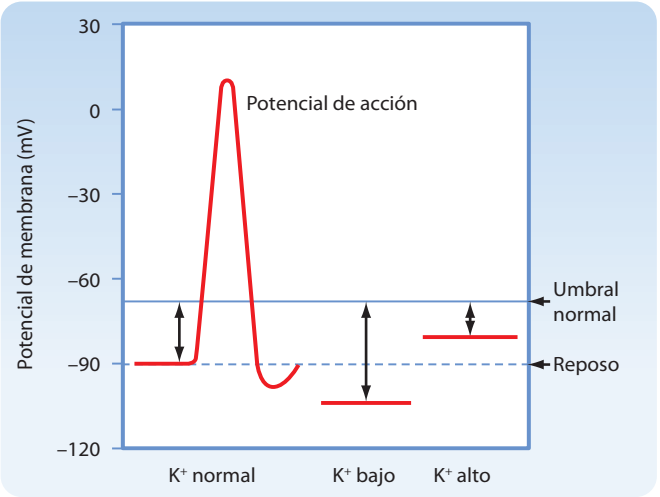


Figura 35-1. Los efectos de las variaciones de la [K^+] plasmática en el potencial de reposo de la membrana de la célula musculoesquelética. La hiperpotasemia tiene como consecuencia que el potencial de membrana sea menos negativo, con lo que disminuye la excitabilidad al inactivar los canales rápidos del Na^+ responsables de la fase de despolarización en el potencial de acción. La hipopotasemia hiperpolariza el potencial de membrana, disminuyendo de este modo la excitabilidad.

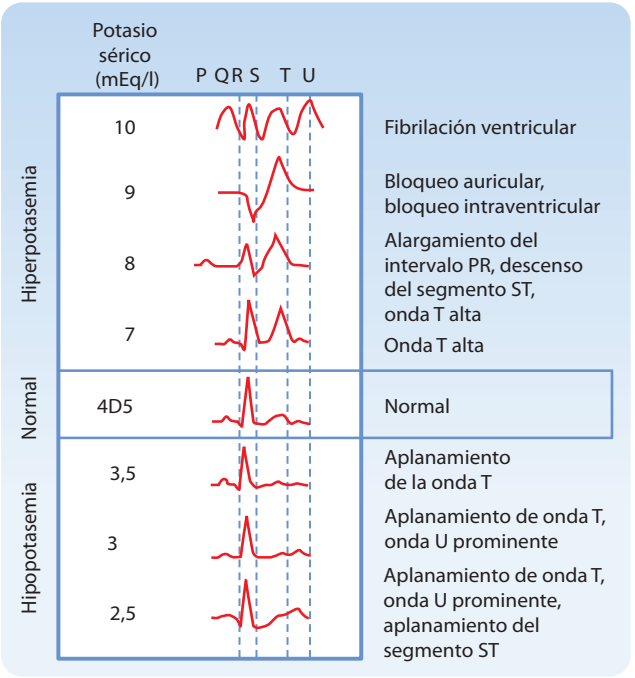


Figura 35-2. Derivaciones en el ECG de individuos con [K^+] plasmáticas variables. La hiperpotasemia incrementa la altura de la onda T, y la hipopotasemia invierte la onda T. Véase texto para más detalles. (Modificado de: Barker L y cols. Principios de Medicina Ambulatoria, 5.ª ed. Baltimore, Williams y Wilkins, 1999.)

La entrada rápida de K^+ al interior de la célula (en minutos) previene este aumento de la [K^+] del plasma. Debido a que la excreción de K^+ por los riñones después de una comida es relativamente lenta (horas), su captura por parte de la células es fundamental para prevenir una hiperpotasemia que ponga en peligro la vida. El mantenimiento de la [K^+] total del organismo precisa que todo el K^+ absorbido por el tracto gastrointestinal se excrete por los riñones. Este proceso transcurre en unas 6 horas.

REGULACIÓN DE LA [K^+] PLASMÁTICA

Como se ilustra en la figura 35-3 y en la tabla 35-1, determinadas hormonas, como la adrenalina, insulina y aldosterona, favorecen la captación de potasio al interior de las células del músculo esquelético, hígado, hueso y hematíes, a través de la estimulación de la bomba Na^+,K^+-ATPasa, el cotransportador $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ y el cotransportador Na^+-Cl^-. La estimulación aguda de la entrada de K^+ (p. ej., en minutos), está mediada por una mayor tasa de recambio de la bomba Na^+,K^+-ATPasa, el $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$, y los transportadores Na^+-Cl^-, mientras que un aumento en la cantidad de bombas Na^+,K^+-ATPasa influyen en un incremento crónico de la entrada de K^+ (p. ej., de horas a días). La mayor [K^+] en el plasma que se produce después de la absorción de K^+ en el tracto gastrointestinal estimula la secreción de insulina en el páncreas, la liberación de aldosterona desde la corteza y la secreción de adrenalina desde la médula suprarrenal. Por el contrario, un descenso en la [K^+] en el plasma inhibe la liberación de estas hormonas. Mientras que la insulina y la adrenalina actúan en pocos minutos, la aldosterona precisa una hora para estimular la entrada de K^+ en las células.

Adrenalina

Las catecolaminas influyen en la distribución de K^+ a través de las membranas celulares mediante la activación de los receptores α y β_2 adrenérgicos. La estimulación de los α-adrenorreceptores provoca la liberación de K^+ desde el interior de las células, especialmente desde el hígado, mientras que la estimulación de los β_2-adrenorreceptores induce la captación del mismo por las células.

Por ejemplo, es importante en la prevención de la hiperpotasemia la activación de los β_2-adrenorreceptores que se produce después de realizar ejercicio. El incremento en la [K^+] en el plasma después de una comida rica en este anión es mayor si el paciente está tomando propranolol, un antagonista de los β_2-adrenorreceptores. Además, la liberación de adrenalina durante el estrés (p. ej., en la isquemia miocárdica) puede disminuir rápidamente la [K^+] en el plasma.

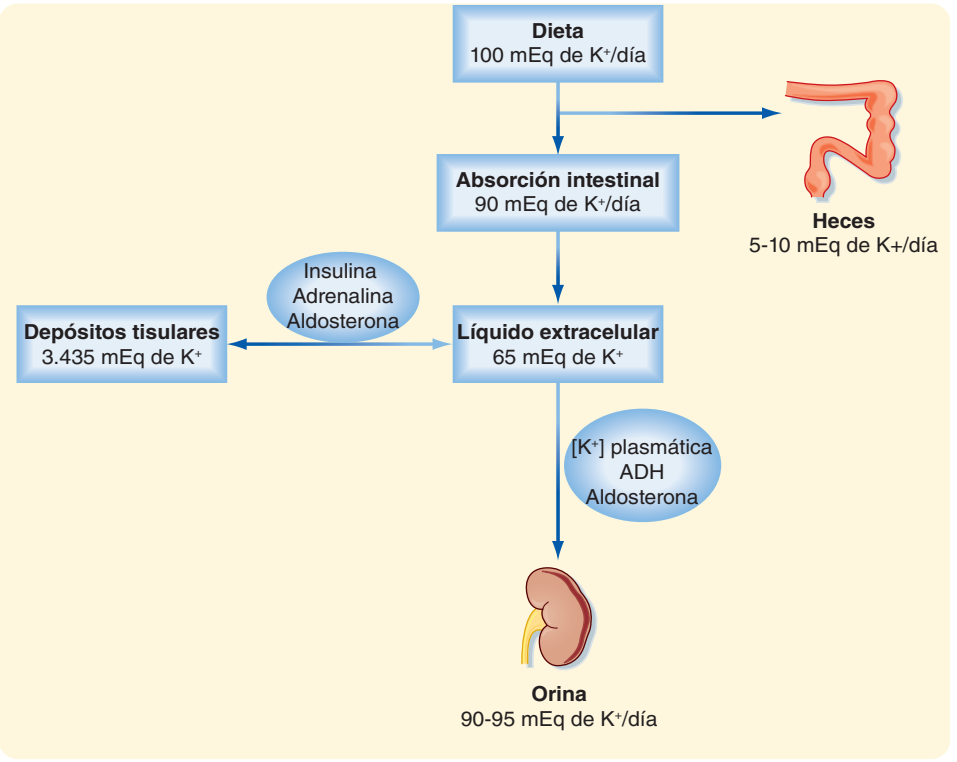
Insulina

La insulina también estimula la captación de K^+ por las células. La importancia de la insulina se ilustra con dos observaciones. Primero, el aumento en la [K^+] en el plasma después de una comida rica K^+ es mayor en los pacientes diabéticos (p. ej., en el déficit de insulina) que en la población sana. Segundo, la insulina (y la glucosa previene la hipoglucemia inducida por la insulina) puede administrarse para corregir la hiperpotasemia. La insulina es la hormona más importante que favorece la entrada de K^+ al interior celular tras la ingestión de K^+ con la comida.

Aldosterona

La aldosterona, al igual que las catecolaminas y la insulina, también promueve la captación de K^+ por parte de las células. Un incremento de los niveles de aldosterona (p. ej., en el hiperaldosteronismo primario) provoca hipopotasemia, mientras que su descenso (p. ej., en la enfermedad de Addison) se traduce en hiperpotasemia. Como se expondrá más adelante, la aldosterona también estimula la excreción urinaria de K^+. Así, la aldosterona modifica la [K^+] en el plasma al permitir la entrada de K^+ en las células y modificar su excreción urinaria.

http://booksmedicos.org



● Figura 35-3. Revisión de la homeostasia del K^+. El incremento en plasma de insulina, adrenalina o aldosterona estimula la entrada de K^+ al interior celular, disminuyendo su concentración en el plasma, mientras que un descenso de la concentración de estas hormonas aumenta el K^+ en plasma. La cantidad de K^+ en el organismo depende de los riñones. Cuando el aporte de K^+ y las pérdidas urinarias (además de lo eliminado por el tracto gastrointestinal) son iguales, el individuo tiene un equilibrio adecuado de K^+. La excreción renal de potasio se regula por la $[K^+]$ en plasma, la aldosterona y la ADH.

● Tabla 35-1.
Principales factores, hormonas y fármacos que influyen en la distribución del K^+ entre los compartimentos intracelulares y extracelulares

Fisiológicos: permanece constante la $[K^+]$ en plasma
Adrenalina
Insulina
Aldosterona
Fisiopatológicos: desplaza la $[K^+]$ normal en plasma
Equilibrio acidobásico
Osmolalidad plasmática
Lisis celular
Ejercicio
Fármacos que inducen hiperpotasemia
Suplementos dietéticos que contienen K^+
Inhibidores de la ECA
Diuréticos ahorradores de K^+
Heparina

ALTERACIONES EN LA $[K^+]$ PLASMÁTICA

Varios factores pueden modificar la $[K^+]$ en el plasma (tabla 35-1). Estos factores no participan en la regulación del $[K^+]$ sino que más bien cambian el movimiento de K^+ entre el líquido intracelular (LIC) y el extracelular (LEC), favoreciendo así el desarrollo de hipopotasemia o hiperpotasemia.

Equilibrio acidobásico

La acidosis metabólica aumenta la $[K^+]$ en el plasma, mientras que las alcalosis metabólica y respiratoria la disminuyen. Por el contrario, la acidosis respiratoria tiene poco o ningún efecto en la $[K^+]$ del plasma. La acidosis metabólica producida por la adición de ácidos inorgánicos (p. ej., HCl, H_2SO_4) incrementa la $[K^+]$ mucho más que una acidosis equivalente producida por un aumento en la concentración de ácidos orgánicos (p. ej., ácido láctico, acético o cetoácidos). La disminución del pH (p. ej., ante un aumento de la $[H^+]$) favorece el movimiento de los H^+ al interior de las células y la salida recíproca del K^+ para mantener la electroneutralidad. Este efecto de la acidosis en parte se produce debido a que la acidosis inhibe los transportadores que acumulan K^+ dentro de las células, incluyendo la bomba Na^+,K^+-ATPasa, y el transportador $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$. Además, el paso de los H^+ al interior de la célula se produce a medida que los tampones celulares modifican la $[H^+]$ del LEC (v. capítulo 36). De la misma forma que el H^+ atraviesa la membrana celular, el K^+ se mueve en sentido opuesto, y así los cationes ni se pierden ni se ganan a través de las membranas celulares. La alcalosis metabólica tiene el efecto opuesto; la $[K^+]$ plasmática desciende cuando el K^+ entra a la célula y existe H^+.

Aunque los ácidos orgánicos producen acidosis metabólica no provocan una hiperpotasemia significativa. Se han propuesto dos explicaciones para esta disminución de la capacidad de los ácidos orgánicos en cuanto a producción de hiperpotasemia. La primera, que los aniones orgánicos pueden entrar en la célula con H^+ y, así, eliminar la necesidad de intercambiar K^+-H^+ a través de la membrana. La segunda, que los aniones orgánicos pueden estimular la secreción de insulina, la cual, a su vez, permite la entrada de K^+ a la célula. Este movimiento puede contrarrestar el efecto directo de la acidosis, que provoca la salida de K^+ de la célula.

Osmolalidad plasmática

La osmolalidad del plasma también influye en la distribución del K^+ a través de las membranas celulares. Un aumento de la osmolalidad del LEC incrementa la liberación de K^+ por las células y, consecutivamente, provoca una mayor concentración extracelular de K^+. La $[K^+]$ en plasma puede aumentar de 0,4 a 0,8 mEq/l con la elevación de 10 mOsm/kg H_2O en la osmolalidad del plasma. En pacientes con diabetes mellitus que no se administran insulina, a menudo la $[K^+]$ en plasma está elevada, en parte debido a la falta de insulina y también debido al aumento de la concentración de glucosa en plasma

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(p. ej., desde un valor normal de 100 mg/dl hasta 1.200 mg/dl), lo cual aumenta la osmolalidad plasmática. La hipoosmolalidad tiene el efecto opuesto. La alteración en la [K^+] que se asocia con cambios de la osmolalidad se debe a cambios en el volumen celular. Por ejemplo, si la osmolalidad plasmática aumenta, el agua abandona la célula debido al gradiente osmótico que se produce a través de la membrana plasmástica (v. capítulo 1). El agua continuará saliendo de la célula hasta que la osmolalidad intracelular se iguale con la del LEC. Esta pérdida de agua hace que la célula se encoja y provoca un aumento de su [K^+]. Este aumento proporciona una fuerza conductora para que salga K^+ de la célula, y esta secuencia incrementa la [K^+] en plasma. El descenso de la osmolalidad plasmática tiene el efecto opuesto.

Lisis celular

La lisis celular provoca hiperpotasemia como resultado de la adición del K^+ intracelular al LEC. Los traumatismos graves (p. ej., quemaduras) y algunas condiciones como el **síndrome de lisis tumoral** (p. ej., la quimioterapia induce la destrucción de las células tumorales) y la **rabdomiólisis** (p. ej., la rotura celular muscular esquelética) provocan destrucción celular y liberación de K^+ y otros solutos celulares al LEC. Además, las úlceras gástricas pueden provocar escape de los hematíes por el tracto gastrointestinal. Estos hematíes se digieren, y el K^+ se libera de las células, se absorbe y puede producir hiperpotasemia.

Ejercicio

Se libera más K^+ durante el ejercicio que durante el reposo desde las células musculoesqueléticas. La consiguiente hiperpotasemia depende del grado de ejercicio. En las personas que caminan lentamente, la [K^+] en plasma aumenta en 0,3 mEq/l. Con un ejercicio vigoroso, la [K^+] en plasma puede incrementarse en 2 mEq/l.

EXCRECIÓN RENAL DE K^+

Los riñones desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento del equilibrio de K^+. Como se ilustra en la figura 35-4, los riñones excretan del 90 al 95% del K^+ que se ingiere en la dieta. La excreción se iguala con el aporte incluso cuando éste se aumenta hasta 10 veces. Este equilibrio entre la excreción urinaria y el aporte dietético subestima la importancia de los riñones en el mantenimiento de la homeostasia del K^+. Aunque se pierden a diario pequeñas cantidades de K^+ por heces y sudor (aproximadamente, del 5 al 10% del K^+ que se ingiere con la dieta), esta cantidad es constante, no se regula, y, por lo tanto, es relativamente menos importante que el K^+ excretado por los riñones. La secreción de K^+ desde la sangre al fluido tubular de las células de los túbulos distal y colector es el factor clave en la determinación de la excreción de K^+ urinario (v. fig. 35-4).

APLICACIÓN CLÍNICA

El ejercicio que induce cambios en la [K^+] del plasma generalmente no produce síntomas, y después de varios minutos de reposo se revierte. Sin embargo, el ejercicio puede llevar a una situación de hiperpotasemia con riesgo de amenaza para la vida en individuos: *a*) que tienen alteraciones endocrinas que afectan a la liberación de la insulina, adrenalina o aldosterona; *b*) con dificultad para la excreción de K^+ (p. ej., en la insuficiencia renal), o *c*) que toman determinados fármacos, como los bloqueadores β_2-adrenérgicos. Por ejemplo, durante el ejercicio, la [K^+] puede aumentar de 2 a 4 mEq/l en individuos que toman antagonistas de los receptores β_2-adrenérgicos para la hipertensión.

Debido a que el equilibrio acidobásico, la osmolalidad plasmática, la lisis celular y el ejercicio no mantienen la [K^+] en plasma en un valor normal, no contribuyen a la homeostasia del K^+ (v. tabla 35-1). La extensión en la que estos estados fisiopatológicos alteran la [K^+] en plasma depende de la integridad de los mecanismos homeostáticos que regulan la [K^+] plasmática (p. ej., las secreciones de adrenalina, insulina y aldosterona).

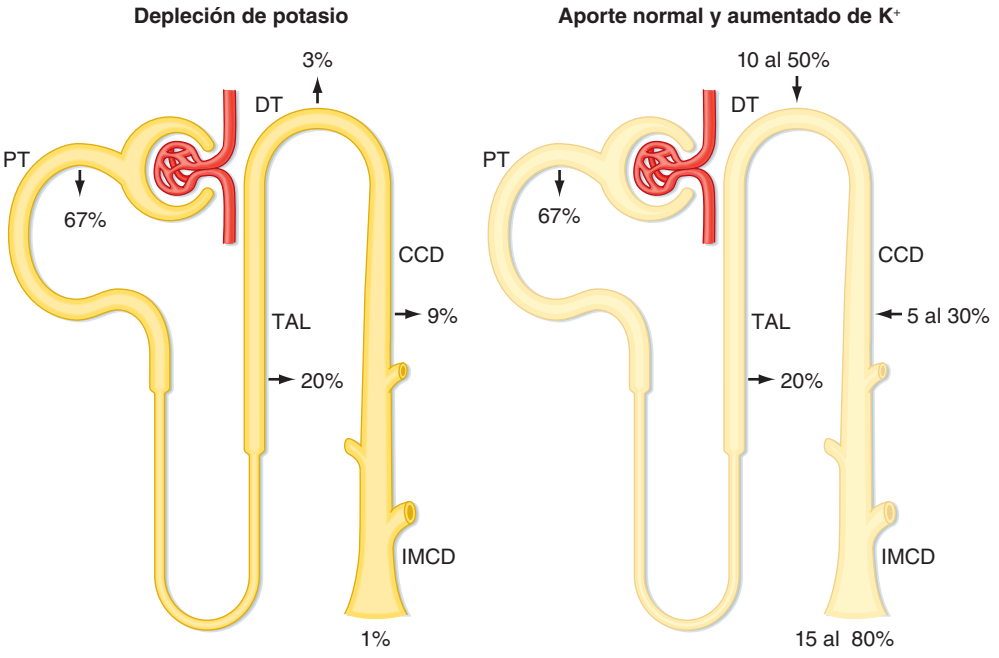


Figura 35-4. Transporte de K^+ a través de la nefrona. La excreción de K^+ depende de la tasa y de la dirección del transporte de K^+ por el túbulo distal y el túbulo colector. Los porcentajes se refieren a la cantidad del K^+ filtrado, reabsorbido o secretado por cada segmento de la nefrona. **A la izquierda**, dieta con depleción de K^+. Se excreta una cantidad de K^+ igual al 1% de la carga filtrada de K^+. **A la derecha**, aporte de K^+ con una dieta normal y una dieta rica en K^+. Se excreta una cantidad K^+ igual del 15 al 80% de la carga filtrada. CCD: túbulo colector cortical; DT: túbulo distal; IMCD: túbulo colector en la médula interna; PT: túbulo proximal; TAL: porción gruesa de la rama ascendente del asa.

http://booksmedicos.org

Debido a que el K^+ no se une a las proteínas plasmáticas, se filtra libremente por el glomérulo. Cuando los individuos ingieren 100 mEq de K^+ al día, su excreción urinaria está alrededor del 15% de la cantidad filtrada. De acuerdo con esto, el K^+ debe reabsorberse a lo largo de la nefrona. Sin embaargo, cuando aumenta el aporte de K^+ en la dieta, su excreción puede exceder la cantidad filtrada. Así, el K^+ también puede ser secretado.

El túbulo proximal reabsorbe alrededor del 67% del K^+ filtrado, en la mayoría de las ocasiones. Aproximadamente el 20% del K^+ que se filtra se reabsorbe en el asa de Henle y, como sucede en el túbulo proximal, la cantidad reabsorbida es una fracción constante de la cantidad que se filtra. Al contrario que en estos segmentos, que sólo pueden reabsorber K^+, los túbulos distal y colector son capaces de reabsorber o segregar K^+. La tasa de reabsorción o de secreción de K^+ por los túbulos distal y colector depende de una gran variedad de hormonas y de factores. Cuando se ingieren 100 mEq/día de K^+, se segrega éste por dichos segmentos de la nefrona. La secreción de K^+ aumenta al incrementarse el consumo de K^+ en la dieta, y la cantidad de K^+ que aparece en la orina se eleva en aproximadamente en un 80% respecto a la cantidad de K^+ filtrado (v. fig. 35-4). Por el contrario, un aporte escaso de K^+ en la dieta activa la reabsorción a través de los túbulos distal y colector, así que la excreción urinaria de K^+ desciende alrededor del 1% del K^+ que se filtra por el glomérulo (v. fig. 35-4). Los riñones no pueden disminuir la excreción de K^+ a los mismos niveles que para el caso del Na^+ (p. ej., 0,2%). Por tanto, se puede desarrollar hipopotasemia en aquellos individuos con dieta deficiente en K^+. Debido a que son variables la magnitud y la dirección del transporte de K^+ por los túbulos distal y el colector, la tasa global de la excreción de K^+ por orina viene determinada por estos segmentos tubulares.

APLICACIÓN CLÍNICA

En los pacientes con **enfermedad renal** avanzada, los riñones son incapaces de eliminar el K^+ del organismo. Por tanto, se eleva la $[K^+]$ plasmática. La hiperpotasemia resultante disminuye el potencial de reposo de membrana (p. ej., el voltaje llega a ser menos negativo), y este potencial reducido disminuye la excitabilidad de las neuronas y de las células cardíacas y musculares al inactivar los canales rápidos del K^+, que son muy importantes en la fase de despolarización del potencial de acción (v. fig. 35-1). Los aumentos rápidos e importantes de la $[K^+]$ plasmática pueden provocar parada cardíaca y muerte. Al contrario, en los pacientes que toman diuréticos para la hipertensión, la excreción urinaria de K^+ excede a menudo el aporte de K^+ en la dieta. De acuerdo con ello, el equilibrio de K^+ es negativo, y se desarrolla hipopotasemia. El descenso de la $[K^+]$ extracelular hiperpolariza la membrana celular en reposo (p. ej., el voltaje llega a ser más negativo) y disminuye la excitabilidad de las neuronas y de las células cardíacas y musculares. La hipopotasemia grave puede conducir a parálisis, arritmias cardíacas y muerte. La hipopotasemia también impide a los riñones la capacidad para concentrar la orina, y pueden estimular la producción renal de NH_4^+, que influye en el equilibrio acidobásico (v. capítulo 36). Por tanto, el mantenimiento de una $[K^+]$ intracelular alta, una $[K^+]$ extracelular baja, y un gradiente alto de $[K^+]$ a través de las membranas celulares es fundamental para numerosas funciones celulares.

MECANISMOS CELULARES DE SECRECIÓN DE K^+ A TRAVÉS DE LAS CÉLULAS PRINCIPALES DE LOS TÚBULOS DISTAL Y COLECTOR

La figura 35-5 ilustra los mecanismos de secreción de K^+ por las células principales en los túbulos distal y colector. La secreción desde la sangre a la luz tubular es un proceso que consta de dos pasos: *a*) captación del K^+ desde la sangre a través de la membrana basolateral por la bomba Na^+-K^+-ATPasa, y *b*) difusión del K^+ desde la célula al líquido tubular a través de los canales del K^+. La bomba Na^+-K^+-ATPasa crea una alta $[K^+]$ intracelular que proporciona una fuerza conductora química para la salida de K^+ a través de la membrana apical por los canales del K^+. Aunque los canales del K^+ también se encuentran en la membrana basolateral, el K^+ preferentemente abandona la célula a través de la membrana apical, y penetra en el fluido tubular. El transporte tubular de K^+ sigue esta ruta por dos razones. La primera, el gradiente electroquímico de K^+ a través de la membrana apical favorece su movimiento «cuesta abajo» en el fluido tubular. La segunda, la permeabilidad de la membrana apical al K^+ es mayor que la membrana basolateral. Por tanto, el K^+ preferentemente se difunde a través de la membrana apical en el líquido tubular. Los tres factores principales que controlan la tasa de secreción de K^+ por los túbulos distal y colector son:

1. La actividad de la bomba Na^+-K^+-ATPasa.
2. La fuerza conductora (gradiente electroquímico) para el movimiento de K^+ a través de la membrana apical.
3. La permeabilidad de la membrana apical al K^+.

Cada cambio en la secreción de K^+ produce una modificación en uno o más de estos factores.

Las células intercaladas reabsorben K^+ a través de un mecanismo de transporte en el que participa la bomba Na^+-K^+-ATPasa localizada en la membrana apical (v. capítulo 36). Este transporte media la captación de K^+ en el intercambio con el H^+. Se desconoce la vía de salida de K^+ desde las células intercaladas a la sangre. La reabsorción de K^+ se activa por una dieta pobre en contenido de K^+.

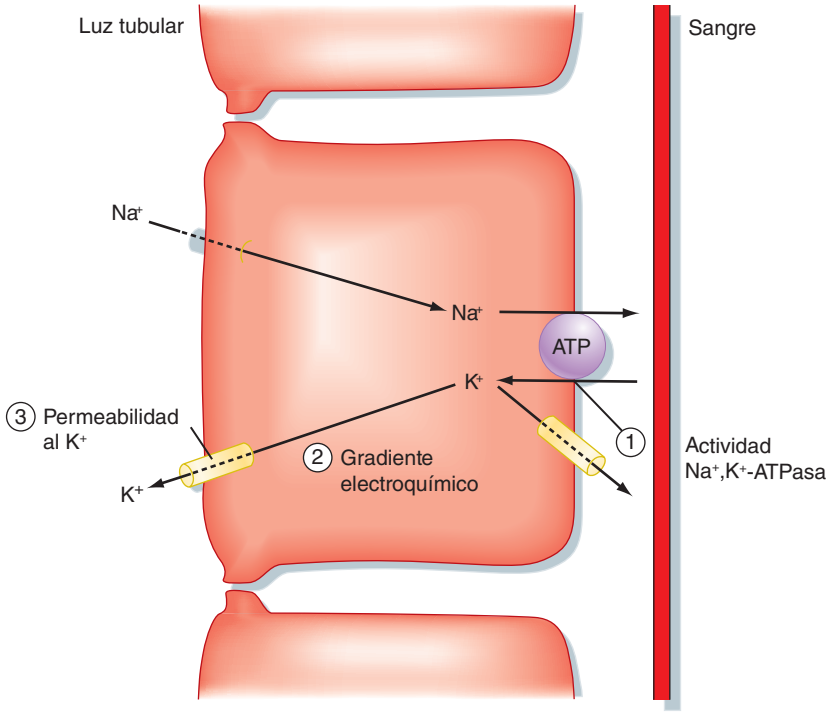
REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE K^+ POR LOS TÚBULOS DISTAL Y COLECTOR

La regulación de la excreción de K^+ se consigue mayoritariamente por las alteraciones en la secreción de K^+ por las células principales de los túbulos distal y colector. La $[K^+]$ plasmática y la aldosterona son los principales reguladores fisiológicos de la secreción de K^+. La hormona antidiurética (ADH) también estimula la secreción de K^+; sin embargo, es menos importante que la $[K^+]$ plasmática y la aldosterona. Otros factores, entre los que se incluyen la velocidad de flujo del fluido tubular y el equilibrio acidobásico, influyen en la secreción de K^+ por el túbulo distal y el túbulo colector. Sin embargo, no son los mecanismos homeostáticos por los que se altera el balance de K^+ (tabla 35-2).

$[K^+]$ plasmática

La $[K^+]$ plasmática es un factor importante para la secreción de K^+ por parte de los túbulos distal y colector. La hiperpotasemia (p. ej., resultado de una concentración

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 35-5.** Mecanismo celular de la secreción de K^+ por una célula principal en el túbulo distal y colector. Los números indican los lugares en los que se regula la secreción de K^+. 1: Na^+,K^+-ATPasa; 2: gradiente de K^+ electroquímico a través de la membrana apical; 3: permeabilidad al K^+ de la membrana apical.

● **Tabla 35-2.**
Principales factores y hormonas que influyen en la excreción de K^+

Fisiológicos: el equilibrio de K^+ permanece constante
[K^+] plasmática
Aldosterona
ADH
Fisiopatológicos: el equilibrio de K^+ se desplaza
Tasa de flujo del líquido tubular
Equilibrio acidobásico
Glucocorticoides

elevada de K^+ en la dieta o por rabdomiólisis) estimula la secreción de K^+ en minutos. Varios mecanismos participan en ello. Primero, la hiperpotasemia estimula la bomba Na^+-K^+-ATPasa y, por tanto, aumenta la captación de K^+ a través de la membrana basolateral. Esta captación incrementa la [K^+] intracelular y la fuerza conductora electroquímica para que el K^+ salga a través de la membrana apical. Segundo, la hiperpotasemia también aumenta la permeabilidad de la membrana apical al K^+. Tercero, la hiperpotasemia estimula la secreción de aldosterona en la corteza adrenal, que, como se describe posteriormente, actúa sinérgicamente con la [K^+] plasmática para estimular la secreción de K^+. Cuarto, la hiperpotasemia también incrementa la velocidad de flujo del fluido tubular que, como se expone más adelante, estimula la secreción de K^+ por los túbulos distal y colector.

La hipopotasemia (p. ej., provocada por un aporte escaso de K^+ en la dieta o por pérdida de K^+ en caso de diarrea acuosa) disminuye la secreción de K^+ a través de acciones opuestas a las descritas para el caso de la hiperpotasemia. Por tanto, la hipopotasemia inhibe la bomba Na^+-K^+-ATPasa, disminuye la fuerza conductora electroquímica para el aflujo de K^+ a través de la membrana apical, disminuye la permeabilidad al K^+ en la membrana apical y reduce los niveles plasmáticos de aldosterona.

APLICACIÓN CLÍNICA

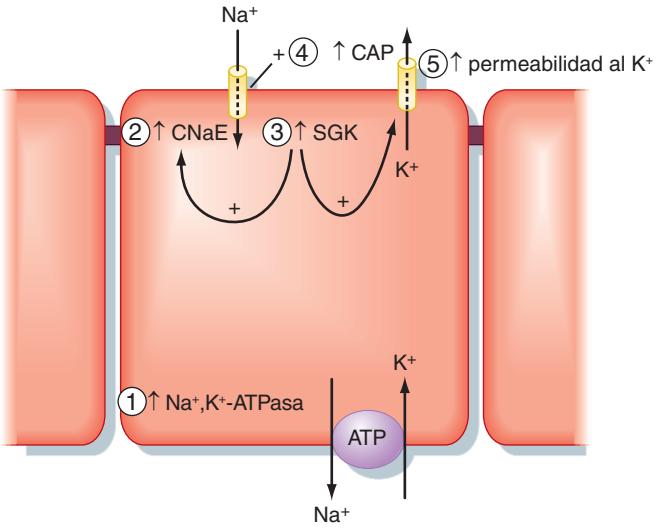
La **hipopotasemia crónica** ([K^+] plasmática < 3,5 mEq/l) se observa a menudo en pacientes que reciben tratamiento diurético para la hipertensión. La hipopotasemia también aparece en pacientes que presentan vómitos, aspiraciones nasogástricas, diarrea, abuso de laxantes, o hiperaldosteronismo. Ello ocurre porque la excreción por parte de los riñones excede al aporte de K^+ en la dieta. Los vómitos, las aspiraciones nasogástricas, los diuréticos o la diarrea pueden llegar a disminuir el volumen del LEC, lo cual provoca a su vez la estimulación de la secreción de aldosterona (v. capítulo 34). Debido a que la aldosterona estimula la excreción de K^+ por el riñón, su acción contribuye al desarrollo de hipopotasemia.

La **hiperpotasemia crónica** ([K^+] plasmática > 5 mEq/l) se produce, en la mayoría de los casos, en individuos con flujo de orina disminuido, niveles bajos de aldosterona y enfermedad renal en la que la tasa de filtrado glomerular disminuye un 20% de lo normal. En estos individuos, la hiperpotasemia aparece debido a que la excreción de K^+ por los riñones es menor que el aporte de K^+ de la dieta. Otras causas de hiperpotasemia menos frecuentes incluyen déficit de insulina, adrenalina y secreción de aldosterona, o en personas con acidosis metabólica provocada por ácidos inorgánicos.

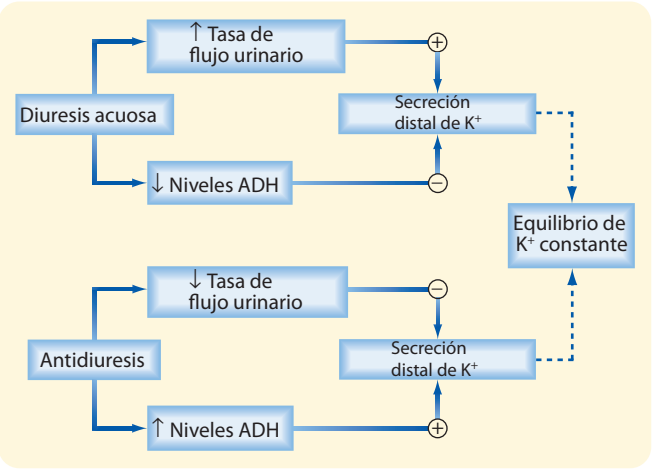
Aldosterona

Los niveles aumentados de aldosterona de forma crónica (p. ej., ≥ 24 horas) incrementan la secreción de K^+ a través de las células principales en los túbulos distal y colector en el que participan cinco mecanismos (fig. 35-6): *a*) aumento de la cantidad de bombas Na^+-K^+-ATPasa en la membrana basolateral; *b*) incremento de la expresión de los canales del sodio epiteliales (CNaE) en la membrana celular apical; *c*) aumento de los niveles de SGK1 (**c**inasa

http://booksmedicos.org



● **Figura 35-6.** Efectos de la aldosterona en relación con la secreción de K^+ por las células principales del túbulo colector. Los números se refieren a los cinco efectos de la aldosterona que se explican en el texto.



● **Figura 35-7.** Efectos opuestos de la ADH en relación con la secreción de K^+ por el túbulo distal y el túbulo colector. La secreción se estimula por un aumento en el gradiente electroquímico del K^+ y un incremento de la permeabilidad al mismo a través de la membrana apical de las células. Por el contrario, la secreción disminuye cuando desciende la tasa de flujo del líquido intratubular. Debido a estos efectos opuestos, la secreción neta de K^+ no resulta afectada por la ADH.

inducida por **s**uero y **g**lucocorticoides), que también favorece la expresión de los CNaE en la membrana apical y activa los canales del K^+; *d*) estimulación de CAP1 (proteasa activadora de canal, también denominada **prostatina**), que directamente activa el CNaE, y *e*) estimulación de la permeabilidad al K^+ de la membrana apical. Se han descrito los mecanismos celulares por los que la aldosterona influye en la expresión y actividad de la bomba Na^+-K^+-ATPasa y de CNaE (las acciones que se han enumerado) (v. capítulo 33). La aldosterona incrementa la permeabilidad al K^+ de la membrana apical al aumentar el número de canales del K^+ en la membrana. Sin embargo, los mecanismos celulares que participan en esta respuesta no se conocen completamente. La expresión aumentada de las bombas Na^+-K^+-ATPasa facilita la captación de K^+ a través de la membrana basolateral al interior celular y, por consiguiente, eleva la [K^+] intracelular. El aumento en el número y actividad de los canales del Na^+ eleva la entrada de Na^+ al interior celular, procedente del fluido tubular, un efecto que despolariza el voltaje de la membrana apical. La despolarización de la membrana apical y la [K^+] intracelular aumentada, incrementa la fuerza conductora electroquímica para la secreción de K^+ desde las células en el líquido tubular. En conjunto, estas acciones aumentan la captación de K^+ por parte de las células a través de la membrana basolateral y aumenta la salida de K^+ desde las células a través de la membrana apical. La secreción de aldosterona está elevada por la hiperpotasemia y por la angiotensina-II (después de la activación del sistema renina-angiotensina). La secreción de aldosterona está disminuida por la hipopotasemia y los péptidos natriuréticos liberados desde el corazón.

Aunque una elevación aguda (p. ej., en horas) de los niveles de aldosterona aumenta la actividad de la bomba Na^+-K^+-ATPasa, la excreción de K^+ no aumenta. La razón de ello se relaciona con el efecto de la aldosterona en la reabsorción del Na^+ y el flujo tubular. La aldosterona estimula la reabsorción del Na^+ y del agua, y así disminuye el flujo tubular. La disminución del flujo sucesivamente disminuye la secreción de K^+ (como se expone con más detalle posteriormente). Sin embargo, la estimulación crónica de la reabsorción del Na^+ expande el LEC y, de este modo, regresa a la normalidad el flujo tubular. Estas acciones permiten un efecto estimulador directo de la aldosterona a nivel del túbulo distal y colector para aumentar la excreción del K^+.

Hormona antidiurética

Aunque la ADH no afecta a la excreción urinaria del K^+, esta hormona estimula la secreción de K^+ por los túbulos distal y colector (fig. 35-7). La ADH aumenta la fuerza conductora electroquímica para la salida de K^+ a través de la membrana apical de las células principales, estimulando la captación de Na^+ a través de la membrana apical de estas células. Esta captación aumentada de Na^+ reduce la diferencia de potencial eléctrica a través de la membrana apical (p. ej., el interior de la célula llega a estar relativamente con menor carga negativa). A pesar de este efecto, la ADH no modifica la secreción de K^+ por parte de estos segmentos de la nefrona. La explicación de ello se debe al efecto que tiene la ADH a nivel del flujo del fluido tubular, que lo reduce y estimula la reabsorción de agua. El descenso del flujo de forma sucesiva disminuye la secreción de K^+ (véase más adelante). El efecto inhibitorio de la disminución del flujo en el túbulo se contrarresta con el efecto estimulador de la ADH en la fuerza conductora electroquímica para la salida de K^+ a través de la membrana apical (v. fig. 35-7). Si la ADH no aumentó el gradiente electroquímico favoreciendo la secreción de K^+, la excreción urinaria de K^+ podría reducirse, como los niveles de ADH aumentaron y las tasas de flujo urinario disminuyeron. Por tanto, el equilibrio del K^+ podría cambiar como respuesta a las alteraciones en el equilibrio del agua. De este modo, los efectos de la ADH en relación a la fuerza conductora electroquímica con respecto a la salida de K^+ a través de la membrana apical y en el flujo tubular permiten mantener constante

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

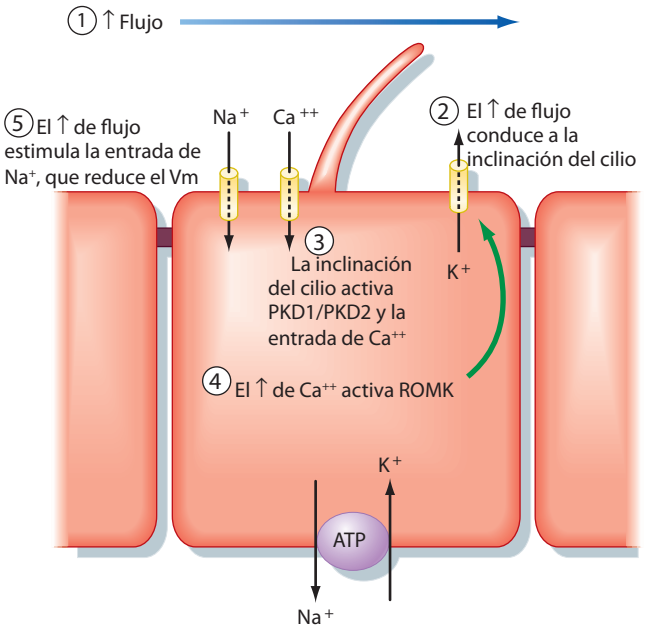
la excreción urinaria de K^+ a pesar de las amplias fluctuaciones en la excreción de agua.

FACTORES QUE ALTERAN LA EXCRECIÓN DE K^+

Aunque la $[K^+]$ plasmática, la aldosterona y la ADH desempeñan un papel importante en la regulación del equilibrio de K^+, los factores y las hormonas que se describen a continuación alteran dicho equilibrio (tabla 35-2).

Flujo del líquido tubular

Un aumento en el flujo del líquido tubular (p. ej., con tratamiento diurético, expansión del volumen extracelular) estimula en minutos la secreción de K^+, mientras que un descenso (p. ej., contracción de volumen del LEC secundaria a hemorragia, vómitos graves o diarrea) disminuye su secreción por los túbulos distal y colector. Los aumentos de flujo en el líquido tubular son más efectivos para la estimulación de la secreción de K^+ a medida que aumenta el aporte del mismo en la dieta. Estudios recientes en los cilios primarios de las células principales han dilucidado algunos de los mecanismos por los cuales el aumento de flujo estimula la secreción de K^+ (fig. 35-8). El flujo aumentado hace que el cilio primario de las células principales se doble, y activa el complejo del canal conductor de Ca^{++} PKD1/PKD2. Esto permite que penetre más Ca^{++} en la célula principal y aumenta así la $[Ca^{++}]$ intracelular. El incremento en la $[Ca^{++}]$ activa los canales del K^+ en la membrana plasmática apical, que aumenta la secreción de K^+ desde la célula a la luz tubular. El mayor flujo también puede estimular la secreción de K^+ por otros mecanismos. Cuando el flujo aumenta, como sucede después de la administración de diuréticos o como resultado de un aumento del volumen del LEC, así se comporta la $[Na^+]$ del fluido tubular. Este aumento en la $[Na^+]$ favorece la entrada de Na^+ a través de la membrana apical del túbulo distal y de las células del túbulo colector, disminuyendo de este modo el potencial de membrana negativo del interior de la célula. Esta despolarización del potencial de membrana de la célula aumenta la fuerza conductora electroquímica, que fomenta a su vez, la secreción de K^+ a través de la membrana de la célula apical en el líquido tubular. Además, el aumento de la captación de Na^+ en las células activa la bomba Na^+-K^+-ATPasa de la membrana basolateral, y de este modo aumenta la captación de K^+ a través de la membrana basolateral y, consecutivamente, la $[K^+]$. Sin embargo, es importante recordar que un incremento de la velocidad de flujo durante una diuresis acuosa no afecta de forma significativa a la excreción de K^+, la mayoría de las veces probablemente debido a que durante una diuresis acuosa la $[Na^+]$ del líquido tubular no aumenta a medida que el flujo aumenta.



● Figura 35-8. Mecanismo celular por el que un aumento de velocidad del fluido tubular estimula la secreción de K^+ por las células principales en el túbulo colector. Véase el texto para más detalles.

Equilibrio acidobásico

Otro factor que modula la secreción de K^+ es la $[H^+]$ del LEC. Las alteraciones que se producen de forma aguda (en horas o minutos) en el pH del plasma influyen en la secreción de K^+ a nivel de los túbulos distal y colector. La alcalosis (p. ej., pH plasmático por encima de lo normal) favorece la secreción de K^+, mientras que la acidosis (p. ej., pH plasmático por debajo del valor normal) la reduce. Una acidosis aguda disminuye la secreción de K^+ a través de dos mecanismos: *a)* inhibiendo la bomba Na^+-K^+-ATPasa y, de este

A NIVEL CELULAR

El **ROMK** (KCNJ1) es el principal canal de la membrana apical responsable de la secreción de K^+. Las cuatro subunidades del ROMK constituyen un canal individual. Además, un canal del potasio, maxi-K^+ (rbsol 1), que se activa por el aumento de la $[Ca^{++}]$ intracelular, también se expresa en la membrana apical. Este canal del K^+ media el aumento de secreción de K^+ dependiente del flujo, como se ha descrito anteriormente. Es interesante saber que la eliminación del gen que codifica el KCNJ1 (ROMK) produce una excreción aumentada renal de NaCl y de K^+, lo que conlleva una reducción del volumen de LEC e hipopotasemia. Aunque este efecto es algo sorprendente, también es importante destacar que el ROMK se expresa además en la membrana apical de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, donde desempeña un papel fundamental en el reciclaje de K^+ a través de la membrana apical, un efecto que es de gran importancia para la función del cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ (v. capítulo 33). En ausencia de ROMK, la porción gruesa del asa de Henle disminuye la reabsorción de NaCl, que conduce a una pérdida de NaCl por la orina. La disminución de la reabsorción de NaCl por el asa de Henle también reduce el voltaje positivo luminal transepitelial, que es la fuerza conductora para la reabsorción de K^+ por este segmento de la nefrona. Así, la disminución de la reabsorción paracelular de K^+ por la porción gruesa del asa de Henle aumenta la excreción urinaria de K^+, incluso cuando el túbulo colector cortical es incapaz de segregar la cantidad normal de K^+ debido a una falta de canales de ROMK. El túbulo colector cortical, sin embargo, segrega K^+ incluso en ratones que carecen de los canales ROMK a través de los canales del potasio maxi-K^+-dependientes de Ca^{++}, y posiblemente por el funcionamiento del cotransportador K^+-Cl^- expresado en la membrana apical de las células principales.

http://booksmedicos.org

modo, se reduce la [K^+] celular y la fuerza conductora electroquímica para la salida de K^+ a través de la membrana apical, y *b*) reduciendo la permeabilidad de la membrana apical al K^+. La alcalosis tiene el efecto opuesto.

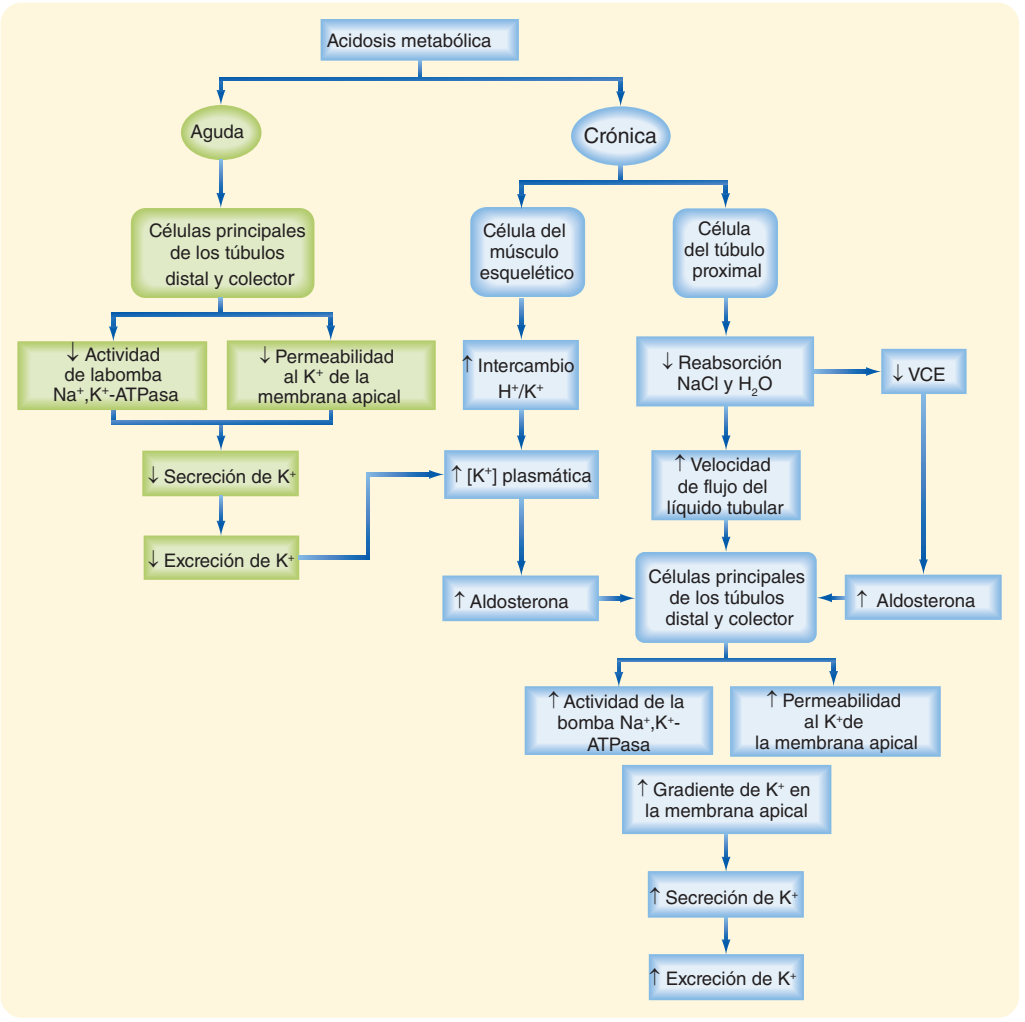
El efecto de la acidosis metabólica en la excreción de K^+ es dependiente del tiempo. Cuando la acidosis metabólica dura varios días, se estimula la excreción de K^+ (figura 35-9). Esto sucede porque la acidosis metabólica crónica disminuye la reabsorción de agua y de solutos (p. ej., de NaCl) en el túbulo proximal, inhibiendo la bomba Na^+,K^+-ATPasa. De este modo, aumenta el flujo del líquido tubular a través de los túbulos distal y colector. La inhibición de la reabsorción de agua y NaCl por el túbulo proximal también desciende el volumen del LEC y, por tanto, estimula la secreción de aldosterona. Además, la acidosis crónica, provocada por ácidos orgánicos, aumenta la [K^+] plasmática, que estimula la secreción de aldosterona. El aumento de flujo del líquido tubular, la [K^+] plasmática y los niveles de aldosterona contrarrestan los efectos de la acidosis en la [K^+] celular y en la permeabilidad de la membrana apical, y la secreción de K^+ aumenta. Así, la acidosis metabólica puede tanto inhibir como estimular la excreción de K^+, dependiendo de la duración de la alteración. La excreción renal de K^+ permanece elevada durante la acidosis metabólica crónica, e incluso puede aumentar más, dependiendo de la causa de la acidosis.

Como puede observarse, la alcalosis metabólica aguda estimula la excreción de K^+. La alcalosis metabólica crónica, especialmente la que se asocia con una contracción de volumen del LEC, produce un aumento significativo de la excreción renal de K^+ debido a un aumento asociado de los niveles de aldosterona.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides aumentan la excreción urinaria de K^+. Este efecto está mediado en parte por un aumento de la tasa de filtrado glomerular, que incrementa la velocidad de flujo urinario, que es un potente estímulo para la excreción de K^+, y mediante la estimulación de la actividad SGK1 (véase anteriormente).

Como se indicado antes, la tasa de excreción urinaria de K^+ con frecuencia está determinada por cambios simultáneos en niveles de determinadas hormonas, equilibrio acidobásico o velocidad de flujo del líquido tubular (v. tabla 35-3). A menudo, el efecto poderoso del flujo favorece o se opone a la respuesta de los túbulos distal y colector a determinadas hormonas o a los cambios del equilibrio acidobásico. Esta interacción puede resultar beneficiosa en el caso de hiperpotasemia, en la que el cambio de flujo produce un aumento de la excreción de K^+ y, por tanto, restaura la homeostasia del K^+. Sin embargo, esta interacción también puede resultar perjudicial, como en el



● **Figura 35-9.** Efecto de la acidosis metabólica aguda frente a la crónica en la excreción de K^+. Véase el texto para más detalles. VCE: volumen circulante efectivo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A NIVEL CELULAR

Se han dilucidado recientemente los mecanismos celulares por los cuales los cambios en el contenido de K^+ en la dieta y en el equilibrio acidobásico regulan la secreción de K^+ en los túbulos distal y colector. Un aporte elevado de K^+ aumenta la secreción del mismo a través de varios mecanismos, todos ellos en relación con la [K^+] sérica aumentada. La hiperpotasemia aumenta la actividad del canal ROMK en la membrana plasmática apical de las células principales. Además, la hiperpotasemia inhibe la reabsorción de NaCl y de agua en el túbulo proximal y, por tanto, aumenta la velocidad de flujo en los túbulos distal y colector, que es un potente estímulo para la secreción de K^+. La hiperpotasemia también aumenta la concentración de aldosterona, lo cual produce un aumento de la secreción de K^+ a través de tres mecanismos. Primero, la aldosterona aumenta el número de canales del K^+ en la membrana apical celular. Segundo, la aldosterona estimula la captación de K^+ a través de la membrana basolateral por incrementar el número de bombas Na^+-K^+-ATPasas, aumentando de ese modo el gradiente electroquímico conductor de la secreción de K^+ a través de la membrana apical. Tercero, la aldosterona produce un aumento del movimiento de Na^+ a lo largo de la membrana apical, que despolariza el voltaje de la membrana plasmática apical y, así, aumenta el gradiente electroquímico promotor de la secreción de K^+.

Una dieta pobre en K^+ disminuye drásticamente la secreción del mismo por los túbulos distal y colector, al aumentar la actividad de la proteína tirosincinasa, que favorece la endocitosis de los canales ROMK a través de la membrana plasmática apical y, por tanto, se reduce la secreción de K^+.

La acidosis disminuye la secreción de K^+ al inhibir la actividad de los canales ROMK, mientras que la alcalosis estimula la secreción de K^+ porque favorece el aumento de la actividad de aquéllos.

caso de alcalosis, en la que los cambios en el flujo y en el estatus acidobásico alteran la homeostasia del K^+.

REVISIÓN DE LA HOMEOSTASIA DEL FOSFATO INORGÁNICO Y DEL CALCIO

El Ca^{++} y el fosfato inorgánico (P_i)* son iones polivalentes que participan en funciones vitales fundamentales y complejas. El Ca^{++} es un cofactor importante en muchas reacciones enzimáticas; se comporta como un segundo mensajero en numerosos mecanismos de vías de señalización celular; desempeña un papel fundamental en la transducción neuronal, la coagulación sanguínea y la contracción muscular esquelética, y es un componente principal de la matriz extracelular, el cartílago, los dientes y el hueso. El P_i, como el Ca^{++}, es un componente fundamental del hueso. Es esencial en los procesos metabólicos, incluyendo la formación de ATP, y es uno de los principales componentes de los ácidos nucleicos. La fosforilación de las proteínas es un mecanismo importante de señal intracelular, y el P_i es un tampón esencial en células, plasma y orina.

*Con un pH fisiológico, el fosfato inorgánico se encuentra en forma de HPO_4^- y $H_2PO_4^-$ (pK = 6,8). Para simplificar, se hará referencia a estas formas iónicas como «P_i».

Tabla 35-3.
Efectos netos de las hormonas y otros factores en los túbulos distal y colector en relación con la secreción de K^+

Situación	Directo o indirecto	Flujo	Excreción urinaria
Hiperpotasemia	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Aldosterona			
Aguda	Aumentada	Disminuido	Sin cambios
Crónica	Aumentada	Sin cambios	Aumentada
Glucocorticoides	Sin cambios	Aumentado	Aumentada
ADH	Aumentada	Disminuido	Sin cambios
Acidosis			
Aguda	Disminuida	Sin cambios	Disminuida
Crónica	Disminuida	Aumentado durante largo tiempo	Aumentada
Alcalosis	Aumentada	Aumentado	Aumentada durante largo tiempo

Modificada de: Field MJ y cols. En: Narins R (ed). Textbook of Nephrology: Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism, 5.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1994.

En un adulto sano, la excreción renal de Ca^{++} y P_i está equilibrada con su absorción gastrointestinal. Si las concentraciones de Ca^{++} y P_i descienden de forma sustancial, aumentan la absorción gastrointestinal, la resorción ósea (p. ej., pérdida del hueso de Ca^{++} y P_i) y la reabsorción tubular renal, y la concentración de Ca^{++} y P_i vuelve a su valor normal. Durante el crecimiento y el embarazo, la absorción intestinal supera la excreción urinaria, y estos iones se acumulan en nuevas formas en el tejido fetal y en el hueso. Al contrario, en la enfermedad ósea (p. ej., la osteoporosis) o en un descenso de la masa magra corporal se produce un aumento de las pérdidas urinarias de iones polivalentes sin un cambio en la absorción intestinal. Estas situaciones provocan una pérdida neta corporal de Ca^{++} y P_i.

Esta breve introducción pone de manifiesto que los riñones, en asociación con el tracto gastrointestinal y el hueso, desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de los niveles de Ca^{++} y P_i, además del equilibrio de Ca^{++} y P_i (v. capítulo 39). De acuerdo con ello, esta sección del capítulo tratará del comportamiento del Ca^{++} y del P_i en los riñones, haciendo hincapié en las hormonas y otros factores que regulan su excreción urinaria.

Calcio

Los procesos celulares en los que participa el Ca^{++} incluyen la formación ósea, la división celular y el crecimiento, coagulación sanguínea, acoplamiento hormona-respuesta, y acoplamiento estímulo eléctrico-respuesta (p. ej., contracción muscular, liberación de neurotransmisores). El 95% del Ca^{++} se almacena en los huesos, aproximadamente el 1% se encuentra en el líquido intracelular (LIC) y el 0,1%, en el LEC. La [Ca^{++}] total en plasma es de 10 mg/dl (2,5 mM o mEq/l), y su concentración suele mantenerse dentro de unos márgenes muy estrechos. Una baja [Ca^{++}] iónico plasmático (**hipocalcemia**) aumenta la excitabilidad de las neuronas y células musculares, y puede conducir a la **tetania** hipocalcémica, que se caracteriza por espasmos de la musculatura esquelética. La asociación de hipocalcemia con tetania se debe al hecho de que la hipocalcemia provoca que el umbral del potencial se traslade a valores más negativos (p. ej., más cercanos al potencial de reposo de la

http://booksmedicos.org

membrana; v. fig. 35-1). La [Ca^{++}] iónico en el plasma (**hipercalcemia**) puede disminuir la excitabilidad neuromuscular o producir arritmias cardíacas, letargia, desorientación e incluso la muerte. Este efecto hipercalcemiante se produce porque la hipercalcemia provoca un umbral de potencial que alcanza valores menos negativos (p. ej., más alejados del potencial de reposo de la membrana). Dentro de las células, el Ca^{++} se secuestra en el retículo endoplásmico y en la mitocondria, o se une a proteínas. Así, el Ca^{++} libre intracelular es muy bajo (~ 100 nM). El gradiente de concentración para la [Ca^{++}] a través de la membrana celular se mantiene por una bomba Na^+,K^+-ATPasa (PMCa1b) en todas las células y por el transportador en contra del gradiente $3Na^+$-$1Ca^{++}$ (NCX1) en algunas células.

Revisión de la homeostasia del calcio

La homeostasia del Ca^{++} depende de dos factores: *a)* de la cantidad total de Ca^{++} en el organismo, y *b)* de la distribución de Ca^{++} entre el hueso y el LEC. La [Ca^{++}] corporal total está determinada por las cantidades relativas de Ca^{++} que se absorben por el tracto gastrointestinal y que se excretan por los riñones (fig. 35-10). El tracto gastrointestinal absorbe Ca^{++} a través de un mecanismo de transporte activo, mediado por un transportador, que se estimula por el **calcitriol**, un metabolito de la vitamina D_3. La absorción neta de Ca^{++} se halla alrededor de los 200 mg/día, pero puede aumentar hasta 600 mg/día cuando los niveles de calcitriol están elevados. En los adultos, la excreción urinaria de Ca^{++} es igual a la cantidad que se absorbe por el tracto gastrointestinal (200 mg/día), y cambia en proporción a la reabsorción de Ca^{++} por el tracto gastrointestinal. Así, en los adultos, el equilibrio de Ca^{++} se mantiene debido a que la cantidad de Ca^{++} que se ingiere en una dieta promedio (1.500 mg/día) iguala a la cantidad que se pierde por las heces (1.300 mg/día, la cantidad que se escapa a la absorción del tracto gastrointestinal) más la cantidad excretada en orina (200 mg/día).

El segundo factor que controla la homeostasia del Ca^{++} es la distribución de Ca^{++} entre el hueso y el LEC. Tres hormonas (hormona paratiroides [**PTH**], **calcitriol** y **calcitonina**) regulan la distribución de Ca^{++} entre el hueso y el LEC y, por tanto, regulan la [Ca^{++}] plasmática.

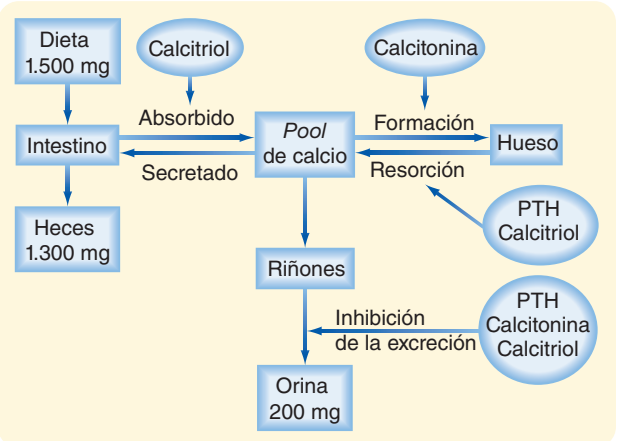
Las glándulas paratiroides segregan PTH, y su secreción se regula por la [Ca^{++}] del LEC. La membrana plasmática de las células principales de las glándulas paratiroideas contienen el **receptor sensible al calcio (CaSR)**, que monitoriza la [Ca^{++}] en el LEC. Un descenso en la [Ca^{++}] (p. ej., hipocalcemia) aumenta la expresión del gen que codifica la PTH y su liberación por las células principales. Al contrario, un aumento en la [Ca^{++}] (p. ej., hipercalcemia) disminuye la liberación de PTH por estas células.

La PTH aumenta la [Ca^{++}] plasmática por: *a*) estimulando la resorción ósea; *b*) aumentando la reabsorción de Ca^{++} por el riñón, y *c*) estimulando la producción de calcitriol, que provoca un aumento de la absorción de Ca^{++} en el tracto gastrointestinal y facilita la resorción ósea mediada por PTH.

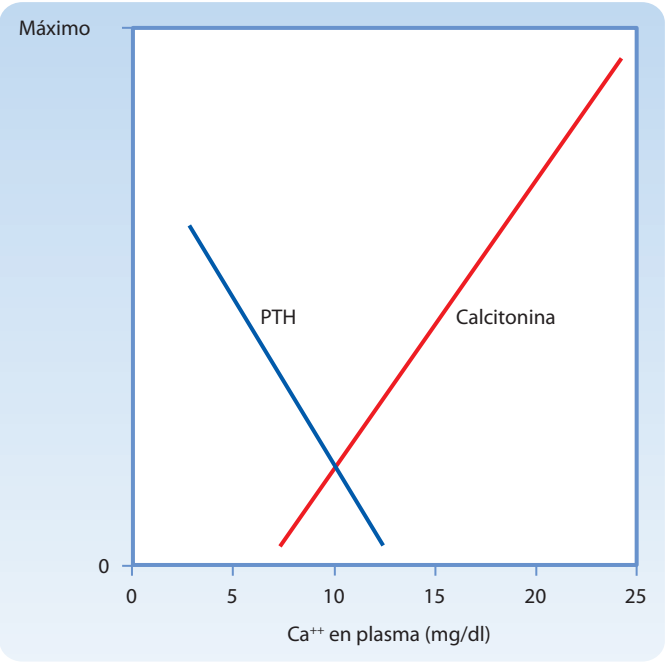
La producción de calcitriol, un metabolito de la vitamina D_3 producido en el túbulo proximal del riñón, está estimulada por la hipocalcemia y la hipofosfatemia. Además, la hipocalcemia estimula la secreción de PTH, que también estimula la producción de vitamina D_3 por las células del túbulo proximal. El calcitriol aumenta la [Ca^{++}] principalmente estimulando la absorción de Ca^{++} desde el tracto gastrointestinal. También facilita la acción de la PTH a nivel del hueso, y aumenta la expresión del transportador de Ca^{++} y la unión a proteínas en los riñones.

Las células C del tiroides calcitonina (también conocidas como células parafoliculares) segregan calcitonina, y su secreción se estimula en presencia de hiperpotasemia. La calcitonina disminuye la [Ca^{++}] plasmática principalmente mediante la estimulación de la formación ósea (p. ej., depósito de Ca^{++} en el hueso). La figura 35-11 ilustra la relación entre la [Ca^{++}] y los niveles de PTH y calcitonina plasmáticos. Aunque la calcitonina desempeña un importante papel en la homeostasia del Ca^{++} en los vertebrados inferiores, en los humanos tiene una función menos destacada.

Aproximadamente el 50% del Ca^{++} en el plasma se encuentra en forma de Ca^{++} iónico, el 45% se une a proteínas



● **Figura 35-10.** Revisión de la homeostasia del Ca^{++}. Véase el texto para más detalles. PTH: hormona paratiroidea.



● **Figura 35-11.** Efectos de la [Ca^{++}] plasmática en los niveles plasmáticos de PTH y calcitonina. (Modificado de: Azria M. The Calcitonins: Physiology and Pharmacology. Basel, Karger, 1989.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

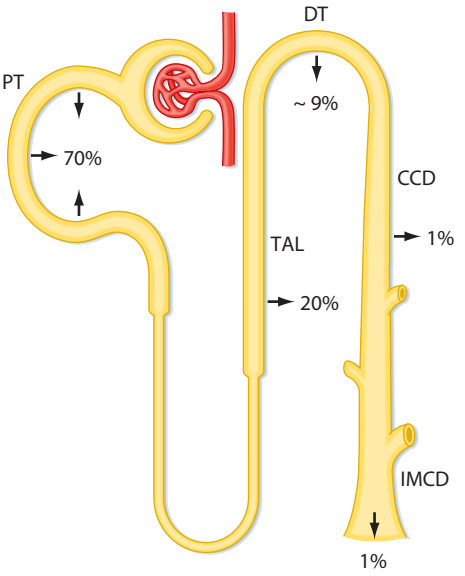
Las situaciones que disminuyen los niveles de PTH (p. ej., hipoparatiroidismo después de paratiroidectomía por adenoma) provocan un descenso en la [Ca^{++}] plasmática, que puede producir **tetania hipocalcémica** (contracciones musculares intermitentes). En los casos graves, la tetania hipocalcémica provoca la muerte por asfixia. La hipercalcemia también causa arritmias cardíacas letales y disminuye la excitabilidad neuromuscular. En la clínica, las causas más frecuentes de hipercalcemia son el hiperparatiroidismo primario y las enfermedades malignas que cursan con hipercalcemia. El hiperparatiroidismo primario resulta de una sobreproducción de PTH causada por un tumor de las glándulas paratiroides. Al contrario, la hipercalcemia asociada con enfermedades malignas, que se produce en el 10 al 20% de todos los pacientes con cáncer, está causada por la secreción de un **péptido relacionado con la hormona paratiroidea** (**PTHrP**), una hormona PTH-like segregada por los carcinomas en determinados órganos. El aumento de los niveles de PTH y de PTHrP provoca hipercalcemia e hipercalciuria.

plasmáticas (fundamentalmente, albúmina), y el 5% forma complejos con varios aniones, incluyendo CO_3H^-, citrato, P_i, y SO_4^{2-}. El pH del plasma influye en esta distribución. El aumento en la [H^+] en pacientes con acidosis metabólica provoca que más H^+ se unan a las proteínas plasmáticas, CO_3H^-, citrato, P_i, y SO_4^{2-}, desplazando, por tanto, al Ca^{++}. Este desplazamiento aumenta la concentración plamástica del Ca^{++} iónico. En la alcalosis, disminuye la [H^+] plasmática. Algunos iones H^+ se disocian de las proteínas plasmáticas, del CO_3H^-, citrato, P_i, y SO_4^{2-} en un intercambio con el Ca^{++}, disminuyendo, por tanto, la concentración plasmática del Ca^{++} iónico. Además, la concentración plasmática de albúmina también influye sobre la [Ca^{++}] iónico del plasma. La hipoalbuminemia aumenta la [Ca^{++}] iónica en el plasma, mientras que la hiperalbuminemia tiene el efecto opuesto. Bajo estas condiciones, la [Ca^{++}] total del plasma es posible que no refleje la [Ca^{++}] iónica total, que es lo que importa en la medida fisiológica de la homeostasia del Ca^{++}. El Ca^{++} disponible para el filtrado glomerular lo constituyen la fracción iónica y la cantidad de Ca^{++} que forma complejos con los aniones. Así, alrededor del 55% del Ca^{++} en el plasma se encuentra disponible para el filtrado glomerular.

Transporte de calcio a través de la nefrona

Por norma general, el 99% del Ca^{++} filtrado (p. ej., el iónico y el que va formando complejos) lo reabsorbe la nefrona. El túbulo proximal reabsorbe alrededor del 70% del Ca^{++} filtrado. Otro 20% se reabsorbe en el asa de Henle (principalmente en la porción cortical y gruesa de la rama ascendente), alrededor del 9%, en el túbulo distal, y menos del 1%, en el túbulo colector. Aproximadamente el 1% (200 mg/día) se excreta por la orina. Esta fracción es igual a la cantidad neta absorbida diariamente por el tracto gastrointestinal. La figura 35-12 resume el comportamiento del Ca^{++} a nivel de los diferentes segmentos de la nefrona.

La reabsorción de Ca^{++} en el túbulo proximal se produce a través de dos vías: la transcelular y la paracelular (fig. 35-13). La reabsorción de Ca^{++} a través de la vía transcelular representa el 20% de la reabsorción proximal. La

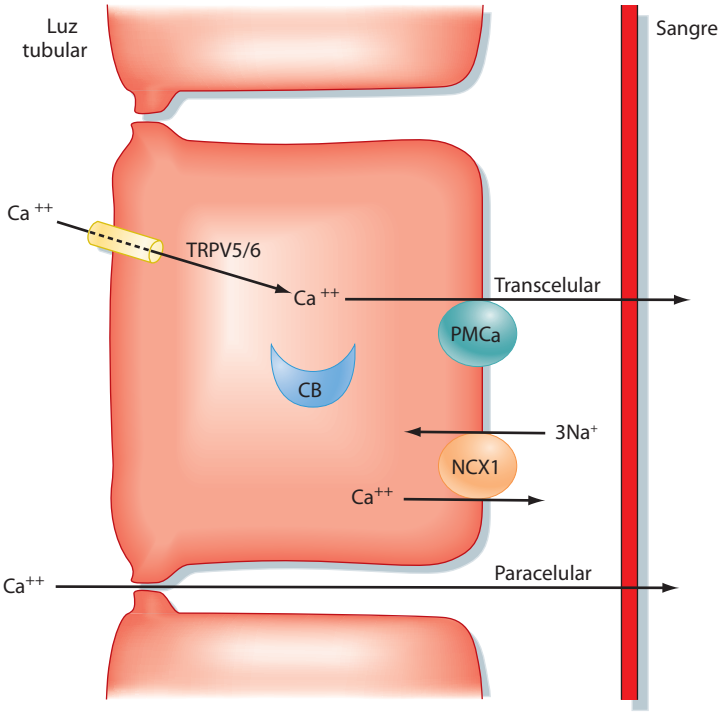


● **Figura 35-12.** Transporte de Ca^{++} a través de la nefrona. Los porcentajes se refieren a la cantidad del Ca^{++} filtrado que se reabsorbe en cada segmento. Aproximadamente, se excreta el 1% del Ca^{++} filtrado. CCD: túbulo colector cortical; DT: túbulo distal; IMCD: túbulo colector medular interno; PT: túbulo proximal; TAL: porción gruesa de la rama ascendente del asa.

reabsorción de Ca^{++} a través de la célula es un proceso activo que se produce en dos fases. En la primera, el Ca^{++} se difunde por debajo de su gradiente electroquímico a través de la membrana apical a través de los canales del Ca^{++} y dentro de la célula. En la segunda, en la membrana basolateral el Ca^{++} sale de la célula en contra de su gradiente electroquímico gracias a la bomba Na^+,K^+-ATPasa. Al contrario, el 80% del Ca^{++} se reabsorbe entre las células a través de los complejos de unión (p. ej., la vía paracelular). Esta reabsorción pasiva y paracelular del Ca^{++} se produce por vía de arrastre de los solutos a lo largo de todo el túbulo proximal, y también se conduce por el voltaje positivo luminal en la segunda mitad del túbulo proximal (p. ej., por difusión). De este modo, aproximadamente el 80% de la reabsorción de Ca^{++} es paracelular, y aproximadamente el 20% es transcelular en el túbulo proximal.

La reabsorción de Ca^{++} en el asa de Henle está restringida a la zona cortical de la porción gruesa de la rama ascendente. El Ca^{++} es reabsorbido por las vías celular y paracelular a través de mecanismos similares a los descritos para el túbulo proximal, pero con una diferencia (v. fig. 35-13): el Ca^{++} no se reabsorbe por arrastre de solutos en este segmento. (La porción gruesa de la rama ascendente es impermeable al agua.) En la porción gruesa de la rama ascendente, la reabsorción de Ca^{++} y Na^+ se produce en paralelo. Estos procesos son paralelos debido al importante componente de la reabsorción de Ca^{++} que se produce de forma pasiva a través de mecanismos paracelulares secundarios a la reabsorción de Na^+ y a través de la generación de un voltaje positivo transepitelial en el lumen. Los diuréticos de asa inhiben la reabsorción de Na^+ por la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle y, de esta forma, disminuye la magnitud del voltaje luminal transepitelial positivo (v. capítulo 33). Esta acción sucesivamente inhibe la reabsorción de Ca^{++} a través de la vía paracelular. Así,

http://booksmedicos.org



● **Figura 35-13.** Mecanismos celulares de reabsorción del Ca^{++} por las vías celular y transcelular. Nótese que no se expresan todos los mecanismos de transporte en cada segmento de la nefrona. En las células del túbulo distal, el Ca^{++} entra en las células a través de la membrana apical por los canales iónicos permeables al Ca^{++} (TRPV5 y TRPV6). En el interior de las células del túbulo distal, el Ca^{++} se une la calbindina (calbindina-D_{28K} y calbindina-D_{9K}, CB), y el complejo Ca^{++}-calbindina se difunde a través de la célula para entregar Ca^{++} a la membrana basolateral. El Ca^{++} se transporta a través de la membrana basolateral por el intercambiador $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ (NCX1) y por la Ca^{++}-ATPasa (PMCa1b). En el túbulo proximal, la reabsorción de Ca^{++} involucra la captación a través de la membrana con borde en cepillo vía canal iónico permeable al Ca^{++} y sale a través de la membrana basolateral vía Ca^{++}-ATPasa. Una porción considerable de la reabsorción de Ca^{++} del túbulo proximal se produce a través de la vía paracelular. Este componente de la reabsorción de Ca^{++} del túbulo proximal se conduce por arrastre de partículas. La reabsorción de Ca^{++} por vía paracelular en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle se lleva a cabo por el gradiente electroquímico transepitelial. Dos proteínas, la claudina-16 y la paracelina-1 (PCLN-1), que contribuyen en los complejos de unión, regulan la difusión paracelular de Ca^{++} (véase el cuadro «A nivel celular» sobre claudinas y paracelina). La reabsorción de Ca^{++} en el túbulo distal se produce exclusivamente por vía transcelular.

A NIVEL CELULAR

Las mutaciones que se producen en las proteínas que forman parte de los complejos de unión estrecha, **claudina-16** y **paracelina 1** (PCLN-1), producen una alteración en el movimiento por difusión del Ca^{++} a través de estas uniones en la porción ascendente gruesa del asa de Henle (PAG). La hipercalcemia hipomagnesémica familiar está causada por mutaciones que afectan a la claudina-16, una proteína que forma parte de las uniones estrechas en las células de la PAG. Esta alteración se caracteriza por un aumento de la excreción de Ca^{++} y de magnesio (Mg^{++}) debido a una disminución en la reabsorción pasiva de estos iones a través de la vía paracelular en la PAG. La mutación en el gen que codifica la claudina-16 provoca una disminución de la permeabilidad al Ca^{++} y al Mg^{++} de la vía paracelular y, por tanto, reducen la reabsorción paracelular y pasiva de ambos iones. Las mutaciones en la PCLN-1 se observa en individuos con el síndrome de hipercalciuria-hipomagnesemia. En estos pacientes, está alterada la excreción de Ca^{++} debido a que la mutación en la PCLN-1 también impide la reabsorción paracelular de Ca^{++} en la porción gruesa del asa.

los diuréticos de asa se emplean para aumentar la excreción renal de Ca^{++} en pacientes con hipercalcemia. De este modo, la reabsorción de Na^{+} también se modifica en paralelo con la reabsorción de Ca^{++} tanto por el túbulo proximal como por la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle.

En el túbulo distal, donde el voltaje en la luz del túbulo es eléctricamente negativo con respecto a la sangre, la reabsorción de Ca^{++} es totalmente activa debido a que el Ca^{++} se reabsorbe contra el gradiente electroquímico (v. fig. 35-13). La reabsorción de Ca^{++} en el túbulo distal es exclusivamente transcelular. El calcio penetra en la célula a través de la membrana apical por los canales iónicos epiteliales permeables al Ca^{++} (TRPV5/TRPV6). Dentro de la célula, el calcio se une a la calbindina. El complejo Ca^{++}-calbindina transporta el Ca^{++} a través de la célula y lo entrega a la membrana basolateral, donde se extrae de la célula tanto por la Ca^{++}-ATPasa (PMCA1b) como por el intercambiador $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ (NCX1). La excreción de Na^{+} y Ca^{++} generalmente se modifican en paralelo. Sin embargo, la excreción de estos iones no siempre será en paralelo debido a que la reabsorción de Ca^{++} y Na^{+} por el túbulo distal es independiente y está regulada de forma diferente. Por ejemplo, los **diuréticos tiazídicos** inhiben la reabsorción de Na^{+} en el túbulo distal y estimulan la reabsorción de Ca^{++} por este segmento. Por consiguiente, los efectos netos de los diuréticos tiazídicos son aumentar la excreción urinaria de Na^{+} y disminuir la excreción urinaria de Ca^{++}.

Regulación de la excreción urinaria de calcio

Varias hormonas y factores ejercen su influencia en la excreción urinaria de Ca^{++} (tabla 35-4). De éstos, la PTH ejerce el mayor poder en cuanto al control de la excreción renal de Ca^{++}, y es la responsable del mantenimiento de la homeostasia del Ca^{++}. Por lo general, esta hormona estimula la reabsorción de Ca^{++}por los riñones (p. ej., reduce la excreción de Ca^{++}). Aunque la PTH inhibe la reabsorción de NaCl y del líquido y, por tanto, la reabsorción de Ca^{++} por el túbulo proximal, la PTH estimula la reabsorción de Ca^{++} por la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle y el túbulo distal. En los seres humanos, este efecto es mayor en el túbulo distal. Los cambios en la $[Ca^{++}]$ en el LEC también regulan la excreción urinaria de Ca^{++}, aumentando la excreción en la hipercalcemia, y disminuyéndola en el caso de hipocalcemia. La hipercalcemia aumenta la excreción urinaria de Ca^{++} por: *a*) la disminución de la reabsorción de Ca^{++} en el túbulo proximal (reabsorción paracelular disminuida debido al aumento en la $[Ca^{++}]$ del líquido intersticial); *b*) la inhibición de la reabsorción de Ca^{++} por la porción grue-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 35-4. Resumen de las hormonas y factores que afectan a la reabsorción de Ca^{++}

Factor/hormona	Segmento de la nefrona		
	Túbulo proximal	*Porción gruesa de la rama ascendente*	*Túbulo distal*
Expansión de volumen	Descenso	Sin cambios	Descenso
Hipercalcemia	Descenso	Descenso (RSCa, ↓ PTH)	Descenso (RSCa, ↑ PTH)
Hipocalcemia	Aumento	Aumento (RSCa, ↓ PTH)	Aumento (RSCa, ↓ PTH)
Carga de fosfato			Aumento (↑PTH)
Depleción de fosfato			Descenso (↓PTH)
Acidosis			Descenso
Alcalosis			Aumento
PTH	Descenso	Aumento	Aumento
Vitamina D			Aumento
Calcitonina		Aumento	Aumento

RSCa: receptor sensible al calcio; PTH: hormona paratiroidea.
Modificado de: Yu A. En: Brenner BM (ed). Brenner and Rector's The Kidney, 7.ª ed. Filadelfia, Saunders, 2004.

sa de la rama ascendente del asa de Henle, un efecto mediado por el RSCa localizado en la membrana basolateral de estas células (está disminuida la actividad del cotransportador $1Na^{+}$-$1K^{+}$-$2Cl^{-}$, por tanto, disminuyendo la magnitud del voltaje luminal transepitelial positivo), y *c*) la supresión de la reabsorción de Ca^{++} por el túbulo distal al reducir los niveles de PTH. Como resultado, la excreción urinaria de Ca^{++} aumenta. El efecto opuesto se produce si existe hipocalcemia.

La calcitonina estimula la reabsorción de Ca^{++} en la porción gruesa de la rama ascendente y el túbulo distal, pero es menos eficaz que la PTH, y no se conoce la importancia de este efecto en los humanos. El calcitriol, tanto de forma directa como indirecta, aumenta la reabsorción de Ca^{++} en el túbulo distal, pero también es menos efectivo que la PTH.

Varios factores alteran la excreción de Ca^{++}. Un aumento en la $[P_i]$ (p. ej., provocado por un aumento del aporte de P_i en la dieta) aumenta los niveles de PTH y, por tanto, disminuye la excreción de Ca^{++}. Un descenso en la $[P_i]$ (p. ej., provocado por una depleción del aporte de P_i en la dieta) tiene el efecto opuesto. Los cambios en el volumen de LEC alteran la excreción de Ca^{++} urinario, principalmente por afectar a la reabsorción de NaCl y al líquido en el túbulo proximal. La contracción de volumen aumenta la reabsorción de NaCl y de agua en el túbulo proximal y, de ese modo, se incrementa la reabsorción de Ca^{++}. De acuerdo con esto, la excreción de Ca^{++} disminuye. La expansión de volumen tiene el efecto opuesto. La acidosis aumenta la excreción de Ca^{++}, mientras que la alcalosis la disminuye. La regulación de la reabsorción de Ca^{++} por el pH se produce en el túbulo distal. La alcalosis estimula en la membrana apical el canal del Ca^{++} (TRPV5), y de ese modo aumenta la reabsorción de Ca^{++}. Al contrario, la acidosis inhibe el mismo canal, reduciendo la reabsorción de Ca^{++}.

Receptor sensible al calcio

El RSCa es un receptor que se expresa en la membrana plasmática de las células que participa en la regulación de la homeostasia del Ca^{++}. El RSCa percibe ligeros cambios en la $[Ca^{++}]$ extracelular. El Ca^{++} se une a los receptores Ca^{++}-sensibles en las células secretoras de PTH en la glándula paratiroidea y en las células productoras de calcitriol del túbulo proximal. La activación del receptor por un aumento en la $[Ca^{++}]$ da como resultado una inhibición de la secreción de PTH y de la producción de calcitriol, y la estimulación de la secreción de calcitonina. Además, la disminución en la secreción de PTH también contribuye a una producción reducida de calcitriol debido a que la PTH es un potente estímulo para la síntesis de calcitriol. Al contrario, un descenso en la $[Ca^{++}]$ plasmática tiene el efecto opuesto en la secreción de calcitonina, calcitriol y PTH. Estas tres hormonas actúan en los riñones, intestino y hueso para regular la $[Ca^{++}]$ plasmática por los mecanismos descritos en otra parte en este capítulo.

El RSCa también mantiene la homeostasia del Ca^{++} directamente regulando la excreción de Ca^{++} a través de los riñones. Los receptores sensibles al Ca^{++}, a nivel de la porción gruesa ascendente del asa de Henle y en el túbulo distal, responden directamente a los cambios en la $[Ca^{++}]$ plasmática, y regulan la absorción de Ca^{++} por estos segmentos de la nefrona. Un aumento de la $[Ca^{++}]$ plasmática activa estos receptores en la porción gruesa del asa y en el túbulo distal, e inhibe la absorción de Ca^{++} en estos segmentos de la nefrona, estimulando, por tanto, la excreción urinaria de Ca^{++}. Por el contrario, un descenso en la $[Ca^{++}]$ plasmática lleva a un incremento en la absorción de Ca^{++} por la porción gruesa de la rama ascendente y el túbulo

APLICACIÓN CLÍNICA

Las mutaciones en el gen que codifica para el **RSCa** provocan alteraciones en la homeostasia del Ca^{++}. La **hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)** es una enfermedad autosómica dominante provocada por una mutación que inactiva al CSCa. La hipercalcemia está causada por un trastorno de la secreción de PTH regulada por Ca^{++} (p. ej., los niveles de PTH están aumentados en algún nivel de la $[Ca^{++}]$ plasmática). La hipocalciuria está provocada por un incremento de la reabsorción en la porción gruesa de la rama ascendente Ca^{++} y en el túbulo distal, como resultado de unos niveles de PTH aumentados y un defecto en la regulación del RSCa del transporte de Ca^{++} en los riñones. La **hipocalcemia autonómica dominante** está producida por una mutación que activa el RSCa. La activación de este receptor provoca un defecto en la secreción de PTH regulada por Ca^{++} (p. ej., los niveles de PTH están disminuidos en algún nivel de la $[Ca^{++}]$ plasmática). La hipercalciuria resulta y es causada por un descenso de los niveles de PTH y un transporte defectuoso del Ca^{++} regulado por el RSCa a nivel renal.

http://booksmedicos.org

distal, y un correspondiente descenso de la excreción urinaria de Ca^{++}. Así, el efecto directo de la $[Ca^{++}]$ plasmática en los receptores sensibles al Ca^{++} a nivel de la porción gruesa del asa y en el túbulo distal actúa en concierto con los cambios en la PTH para regular la excreción de Ca^{++} urinaria y, por tanto, mantener la homeostasia del Ca^{++}.

Fosfato

El P_i es un componente fundamental de determinadas moléculas orgánicas, incluyendo ADN, ARN, ATP e intermediarios de las vías metabólicas. También es uno de los principales constituyentes del hueso. Su concentración en plasma es un importante determinante de la formación y resorción óseas. Además, el P_i urinario es un tampón importante (ácido titulable) para el mantenimiento del equilibrio acidobásico (v. capítulo 36). El 86% del P_i se encuentra en el hueso, aproximadamente el 14% en el LIC, y el 0,03% en el LEC. La $[P_i]$ normal en el plasma es de 4 mg/dl. Aproximadamente el 10% del P_i en el plasma se encuentra unido a proteínas y, por tanto, no se encuentra disponible para ser ultrafiltrado por el glomérulo (v. tabla 35-4). De acuerdo con esto, la $[P_i]$ en el ultrafiltrado es un 10% menor que en el plasma.

Valoración de la homeostasia del fosfato

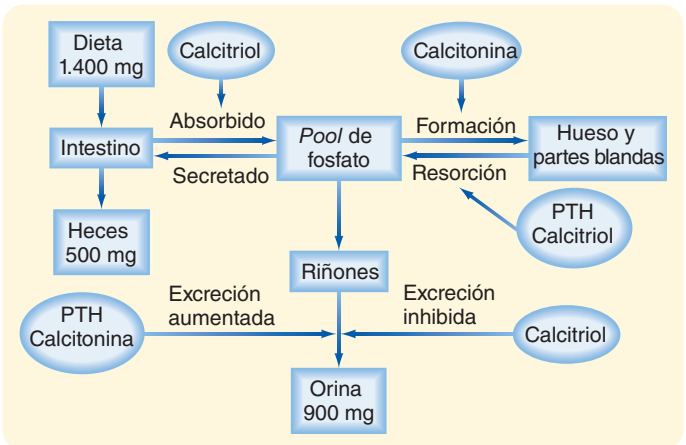
Un esquema general de la homeostasia del P_i se muestra en la figura 35-14. El mantenimiento de la homeostasia del P_i depende de dos factores: *a*) la cantidad de P_i en el organismo, y *b*) la distribución de P_i entre el LIC y el compartimento extracelular. La $[P_i]$ corporal total está determinada por la cantidad relativa del P_i que se reabsorbe por el tracto gastrointestinal frente a la cantidad excretada por los riñones. La absorción de P_i a través del tracto gastrointestinal se realiza a través de mecanismos activos y pasivos; la absorción de P_i aumenta cuando aumenta el P_i de la dieta, y se estimula por el calcitriol. A pesar de las variaciones en la ingesta de P_i entre 800 y 1.500 mg/día, los riñones mantienen constante el equilibrio total de P_i en el organismo a través de la excreción de una cantidad de P_i en la orina igual a la cantidad de P_i que se absorbe a través del tracto gastrointestinal. Así, la excreción renal de P_i es el principal mecanismo por el que el organismo regula su equilibrio y, por tanto, la homeostasia del P_i.

El segundo factor que mantiene la homeostasia del fosfato es la distribución del mismo entre el hueso y los compartimentos intracelulares y extracelulares. La PTH, el calcitriol y la calcitonina regulan la distribución del P_i entre el hueso y el LEC. Como sucede con la homeostasia del Ca^{++}, la calcitonina es la hormona que menos influye en la homeostasia del P_i en los humanos. La liberación del P_i desde el hueso se estimula por las mismas hormonas (p. ej., PTH, calcitriol) que liberan Ca^{++} desde este *pool*. Así, la liberación de P_i está siempre acompañada de una liberación de Ca^{++}. Por el contrario, la calcitonina aumenta la formación del hueso y, por tanto, disminuye la $[P_i]$ plasmática.

Los riñones también contribuyen de forma importante en la regulación de la $[P_i]$ plasmática. Un pequeño aumento de la $[P_i]$ plasmática incrementa la cantidad del mismo que se filtra por el glomérulo. Debido a que los riñones, por lo general, reabsorben la mayor tasa de P_i, un incremento en la cantidad filtrada conduce a un aumento de la excreción urinaria de P_i. De hecho, un incremento en la cantidad del P_i filtrado, aumenta la excreción urinaria de P_i a un valor mayor que su tasa de absorción por el tracto gastrointestinal. Este proceso traduce una pérdida neta de P_i desde el organismo y disminuye la $[P_i]$ plasmática. Siguiendo esta línea los riñones regulan la $[P_i]$ plasmática. La tasa máxima de reabsorción de P_i varía y se regula a través del aporte del mismo en la dieta. Una dieta rica en P_i disminuye la máxima tasa de su reabsorción por los riñones, y una dieta pobre en P_i, la aumenta. Este efecto es independiente de los cambios en los niveles de PTH.

Transporte de fosfato a través de la nefrona

La figura 35-15 resume el transporte de P_i por varios segmentos de la nefrona. El túbulo proximal reabsorbe el 80% del P_i que se filtra por el glomérulo, y el túbulo distal reabsorbe el 10%. Al contrario, el asa de Henle y el túbulo colector reab-



● **Figura 35-14.** Revisión de la homeostasia del P_i (véase el texto para más detalles).

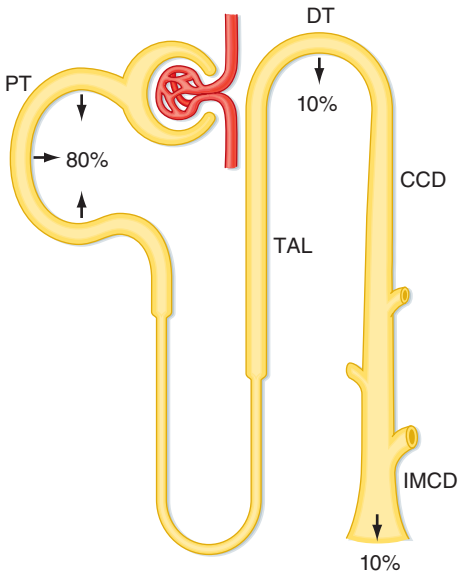
APLICACIÓN CLÍNICA

En pacientes con **insuficiencia renal crónica**, los riñones no pueden excretar P_i. Debido a la absorción continua de P_i a través del tracto gastrointestinal, se acumula en el organismo y la $[P_i]$ aumenta. Su exceso forma complejos con el Ca^{++} y se reduce la $[Ca^{++}]$ plasmática. La acumulación de P_i también disminuye la producción de calcitriol. Esta respuesta disminuye la absorción de Ca^{++} por el intestino, un efecto que, además, disminuye la $[Ca^{++}]$ plasmática. Esta reducción en la $[Ca^{++}]$ plasmática aumenta la secreción de PTH y la liberación de Ca^{++} desde el hueso. Estas acciones son las responsables de la **osteítis fibrosa quística** (p. ej., aumento de la resorción ósea con recambio de tejido fibroso, que proporciona al hueso una mayor susceptibilidad para fracturarse). El hiperparatiroidismo crónico (p. ej., aumento de los niveles de PTH debido a un descenso en la $[Ca^{++}]$ plasmática) en la insuficiencia renal puede llevar a una calcificación metastásica en la que el Ca^{++} y el P_i precipitan en las arterias, partes blandas y órganos. Los depósitos de Ca^{++} y P_i en los tejidos cardíaco y pulmonar pueden producir fallo miocárdico e insuficiencia respiratoria, respectivamente. La prevención y el tratamiento del hiperparatiroidismo y la retención de P_i incluyen un dieta pobre en P_i o la administración de «ligandos del fósforo» (p. ej., un agente que forma sales insolubles de P_i y, por tanto, permite obtener un P_i que no se encuentra disponible para su absorción en el tracto digestivo). También se prescriben suplementos de Ca^{++} y calcitriol.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sorbe cantidades insignificantes de P_i. Por tanto, aproximadamente el 10% de la carga filtrada de P_i se excreta.

La reabsorción de P_i por el túbulo proximal se produce principalmente, si no exclusivamente, por medios de una ruta transcelular. La captación de P_i a través de la membrana apical se realiza a través de mecanismos de intercambios Na^+-P_i (NPT). Se han identificado tres cotransportadores: uno de ellos transporta $2Na^+$ con cada P_i (NPT1), mientras que los otros dos transportan $3Na^+$ con cada P_i (NPT2 y NPT3). NPT2 es el cotransportador más importante que participa en la reabsorción de P_i a través del túbulo proximal (fig. 35-16). El P_i sale a través de la membrana basolateral por un intercambiador para el P_i anión inorgánico. No se ha establecido el mecanismo de reabsorción del P_i por el túbulo distal.



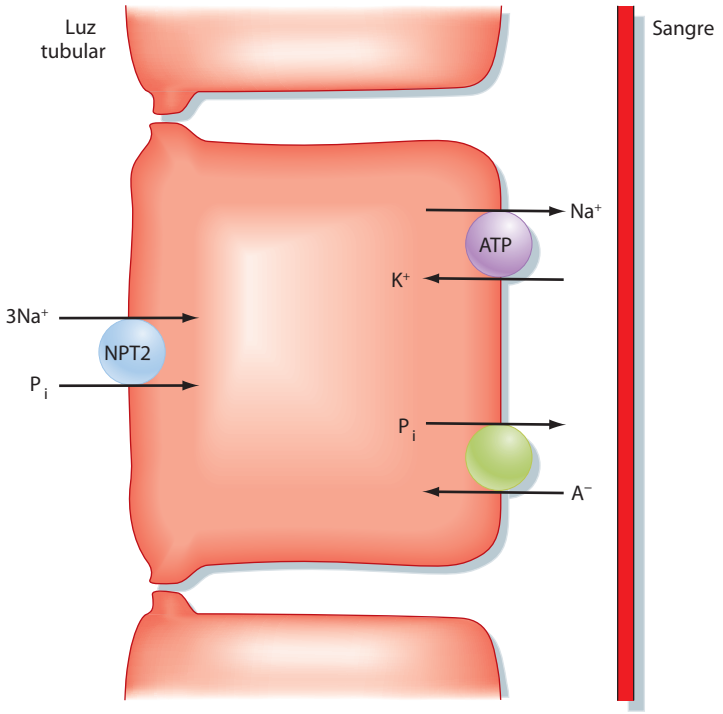
● Figura 35-15. Transporte de P_i a través de la nefrona. El P_i es inicialmente reabsorbido en el túbulo proximal. Los porcentajes se refieren a la cantidad del P_i filtrado que se reabsorbe por cada segmento de la nefrona. Aproximadamente el 10% del P_i filtrado se excreta. CCD: túbulo colector cortical; DT: túbulo distal; IMCD: túbulo colector medular interno; PT: túbulo proximal; TAL: porción gruesa de la rama ascendente del asa.

Regulación de la excreción urinaria de fosfato

La excreción urinaria de P_i se regula a través de determinadas hormonas y otros factores (tabla 35-5). La PTH, la hormona más importante que controla la excreción de P_i, inhibe la reabsorción del mismo en el túbulo proximal y, por tanto, aumenta la excreción de P_i. La PTH disminuye la reabsorción de P_i al estimular la retirada endocítica del NPT2 desde la membrana con borde en cepillo del túbulo proximal. El aporte de una dieta con P_i también regula su excreción a través de mecanismos que no se relacionan con las

● Tabla 35-5.
Resumen de las hormonas y otros factores que influyen en la reabsorción de P_i en el túbulo proximal

Factor/hormona	Tasa de aparición	Reabsorción en el túbulo proximal
Expansión de volumen		Disminuida
Hipercalcemia	Aguda	Aumentada
Hipercalcemia	Crónica	Disminuida
Sobrecarga de fosfato		Disminuida
Depleción de fosfato		Aumentada
Acidosis metabólica	Crónica	Disminuida
Alcalosis metabólica	Crónica	Aumentada
PTH		Disminuida
Vitamina D	Aguda	Aumentada
Vitamina D	Crónica	Disminuida
Hormona del crecimiento		Aumentada
FGF-23/FGF-24		Disminuida
Glucocorticoides		Disminuida



● Figura 35-16. Mecanismos celulares de reabsorción de P_i en el túbulo proximal. La vía de transporte a través de la membrana apical funciona primariamente con un cotransportador $3Na^+$-$1P_i$ (NPT2). El P_i abandona la célula a través de la membrana basolateral por un intercambiador aniónico-P_i. A^- significa anión.

http://booksmedicos.org

modificaciones en los niveles de PTH. La sobrecarga de P_i aumenta su excreción, mientras que una depleción la disminuye. Los cambios en el aporte de P_i en la dieta modulan el transporte de P_i modificando la velocidad del transporte de cada cotransportador NPT2 y su número.

El volumen del LEC también afecta a la excreción de P_i. Una expansión de volumen aumenta su excreción, y la contracción de volumen la disminuye. Este efecto del volumen del LEC en relación con la excreción de P_i es indirecto y en él pueden participar cambios en los niveles de hormonas diferentes a la PTH. El equilibrio acidobásico también influye en la excreción de P_i; la acidosis aumenta la excreción de P_i, mientras que la alcalosis la disminuye. Los glucocorticoides aumentan la excreción de P_i. Los glucocorticoides favorecen la entrega de P_i al túbulo distal y al túbulo colector, al inhibir la reabsorción de P_i por el túbulo proximal. Esta inhibición permite a los túbulos distal y colector segregar más H^+ y generar más CO_3H^- debido a que el P_i es un importante tampón urinario (v. capítulo 36). Finalmente, la hormona del crecimiento disminuye la excreción de P_i. Determinados factores fosfatúricos, también denominados fosfatinas, que incluyen el **factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23)** y la **proteína relacionada con frizzled-4 (FRP-4)** son hormonas producidas por tumores en pacientes con osteomalacia, que inhiben la reabsorción renal de P_i. Un aumento en el aporte de P_i en la dieta incrementa los niveles de FGF-23 que, a través de la reducción de la expresión de NPT2 en la membrana apical del túbulo proximal, aumentan la excreción urinaria de P_i y también disminuyen los niveles de calcitriol. Los incrementos prolongados de la $[P_i]$ plasmática se asocian con aumentos de calcificaciones tisulares y con un acortamiento de la vida.

APLICACIÓN CLÍNICA

En ausencia de glucocorticoides (p. ej., en la **enfermedad de Addison**), la excreción de P_i está deprimida, así como la capacidad de los riñones para excretar ácido titulable y generar nuevo CO_3H^- (v. capítulo 36). La hormona del crecimiento también tiene un importante efecto en la homeostasia del P_i. La hormona del crecimiento provoca un aumento de la reabsorción de P_i en el túbulo proximal. Como resultado, los niños en crecimiento tienen mayores $[P_i]$ plasmáticas que los adultos, y está elevada $[P_i]$ es importante para la formación del hueso.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. La homeostasia del K^+ se mantiene a través de los riñones, que ajustan la excreción de K^+ igualando el aporte del mismo en la dieta, y también participan determinadas hormonas, como la insulina, adrenalina y aldosterona, que regulan la distribución del K^+ entre los compartimentos intracelulares y extracelulares. Otros acontecimientos, como la lisis celular, el ejercicio y los cambios en el equilibrio acidobásico y la osmolalidad plasmática, alteran la homeostasia del K^+ y su concentración plasmática.
2. La excreción de K^+ por los riñones está determinada por la velocidad y dirección de transporte de K^+ en los túbulos distales del colector. La secreción de K^+ por estos segmentos tubulares está regulada por la $[K^+]$ plasmática, la aldosterona y la ADH. Por el contrario, los cambios en el flujo del fluido tubular y las alteraciones acidobásicas modifican la excreción urinaria de K^+ a través de los riñones. En situaciones de depleción de K^+, la secreción del mismo está inhibida, y tanto el túbulo distal como colector reabsorben K^+.
3. Los riñones, junto con el tracto gastrointestinal y el hueso, desempeñan un papel vital en la regulación de las $[Ca^{++}]$ y $[P_i]$ plasmáticas. La $[Ca^{++}]$ plasmática se regula por la PTH y el calcitriol. La excreción de Ca^{++} por los riñones está determinada por: *a*) la tasa neta de absorción intestinal de Ca^{++}; *b*) el equilibrio entre la formación y la resorción óseas, y *c*) la tasa neta de reabsorción de Ca^{++} por la porción gruesa de la rama ascendente y el túbulo distal está regulada por la PTH y el calcitriol, ambos estimulantes de la reabsorción de Ca^{++}.
4. La $[P_i]$ está regulada por la máxima capacidad reabsortiva de P_i por parte de los riñones. Un descenso de la $[P_i]$ estimula la producción de calcitriol, que libera P_i desde el hueso al LEC e incrementa la absorción de P_i por el intestino.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Papel de los riñones en la regulación del equilibrio acidobásico

La concentración de H^+ en los líquidos del organismo es baja en comparación con la concentración de otros iones. Por ejemplo, el Na^+ está presente a una concentración algo superior a 3 millones de veces la del H^+ ($[Na^+]$ = 140 mEq/l; $[H^+]$ = 40 nEq/l). Debido a la baja $[H^+]$ en los líquidos corporales, con frecuencia se expresa como el logaritmo negativo o pH.

Prácticamente todos los procesos celulares, tisulares u orgánicos son sensibles al pH. En realidad, la vida no puede existir fuera de un intervalo de pH del líquido corporal de 6,8 a 7,8 (de 160 a 16 nEq/l de H^+). Habitualmente, el pH del líquido extracelular (LEC) se mantiene entre 7,35 y 7,45. Como se describió en el capítulo 2, el pH del líquido intracelular es ligeramente más bajo (de 7,1 a 7,2), pero también está regulado estrechamente.

Todos los días se ingieren ácidos y bases en la dieta. Además, el metabolismo celular produce numerosas sustancias que tienen un impacto sobre el pH de los líquidos del organismo. Sin unos mecanismos apropiados para tratar esta carga diaria de ácido y base, y, por tanto, para mantener el equilibrio acidobásico, muchos procesos necesarios para la vida no podrían tener lugar. Este capítulo revisa el mantenimiento del equilibrio acidobásico corporal total. Aunque se hace hincapié en el papel de los riñones en este proceso, también se considera el papel de los pulmones y del hígado. Además, se presenta el impacto de la dieta y del metabolismo celular en el equilibrio acidobásico. Finalmente, se consideran las alteraciones del equilibrio acidobásico, principalmente para ilustrar los procesos fisiológicos implicados. En todo este capítulo, un **ácido** se define como cualquier sustancia que dona H^+ a los líquidos corporales, mientras que una **base** se define como una sustancia que extrae H^+.

EL SISTEMA TAMPÓN HCO_3^-

El bicarbonato (HCO_3^-) es un importante tampón del LEC. Con una $[HCO_3^-]$ plasmática normal de 23 a 25 mEq/l y un volumen de 14 l (para un individuo de 70 kg), el LEC puede tamponar potencialmente 350 mEq de H^+. El sistema tampón HCO_3^- se diferencia de otros sistemas tampón del organismo (p. ej., fosfato) en que se halla regulado tanto por los pulmones como por los riñones. Esto se aprecia mejor considerando la siguiente reacción:

● **Ecuación 36-1**

$$CO_2 + H_2O \underset{\text{Lento}}{\leftrightarrow} H_2CO_3 \underset{\text{Rápido}}{\leftrightarrow} H^+ + HCO_3^-$$

Como se indica, la primera reacción (hidratación/deshidratación de CO_2) es el paso limitante. Esta reacción, normalmente lenta, se acelera enormemente en presencia de anhidrasa carbónica*. La segunda reacción, la ionización de H_2CO_3 a H^+ y HCO_3^- es prácticamente instantánea.

La ecuación de Henderson-Hasselbalch (36-2) se utiliza para cuantificar cómo afectan al pH los cambios en el CO_2 y el HCO_3^-.

● **Ecuación 36-2**

$$pH = pK' + \log \frac{[HCO_3^-]}{\alpha P_{CO_2}}$$

o

● **Ecuación 36-3**

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0{,}03 P_{CO_2}}$$

En estas ecuaciones, la cantidad de CO_2 está determinada a partir de la presión parcial de CO_2 (PCO_2) y su solubilidad (α) en solución. Para el plasma a 37 °C, α tiene un valor de 0,03. También, pK´ es el logaritmo negativo de la constante de disociación total de la ecuación 36-1, y su valor es de 6,1 para el plasma a 37 °C. Por otro lado, la relación entre HCO_3^-, CO_2, y $[H^+]$ puede expresarse como sigue:

● **Ecuación 36-4**

$$[H^+] = 24 \times \frac{P_{CO_2}}{HCO_3^-}$$

El análisis de las ecuaciones 36-3 y 36-4 demuestra que el pH y la $[H^+]$ varían cuando la $[HCO_3^-]$ o la PCO_2 se alteran. Las alteraciones de equilibrio acidobásico derivadas de un cambio en la $[HCO_3^-]$ se denominan alteraciones acidobásico metabólicas. Estas alteraciones se consideran con mayor detalle en una sección posterior. Los riñones son los principales responsables de la regulación de la $[HCO_3^-]$ en el LEC, mientras que los pulmones controlan la PCO_2.

REVISIÓN DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

La dieta de las personas contiene muchos constituyentes que son ácidos o bases. Además, el metabolismo ce-

*La anhidrasa carbónica (CA) cataliza concretamente la reacción: $H_2O \rightarrow H^+ + OH^- + CO_2 \rightarrow HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2CO_3$.

http://booksmedicos.org

lular produce ácidos y bases. Por último, las bases son eliminadas cada día por las heces. Como se describirá más adelante, el efecto neto de estos procesos es la adición de ácido a los líquidos del organismo. Para que el equilibrio acidobásico se mantenga, el ácido debe ser excretado desde el cuerpo en una cantidad equivalente a su adición. Si la adición supera la excreción, el resultado es la **acidosis**. Por el contrario, si la excreción excede la adición, el resultado es la **alcalosis**.

Los principales constituyentes de la dieta son los hidratos de carbono y las grasas. Cuando la perfusión tisular es adecuada, el oxígeno está disponible en los tejidos y la insulina se halla presente en niveles normales, los hidratos de carbono y las grasas se metabolizan a CO_2 y H_2O. Normalmente, a diario, de 15 a 20 moles de CO_2 se generan mediante este proceso. Habitualmente, esta gran cantidad de CO_2 se elimina de manera eficaz del organismo por los pulmones. Por tanto, este CO_2 derivado del metabolismo no influye en el equilibrio acidobásico. El CO_2 habitualmente se denomina **ácido volátil**, ya que tiene la capacidad de generar H^+ después de la hidratación con H_2O (ecuación 36-1). El ácido que no deriva directamente de la hidratación del CO_2 suele denominarse **ácido no volátil** (p. ej., ácido láctico).

El metabolismo celular de otros constituyentes de la dieta también tiene impacto sobre el equilibrio acidobásico. Por ejemplo, la cisteína y la metionina, aminoácidos que contienen sulfuro, muestran ácido sulfúrico cuando se metabolizan, mientras que el ácido clorhídrico deriva del metabolismo de la lisina, arginina e histidina. Una parte de esta carga de ácido no volátil se compensa con la producción de HCO_3^- mediante el metabolismo de los aminoácidos aspártico y glutámico. Como promedio, el metabolismo de los aminoácidos de la dieta muestra una producción neta de ácido no volátil. El metabolismo de ciertos aniones orgánicos (p. ej., citrato) tiene como resultado la producción de HCO_3^-, el cual compensa en algún grado la producción de ácido no volátil. En conjunto, en los individuos que ingieren una dieta que contiene carne, la producción de ácido excede a la de HCO_3^-. Además de los ácidos y las bases derivados del metabolismo, los alimentos ingeridos contienen ácidos y bases. Por ejemplo, la presencia de fosfato ($H_2PO_4^-$) en los alimentos ingeridos incrementa la carga ácida de la dieta. Finalmente, durante la digestión, suele perderse por las heces algo de HCO_3^-. Esta pérdida es equivalente a la adición de ácido no volátil al organismo. Juntos, el aporte dietético, el metabolismo celular y la pérdida fecal de bicarbonato resulta en la adición aproximadamente de 0,7 a 1 mEq/kg de peso corporal de ácido no volátil al organismo cada día (de 50 a 100 mEq/día para la mayoría de los adultos).

Los ácidos no volátiles no circulan a través del cuerpo sino que son inmediatamente neutralizados por el HCO_3^- en el LEC.

● **Ecuación 36-5**

$$H_2SO_4 + 2NaHCO_3 \leftrightarrow Na_2SO_4 + 2CO_2 + 2H_2O$$

● **Ecuación 36-6**

$$HCl + NaHCO_3 \leftrightarrow NaCl + CO_2 + H_2O$$

Este proceso de neutralización cede las sales de Na^+ de los ácidos fuertes y extrae el HCO_3^- del LEC. Como se mencionó previamente, el LEC contiene aproximadamente 350 mEq de HCO_3^-. Si este HCO_3^- no se recuperara, la producción diaria de ácidos no volátiles (≈ 70 mEq/día) depleccionaría de HCO_3^- el LEC en 5 días. Para mantener el equilibrio acidobásico, los riñones deben recuperar el HCO_3^- que se pierde por la neutralización de los ácidos no volátiles.

APLICACIÓN CLÍNICA

Cuando los niveles de insulina son normales, los hidratos de carbono y los lípidos son completamente metabolizados a $CO_2 + H_2O$. Sin embargo, si los niveles de insulina son anormalmente bajos (p. ej., **diabetes mellitus**), el metabolismo de los hidratos de carbono conduce a la producción de varios cetoácidos orgánicos (p. ej., ácido β–hidroxibutírico).

En ausencia de unos niveles de O_2 adecuados (**hipoxia**), el metabolismo anaerobio por las células también conduce a la producción de ácidos orgánicos (p. ej., ácido láctico) más que a $CO_2 + H_2O$. Esto se produce con frecuencia en individuos sanos durante un ejercicio extenuante. Una perfusión tisular deficiente, como la que aparece con un gasto cardíaco reducido, puede conducir también a un metabolismo anaerobio por las células y, de este modo, a acidosis. En estas condiciones, los ácidos orgánicos se acumulan, y el pH de los líquidos orgánicos disminuye (acidosis). El tratamiento (p. ej., la administración de insulina en el caso de la diabetes) o la mejoría de la liberación de niveles adecuados de O_2 a los tejidos (p. ej., en el caso de perfusión tisular deficiente) resulta en el metabolismo de estos ácidos orgánicos a $CO_2 + H_2O$, que consume H^+ y, por tanto, ayuda a corregir la alteración acidobásica.

EXCRECIÓN NETA DE ÁCIDO POR LOS RIÑONES

Bajo condiciones normales los riñones excretan una cantidad de ácido igual a la producción de ácidos no volátiles y, así, recuperan el HCO_3^- que se pierde por neutralización. Además, los riñones deben prevenir la pérdida de bicarbonato por la orina. Esta última tarea es cuantitativamente más importante, ya que la carga de HCO_3^- filtrada es aproximadamente de 4.320 mEq/día (24 mEq/l × 180 ml/día = 4.320 mEq/día), en comparación con solamente 50 a 100 mEq/día necesarios para equilibrar la producción de ácido no volátil.

Tanto la reabsorción del HCO_3^- filtrado como la excreción de ácido se consiguen mediante la secreción de H^+ por las nefronas. Por tanto, en un solo día las nefronas deben segregar aproximadamente 4.390 mEq de H^+ en el líquido tubular. La mayoría del H^+ segregado sirve para reabsorber la carga filtrada de HCO_3^-. Solamente de 50 a 100 mEq de H^+, una cantidad equivalente a la producción de ácidos no volátiles, se excreta por la orina. Como resultado de esta excreción de ácido, la orina suele ser ácida.

Los riñones no pueden excretar una orina más ácida que un pH de 4 a 4,5. Incluso con un pH 4 solamente pueden excretarse 0,1 mEq/l de H^+. Por tanto, para excretar suficiente ácido, los riñones excretan H^+ con tampones urinarios como el fosfato (P_i)*. Otros constituyen-

*La reacción de titulación es $HPO_4^{-2} + H^+ \leftrightarrow H_2PO_4^-$. Esta reacción tiene un pK de 6,8 aproximadamente.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tes de la orina también pueden servir como tampones (p. ej., creatinina), aunque su papel es menos importante que la del P_i. En conjunto, los diferentes tampones urinarios se denominan **ácidos titulables**. Este término deriva del método mediante el cual se cuantifican estos tampones en el laboratorio. Clásicamente, se añade una base (OH^-) a la muestra de orina para titular su pH hasta la del plasma (esto es, 7,4). La cantidad de base añadida es igual a la cantidad de H^+ titulado por estos tampones urinarios, y se denomina ácido titulable.

La excreción de H^+ como ácido titulable es insuficiente para equilibrar la carga diaria de ácido no volátil. Un mecanismo adicional e importante por el cual los riñones contribuyen al mantenimiento del equilibrio acidobásico es a través de la síntesis y excreción de **amonio (NH_4^+)**. Los mecanismos implicados en este proceso se exponen con mayor detalle más adelante en este capítulo. Con respecto a la regulación renal del equilibrio acidobásico, cada NH_4^+ excretado en la orina tiene como resultado el retorno de un HCO_3^- a la circulación sistémica, la cual repone el HCO_3^- perdido durante la neutralización de los ácidos no volátiles. Así, la producción y la excreción de NH_4^+, como la excreción de ácido titulable, es equivalente a la excreción de ácido por los riñones.

En resumen, los riñones contribuyen a la homeostasia acidobásica mediante la reabsorción de la carga filtrada de HCO_3^- y la excreción de una cantidad de ácido equivalente a la cantidad de ácido no volátil producida cada día. Este proceso en conjunto se denomina **excreción de ácido neta (EAN)**, y puede ser cuantificada como sigue:

● **Ecuación 36-7**

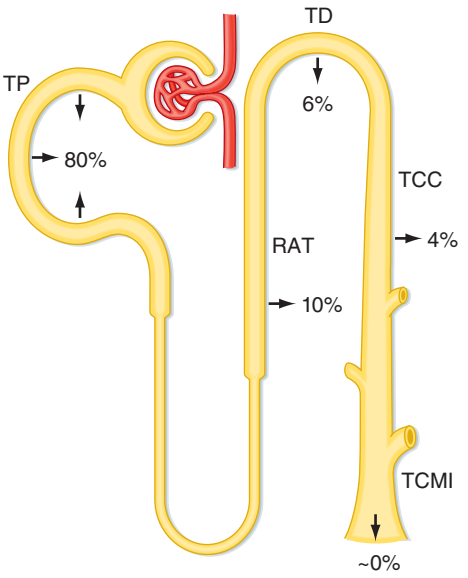
$$EAN = [(U_{NH_4^+} \times \dot{V}) + (U_{AT} \times \dot{V})] - (U_{HCO_3^-} \times \dot{V})$$

donde $(U_{NH4^+} \times \dot{V})$ y $(U_{AT} \times \dot{V})$ son las tasas de excreción (mEq/día) de NH_4^+ y acidez titulable (AT), y $(U_{HCO3^-} \times \dot{V})$ es la cantidad de HCO_3^- perdido en la orina (equivalente a añadir H^+ al organismo)*. De nuevo, el mantenimiento del equilibrio acidobásico significa que la excreción de ácido neta debe igualar a la producción de ácido no volátil. Bajo la mayoría de las circunstancias, muy poco HCO_3^- se excreta por la orina. Por tanto, la excreción de ácido neta refleja esencialmente el ácido titulable y la excreción de NH_4^+. Cuantitativamente, el ácido titulable representa aproximadamente un tercio, y el NH_4^+, dos tercios de la excreción de ácido neta.

Reabsorción neta de ácido a lo largo de la nefrona

Como se ha indicado mediante la ecuación 36-7, la excreción de ácido neta se maximiza cuando poco o ningún HCO_3^- se excreta por la orina. En realidad, bajo la mayoría de las circunstancias, muy poco HCO_3^- aparece en la orina. Dado que el HCO_3^- se filtra libremente en el glomérulo, aproximadamente 4.320 mEq/día se liberan a las nefronas y luego son reabsorbidos. La figura 36-1 resume la contribución de cada segmento de la nefrona a la reabsorción del HCO_3^- filtrado.

El túbulo proximal reabsorbe la mayor cantidad de la carga filtrada de HCO_3^-. La figura 36-2 resume los principales procesos de transporte implicados. La secreción de H^+ a través de la membrana apical de las células se produce tanto mediante un intercambiador Na^+-H^+ como por la H^+-ATPasa. El intercambiador Na^+-H^+ (NHE3) es la vía predominante para la secreción de H^+, y utiliza el gradiente luz-célula de la $[Na^+]$ para llevar a cabo este proceso (p. ej., secreción activa secundaria de H^+). En el interior de la célula, el H^+ y el HCO_3^- se producen en una reacción que es catalizada por la anhidrasa carbónica. El H^+ es segregado en el líquido tubular, mientras que el HCO_3^- sale de la célula a través de la membrana basolateral y vuelve a la sangre peritubular. La salida de HCO_3^- de la célula



● **Figura 36-1.** Reabsorción segmentaria de HCO_3^-. Se muestra la fracción de la carga filtrada de HCO_3^- reabsorbida en los diferentes segmentos de la nefrona. Habitualmente, toda la carga filtrada de HCO_3^- se reabsorbe, y poco o nada de HCO_3^- aparece en la orina. TCC: túbulo colector cortical; TD: túbulo distal; TCMI: túbulo colector de la médula interna; TP: túbulo proximal; RAT: rama ascendente gruesa.

A NIVEL CELULAR

Las anhidrasas carbónicas son enzimas que contienen zinc y catalizan la hidratación del CO_2 (v. ecuación 36-1). La isoforma AC-I se encuentra en los hematíes, y es crucial para la capacidad de estas células para transportar CO_2. Dos isoformas, AC-II y AC-IV, desempeñan importantes papeles en la acidificación de la orina. La isoforma AC-II está localizada en el citoplasma de muchas células a lo largo de la nefrona, incluyendo el túbulo proximal, la rama gruesa ascendente del asa de Henle, y las células intercaladas de los túbulos distal y colector. La isoforma AC-IV está unida a la membrana y se halla expuesta a los contenidos del líquido tubular. Se encuentra en la membrana apical tanto del túbulo proximal como en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, donde facilita la reabsorción de gran cantidad del HCO_3^- reabsorbido por estos segmentos. También se ha demostrado la presencia de AC-IV en la membrana basolateral del túbulo proximal y en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Se supone que su función en este lugar es facilitar de alguna manera la salida de HCO_3^- desde la célula.

*Esta ecuación ignora la pequeña cantidad de H^+ libre excretada en la orina. Como se indicó anteriormente, la orina con un pH de 4 solamente contiene 0,1 mEq/l de H^+.

http://booksmedicos.org

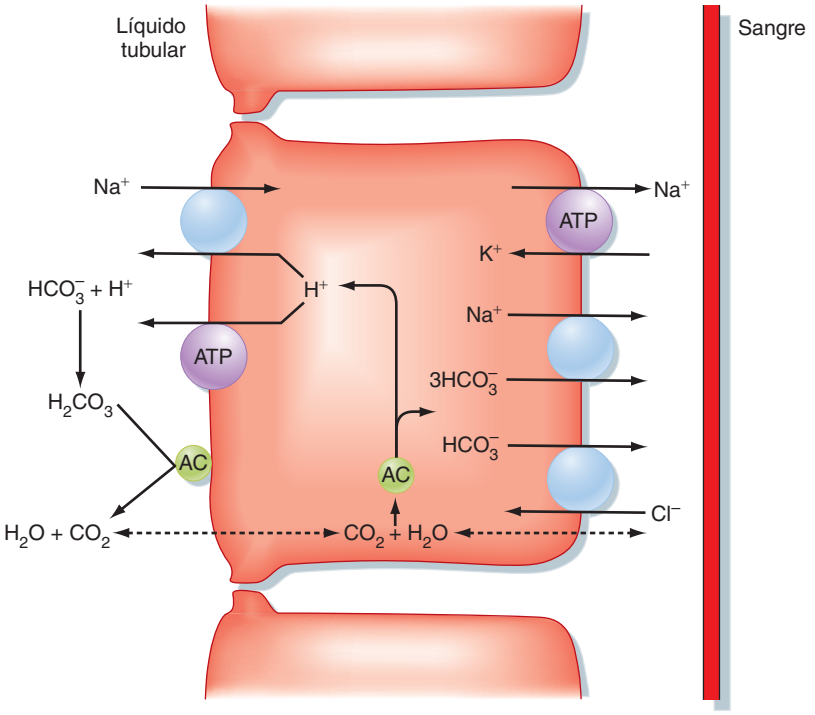


Figura 36-2. Mecanismo celular para la reabsorción por las células del túbulo proximal del HCO_3^- filtrado. Sólo se muestran los principales transportadores de H^+ y HCO_3^-. AC: anhidrasa carbónica.

pasado a través de la membrana basolateral está unida a otros iones. La mayoría del HCO_3^- sale mediante un cotransportador que acopla la salida de $1Na^+$ con $3HCO_3^-$ (cotransportador sodio bicarbonato: NBC1). Además, algo de HCO_3^- puede salir intercambiándose por Cl^- (vía intercambiadores Cl^--HCO_3^- independiente de Na^+ y/o dependiente de Na^+). Como se expresa en la figura 36-2, la anhidrasa carbónica también está presente en el borde en cepillo de las células del túbulo proximal. Esta enzima cataliza la deshidratación del H_2CO_3 en el líquido luminal y, por tanto, facilita la reabsorción de HCO_3^-.

El mecanismo celular para la reabsorción de HCO_3^- por la rama gruesa ascendente del asa de Henle es muy parecido al del túbulo proximal. El H^+ es segregado por un intercambiador Na^+-H^+ y la H^+-ATPasa. Como en el túbulo proximal, el intercambiador Na^+-H^+ es la vía predominante para la secreción de H^+. La salida de HCO_3^- desde la célula tubular implica al cotransportador $1Na^+$-$3HCO_3^-$ (aunque la isoforma es diferente de la del túbulo proximal) y al intercambiador Cl^--HCO_3^- (intercambiador de anión: AE-2). Un cotransportador K^+-HCO_3^- en la membrana basolateral también puede contribuir a la salida de HCO_3^- de la célula.

Los túbulos distal* y colector reabsorben la pequeña cantidad de HCO_3^- que escapa a la reabsorción del túbulo proximal y al asa de Henle. La figura 36-3 muestra el mecanismo celular del transporte H^+/HCO_3^- por las células intercaladas localizadas dentro de estos segmentos (v. capítulo 32).

Un tipo de células intercaladas segrega H^+ (reabsorbe HCO_3^-) y se denominan células A o intercaladas α. Dentro de estas células, el H^+ y el HCO_3^- se producen mediante la hidratación del CO_2; esta reacción está catalizada por la anhidrasa carbónica. El H^+ es segregado en el líquido tubular a través de dos mecanismos. El primero implica a una H^+-ATPasa de la membrana apical. El segundo acopla la secreción de H^+ con la reabsorción de K^+ mediante una H^+, K^+-ATPasa similar a la encontrada en el estómago. El HCO_3^- sale de la célula a través de la membrana basolateral, intercambiándose por Cl^- (mediante un intercambiador Cl^--HCO_3^-: AE-1) y penetra en la sangre del capilar peritubular. Otros transportadores de HCO_3^- se han localizado en esta célula. Sin embargo, su papel en la secreción de H^+ (reabsorción de HCO_3^-) no se ha definido completamente.

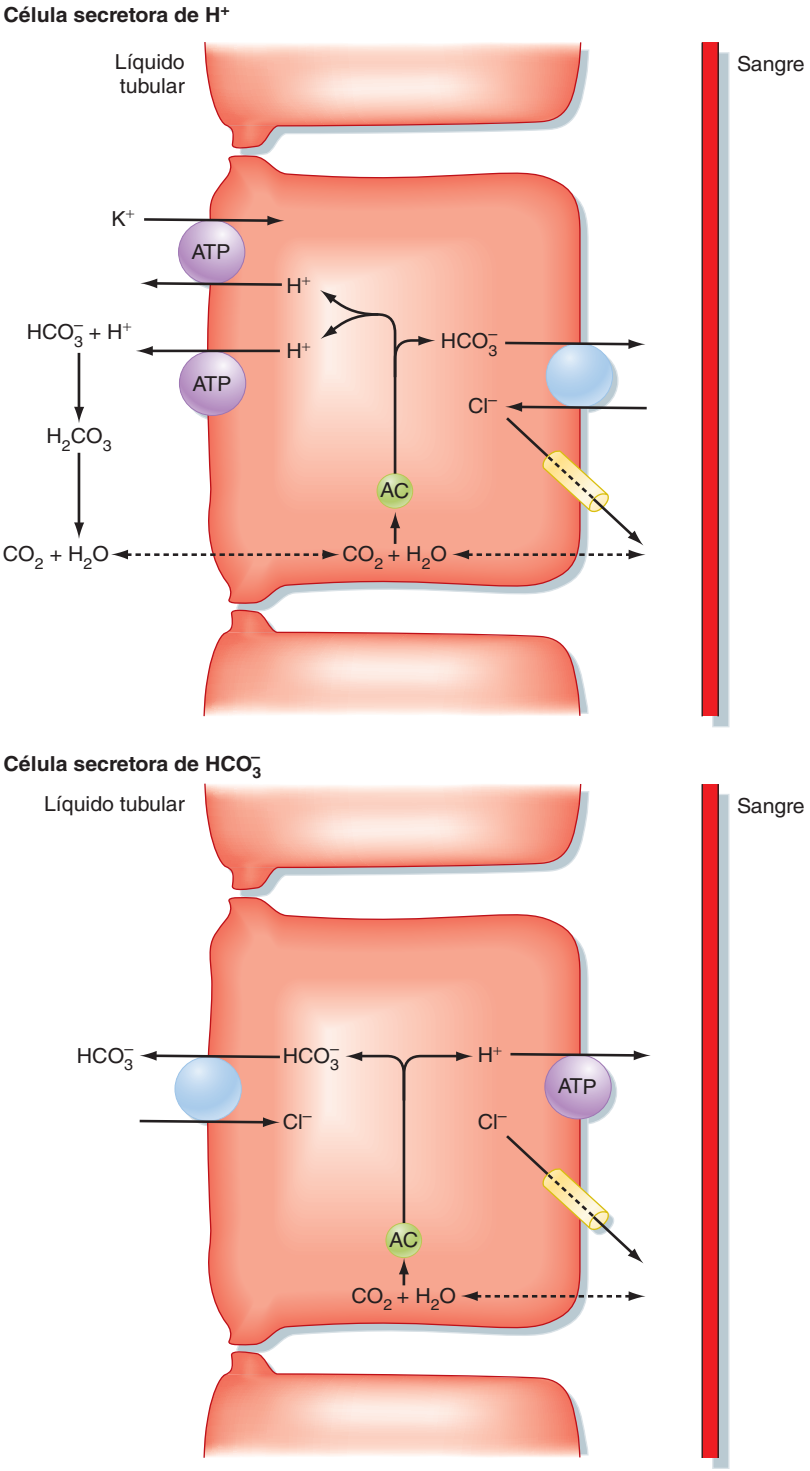
Una segunda población de células intercaladas segrega HCO_3^-, más bien que H^+, en el líquido tubular (denominadas también células B o células intercaladas β)**. En estas células, la H^+-ATPasa está localizada en la membrana basolateral, y el intercambiador Cl^--HCO_3^-, en la membrana apical (fig. 36-3). Sin embargo, el intercambiador Cl^--HCO_3^- de la membrana apical es diferente del que se encuentra en la membrana basolateral de las células intercaladas secretoras de H^+ y ha sido identificado como pendrina. Otros transportadores de HCO_3^- se han localizado en las células intercaladas secretoras de HCO_3^-, pero su papel preciso en la función de la célula no ha sido definido. La actividad de las células intercaladas secretoras de HCO_3^- está incrementada durante la alcalosis metabólica, cuando los riñones deben excretar el exceso de HCO_3^-. Sin embargo, en la mayoría de condiciones (p. ej., ingestión de una dieta con contenido de carne), la secreción de H^+ predomina en estos segmentos.

La membrana apical de las células del túbulo colector no es muy permeable al H^+, y, por tanto, el pH del líquido tubular puede llegar a ser bastante ácido. En realidad, la mayoría del líquido tubular ácido a lo largo de la nefrona

*Aquí y en el resto del capítulo nos centramos en la función de las células intercaladas. La primera parte del túbulo distal, que no contiene células intercaladas, también reabsorbe HCO_3^-. El mecanismo celular es similar al descrito para la rama gruesa ascendente del asa de Henle, aunque las isoformas de los transportadores pueden ser diferentes.

**Un tercer grupo de células intercaladas muestra rasgos tanto de célula intercaladas secretoras de H^+ como de HCO_3^-. La función concreta de este tercer tipo de células no se conoce completamente.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 36-3.** Mecanismos celulares para la reabsorción y secreción de HCO_3^- por las células intercaladas del túbulo colector. Sólo se muestran los principales transportadores de H^+ y HCO_3^-. AC: anhidrasa carbónica.

(pH de 4 a 4,5) se produce aquí. En comparación, la permeabilidad del túbulo proximal al H^+ y al HCO_3^- es mucho más elevada, y el pH del líquido tubular desciende sólo hasta 6,5 en este segmento. Como se explicará más adelante, la habilidad del túbulo colector para reducir el pH del líquido tubular es crucial para la excreción de los ácidos titulables urinarios y el NH_4^+.

Regulación de la secreción de H^+

Cierto número de factores regulan la secreción de H^+ y, por tanto, la reabsorción de HCO_3^- por las células de la nefrona (tabla 36-1). Desde un punto de vista fisiológico, el factor principal que regula la secreción de H^+ por la nefrona es un cambio en el equilibrio acidobásico sistémico. Así, la acidosis estimula la secreción de H^+, mientras que la secreción de H^+ se reduce durante la alcalosis. La respuesta de los riñones a los cambios en el equilibrio acidobásico incluye tanto cambios inmediatos en la actividad o en el número de transportadores de la membrana (o ambos) como cambios a largo plazo en la síntesis de transportadores. Por ejemplo, con la acidosis metabólica, ya sea producida por un descenso en la $[HCO_3^-]$ o

http://booksmedicos.org

● Tabla 36-1.
Factores reguladores de la secreción de H^+ (reabsorción de HCO_3^-) por la nefrona

Factor	Principal lugar de la acción
Secreción incrementada de H^+	
Primario	
Descenso de la [HCO_3^-] del LEC (↓pH)	Toda la nefrona
Incremento de la P_{CO_2} arterial	Toda la nefrona
Cortisol	Túbulo proximal*
Endotelina	Túbulo proximal*
Secundario	
Incremento de la carga filtrada de HCO_3^-	Túbulo proximal
Contracción de volumen del LEC	Túbulo proximal
Angiotensina-II	Túbulos proximal y distal
Aldosterona	Túbulos distal y colector
Hipopotasemia	Túbulo proximal
PTH (crónica)	Rama gruesa ascendente; túbulo distal
Secreción aumentada de H^+	
Primario	
Aumento de la [HCO_3^-] del LEC (↑pH)	Toda la nefrona
Disminución de la P_{CO_2} arterial	Toda la nefrona
Secundario	
Descenso de la carga filtrada de HCO_3^-	Túbulo proximal
Expansión del volumen del LEC	Túbulo proximal
Hipoaldosteronismo	Túbulos distal y colector
Hiperpotasemia	Túbulo proximal
PTH (aguda)	Túbulo proximal

*El efecto sobre el túbulo proximal está establecido. Puede regular también la secreción de H^+ en otros segmentos de la nefrona.

por un incremento en la presión parcial de dióxido de carbono (P_{CO_2}), el pH de las células de la nefrona disminuye. Esto estimula la secreción de H^+ por mecanismos múltiples, dependiendo del segmento concreto de la nefrona. Primero, el descenso del pH intracelular crea un gradiente de [H^+] entre la célula y el líquido tubular más favorable y, por tanto, hará energéticamente más favorable la secreción de H^+ a través de la membrana apical. Segundo, el descenso del pH puede conducir a cambios alostéricos en el transporte de proteínas, alterando con ello sus cinéticas Esto ha sido demostrado para el intercambiador Na^+-H^+ (NHE3) en el túbulo proximal. Finalmente, los transportadores pueden trasladarse hasta la membrana desde vesículas intracelulares. Este mecanismo se produce tanto en las células intercaladas del túbulo colector, donde la acidosis estimula la inserción exocitótica de la H^+-ATPasa en la membrana apical, y en el túbulo proximal, donde tiene lugar la inserción del antiporter Na^+-H^+ y la H^+-ATPasa en la membrana apical. Con la acidosis crónica, la abundancia de transportadores aumenta, bien por un incremento de la transcripción de los genes del transportador apropiado o por una translocación aumentada del ARNm del transportador. Los ejemplos incluyen el intercambiador Na^+-H^+ y el cotransportador $1Na^+$-$3HCO_3^-$ del túbulo proximal y H^+-ATPasa de la célula intercalada.

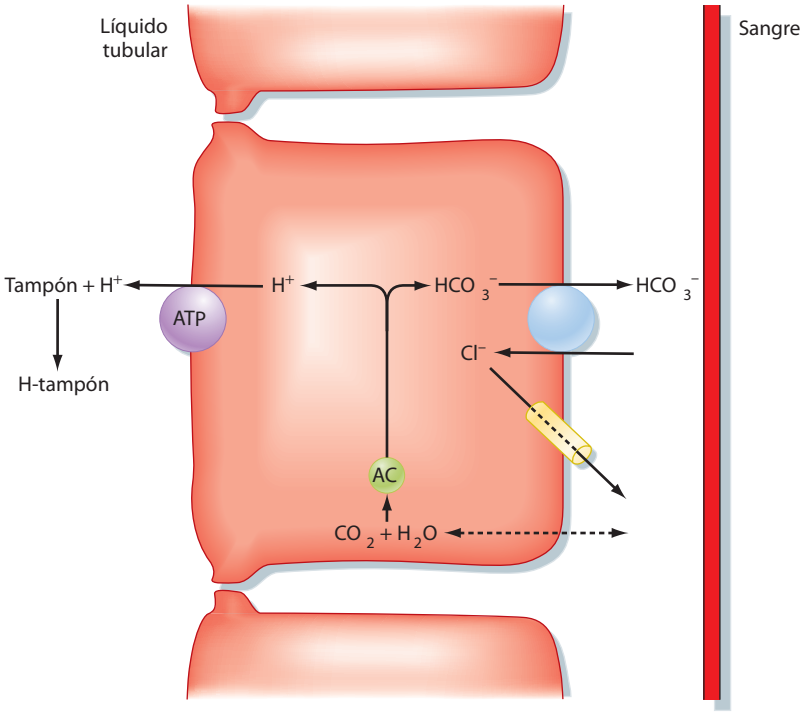
Aunque algunos de los efectos descritos pueden atribuirse directamente al descenso del pH intracelular, la mayoría de estos cambios en el transporte celular de H^+ están mediados por hormonas u otros factores. Dos mediadores importantes de la respuesta renal a la acidosis son la endotelina y el cortisol. La **endotelina-1 (ET-1)** es producida por las células endoteliales y las células del túbulo proximal, y de esta manera ejercen sus efectos a través de mecanismos autocrinos y paracrinos. Con la acidosis, la secreción de ET-1 aumenta. En el túbulo proximal, la ET-1 aumenta la fosforilación y posterior inserción del cotransportador $1Na^+$-$3HCO_3^-$ en la membrana basolateral. La ET-1 también puede mediar la respuesta a la acidosis en otros segmentos de la nefrona. La acidosis también estimula la secreción de **cortisol** en la corteza suprarrenal. El cortisol, a su vez, actúa en los riñones incrementando la transcripción de los genes del intercambiador Na^+-H^+ y del cotransportador $1Na^+$-$3HCO_3^-$ en el túbulo proximal, así como la translocación del ARNm de estos transportadores.

La alcalosis, causada por un incremento de la [HCO_3^-] en el LEC o un descenso de la P_{CO_2}, inhibe la secreción de H^+ debido a un incremento del pH intracelular de las células de la nefrona. Sin embargo, estos factores no están relacionados directamente con el mantenimiento del equilibrio acidobásico. Dado que la secreción de H^+ en el túbulo proximal y en la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle está ligada a la reabsorción de Na^+ (mediante el intercambiador Na^+-H^+), los factores que alteran la reabsorción de Na^+ secundariamente afectan a la reabsorción de H^+. Por ejemplo, el proceso de equilibrio glomerulotubular asegura que la tasa de reabsorción del túbulo proximal esté unida a la tasa de filtración glomerular (GFR) (v. capítulo 33). Así, cuando se incrementa la GFR, aumenta la carga filtrada en el túbulo proximal, y se reabsorbe más líquido (incluyendo HCO_3^-). Inversamente, un descenso de la carga filtrada provoca un descenso de la reabsorción del líquido y, por tanto, del HCO_3^-.

Las alteraciones del equilibrio del Na^+, a través de cambios en el volumen del LEC, también tienen un impacto en la secreción de H^+. Con la contracción de volumen (equilibrio negativo de Na^+), la secreción de H^+ aumenta. Esto tiene lugar a través de varios mecanismos. Uno de los mecanismos implica al sistema renina-angiotensina-aldosterona, el cual se activa por la contracción de volumen y conduce a un aumento de la reabsorción de Na^+ por la nefrona (v. capítulo 34). La angiotensina-II actúa en el túbulo proximal estimulando el intercambiador Na^+-H^+ en la membrana apical, así como el cotransportador $1Na^+$-$3HCO_3^-$ en la membrana basolateral. Este efecto estimulador incluye un aumento de la actividad de los transportadores y su inserción exocitótica en la membrana. En un grado menor, la angiotensina-II estimula la secreción de H^+ en la primera porción del túbulo distal, un proceso mediado también por el intercambiador Na^+-H^+. La principal acción de la aldosterona sobre los túbulos distal y colector es estimular la reabsorción de Na^+ por las células principales (v. capítulo 33). Sin embargo, también estimula la secreción de H^+ en las células intercaladas de estos segmentos. Este efecto es tanto directo como indirecto. Mediante el estímulo de la reabsorción de Na^+ por parte de las células principales, la aldosterona hiperpolariza el voltaje transepitelial (p. ej., la luz tubular se hace más electronegativa). Este cambio en el voltaje transepitelial facilita entonces la secreción de H^+ por las células intercaladas. Además de este efecto indirecto, la aldosterona actúa directamente sobre las células intercaladas estimulando la secreción de H^+. El mecanismo o los mecanismos precisos de este efecto estimulador no se conocen completamente.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org



● **Figura 36-4.** Esquema general de la secreción de H^+ con tampones urinarios sin HCO_3^- (ácido titulable). El principal tampón es el fosfato (HPO_4^{-2}). Se muestra una célula intercalada secretora de H^+. Para simplificar, solamente se representa la H^+-ATPasa. La secreción de H^+ mediante la H^+-K^+-ATPasa también titula los tampones de la luz. AC: anhidrasa carbónica.

Otro mecanismo por el que la contracción del volumen del LEC aumenta la secreción de H^+ (reabsorción de HCO_3^-) es mediante cambios en las fuerzas de Starling de los capilares peritubulares. Como se ha descrito en los capítulos 33 y 34, la contracción del volumen del LEC altera las fuerzas de Starling de los capilares peritubulares de tal manera que aumenta la reabsorción total del túbulo proximal. Con este incremento de la reabsorción, se reabsorbe más carga filtrada de HCO_3^-.

Con la expansión de volumen (equilibrio positivo de Na^+), se reduce la secreción de H^+ debido a los bajos niveles de angiotensina-II y aldosterona, así como a las alteraciones de las fuerzas de Starling peritubulares que reducen la reabsorción total en el túbulo proximal.

La hormona paratiroidea (PTH) tiene un efecto tanto estimulador como inhibidor sobre la secreción renal de H^+. De forma aguda, la PTH inhibe la secreción de H^+ en el túbulo proximal mediante la inhibición de la actividad del intercambiador Na^+-H^+ y también causando la endocitosis del intercambiador desde la membrana apical. A largo plazo, la PTH estimula la secreción renal de ácido actuando sobre la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle y el túbulo distal. Dado que la secreción de PTH aumenta durante la acidosis, este efecto estimulador de larga duración sobre la excreción renal de ácido es un componente de la respuesta renal a la acidosis. El efecto estimulador de la PTH sobre la excreción de ácido se debe, en parte, a la liberación de grandes cantidades de P_i a lugares más distales de la nefrona, donde luego se titula y se excreta como ácido titulable*.

Finalmente, el equilibrio del K^+ afecta a la secreción de H^+ por el túbulo proximal. La hipopotasemia estimula la secreción de H^+, y la hiperpotasemia la inhibe. Se cree que los cambios inducidos por el K^+ en el pH intracelular son responsables, por lo menos en parte, de este efecto, con la hipopotasemia que acidifica las células y la hiperpotasemia que las alcaliniza. La hipopotasemia también estimula la secreción de H^+ por el túbulo colector. Esto se produce como resultado de un incremento de la expresión de la H^+-K^+-ATPasa en las células intercaladas.

Formación de nuevo HCO_3^-

Como se expuso previamente, la reabsorción de la carga filtrada de HCO_3^- es importante para maximizar la excreción neta de ácido. Sin embargo, la reabsorción de HCO_3^- por ella misma no recupera la pérdida de bicarbonato durante la neutralización de los ácidos no volátiles producidos durante el metabolismo. Para mantener el equilibrio acidobásico, los riñones deben reemplazar este HCO_3^- perdido con nuevo HCO_3^-. La generación de nuevo HCO_3^- se alcanza mediante la excreción de ácido titulable a través de la síntesis y excreción de NH_4^+.

La producción de nuevo HCO_3^- como resultado de la excreción de ácido titulable se representa en la figura 36-4. Debido a la reabsorción de HCO_3^- por el túbulo proximal y el asa de Henle, el líquido que alcanza los túbulos distal y colector suele contener poco HCO_3^-. Así, cuando se segrega H^+, se combina con tampones no-HCO_3^- (principalmente con P_i) y se excreta como ácido titulable. Dado que el H^+ se produjo dentro de la célula a partir de la hidratación del CO_2, también se produce HCO_3^-. Este HCO_3^- se devuelve al LEC como HCO_3^- nuevo. Como se apuntó, la excreción de P_i aumenta con la acidosis. Sin embargo, incluso con el aumento del P_i disponible para la formación de ácido titulable, esta respuesta es insuficiente para generar la cantidad requerida de HCO_3^- nuevo. El resto de la generación de nuevo HCO_3^- se consigue como resultado de la producción y excreción de NH_4^+.

El NH_4^+ lo producen los riñones, y su síntesis y posterior excreción añade HCO_3^- al LEC. Es importante desta-

*Como se describió en el capítulo 35, una de las acciones importantes de la PTH es la inhibición de la reabsorción de P_i por el túbulo proximal. Así, más P_i es liberado a los segmentos más distales de la nefrona, donde está disponible para la titulación y la excreción como ácido titulable.

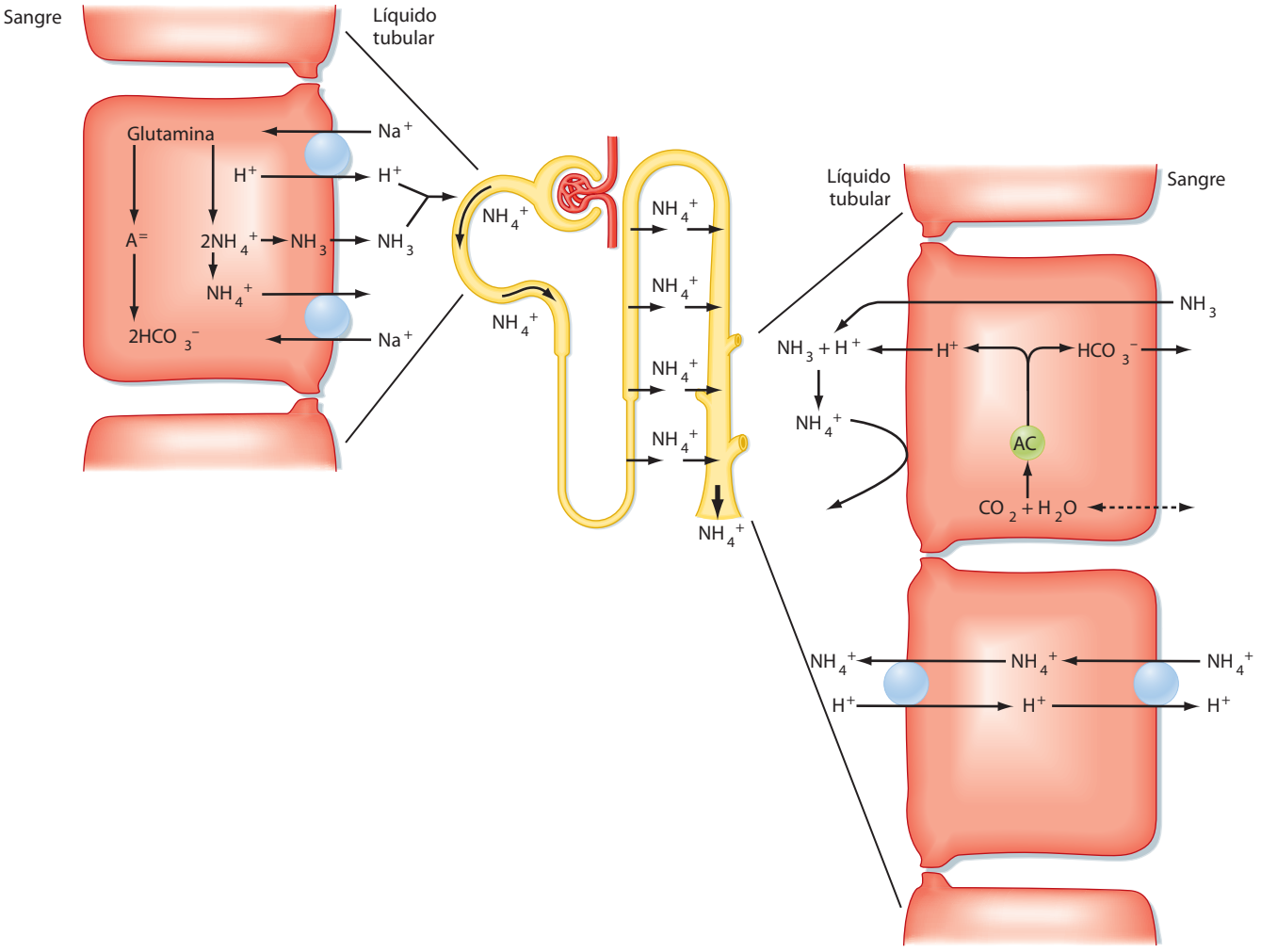
http://booksmedicos.org

car que este proceso está regulado como respuesta a los requerimientos acidobásicos del cuerpo.

El NH_4^+ lo producen los riñones a través del metabolismo de la **glutamina**. Básicamente, los riñones metabolizan glutamina, excretan NH_4^+ y añaden HCO_3^- al cuerpo. Sin embargo, la formación de nuevo HCO_3^- a través de este proceso depende de la capacidad de los riñones para excretar NH_4^+ por la orina. Si el NH_4^+ no es excretado por la orina sino que, por el contrario, penetra en la circulación sistémica, es convertido en urea por el hígado. Este proceso de conversión genera H^+, el cual es entonces tamponado por HCO_3^-. Por tanto, la producción de urea desde el NH_4^+ generado renalmente consume HCO_3^- e impide la formación de HCO_3^- a través de la síntesis y excreción de NH_4^+ por los riñones.

El proceso por el cual los riñones excretan NH_4^+ es complejo. La figura 36-5 ilustra los hechos esenciales de este proceso. El NH_4^+ es producido desde la glutamina en las células del túbulo proximal, un proceso denominado **amoniogénesis**. Cada molécula de glutamina produce dos moléculas de NH_4^+ y el anión divalente 2-oxoglutarato^{-2}. El metabolismo de este anión finalmente produce dos moléculas de HCO_3^-. El HCO_3^- sale de la célula a través de la membrana basolateral y penetra en la sangre peritubular como nuevo HCO_3^-. El NH_4^+ sale de la célula a través de la membrana apical y entra en el líquido tubular. El mecanismo principal para la secreción de NH_4^+ hacia la luz tubular implica al intercambiador Na^+-H^+, con el NH_4^+ sustituyendo al H^+. Además, el NH_3 puede difundir fuera de la célula a través de la membrana hacia el líquido tubular, donde gana un protón convirtiéndose en NH_4^+.

Una proporción significativa del NH_4^+ segregado por el túbulo proximal es reabsorbido por el asa de Henle. La rama gruesa ascendente es el lugar principal de esta reabsorción de NH_4^+, con el NH_4^+ sustituyéndose por K^+ en el cotransportador $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$. Además, el voltaje transepitelial luminal positivo en este segmento dirige la reabsorción paracelular de NH_4^+.



● **Figura 36-5.** Producción, transporte y excreción de NH_4^+ por la nefrona. La glutamina se metaboliza a NH_4^+ y HCO_3^- en el túbulo proximal. El NH_4^+ es secretado en la luz, y el HCO_3^- penetra en la sangre. El NH_4^+ secretado se reabsorbe en la rama gruesa ascendente del asa de Henle y se acumula en el intersticio medular. El NH_4^+ es secretado por el túbulo colector mediante difusión no iónica y difusión por atrapamiento, así como por intercambiadores de NH_4^+. Ambos procesos secretores requieren la secreción de H^+ por el túbulo colector. Por cada molécula de NH_4^+ excretada en la orina, una molécula de «nuevo» HCO_3^- es añadida al LEC. AC: anhidrasa carbónica.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El NH_4^+ reabsorbido por la rama gruesa ascendente del asa de Henle se acumula en el intersticio medular. Luego, desde allí, es secretado hacia el líquido tubular por el túbulo colector. Se han identificado dos mecanismos para la secreción tubular de NH_4^+ por el túbulo colector. El primero es **la difusión no iónica** y **la difusión por atrapamiento**. Mediante este mecanismo, el NH_3 difunde desde el intersticio medular hacia la luz del túbulo colector. Como se describió previamente, la secreción de H^+ por las células intercaladas del túbulo colector acidifica el líquido luminal (puede alcanzarse un pH del líquido luminal tan bajo como de 4 a 4,5). Por consiguiente, el NH_3 que se difunde desde el intersticio medular hacia la luz del túbulo colector (difusión no iónica) gana un protón convirtiéndose en NH_4^+ por el líquido tubular ácido. Dado que el túbulo colector es menos permeable al NH_4^+ que al NH_3, el NH_4^+ es atrapado en la luz tubular (difusión por atrapamiento) y eliminado del organismo por la orina. El segundo mecanismo implica los intercambiadores NH_4^+-H^+ localizados en la membranas basolateral y apical de las células del túbulo colector (v. fig. 36-5). Puesto que la acidificación del líquido tubular conduce tanto a la difusión no iónica y la difusión por atropamiento como a la secreción de NH_4^+ a través de la membrana apical por el intercambiador NH_4^+-H^+, el papel relativo de cada mecanismo para la secreción total de NH_4^+ se desconoce.

La secreción de H^+ por el túbulo colector es crucial para la excreción de NH_4^+. Si se inhibe la secreción de H^+ por el túbulo colector, el NH_4^+ reabsorbido por la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle no se excretará en la orina. En lugar de ello, retornará a la circulación sistémica, donde, como se describió previamente, se convertirá en urea en el hígado y se consumirá HCO_3^- en el proceso. Por tanto, se produce nuevo HCO_3^- durante el metabolismo de la glutamina por las células del túbulo proximal. Sin embargo, el proceso total no se completa hasta que el NH_4^+ es excretado (esto es, hasta que se evita la producción de urea desde el NH_4^+). De esta manera, la excreción de NH_4^+ por la orina puede utilizarse como un «marcador» del metabolismo de la glutamina en el túbulo proximal. El resultado neto es que un nuevo HCO_3^- retorna a la circulación sistémica por cada NH_4^+ excretado por la orina.

Un hecho importante del sistema NH_4^+ renal es que puede ser regulado por el equilibrio acidobásico sistémico. Una alteración del pH del LEC, por afectar al pH del LIC, cambia el metabolismo de la glutamina en las células del túbulo proximal. Además, como ya se apuntó, los niveles de cortisol se incrementan durante la acidosis, y el cortisol estimula la amoniogénesis (esto es, la producción de NH_4^+ desde la glutamina). Durante la acidosis sistémica, se estimulan las enzimas de las células del túbulo proximal que son responsables del metabolismo de la glutamina. Esto supone la síntesis de nueva enzima, y requiere varios días para una completa adaptación. Con el aumento de los niveles de estas enzimas, se incrementa la producción de NH_4^+, permitiendo de este modo un aumento de la producción de nuevo HCO_3^-. Inversamente, el metabolismo de la glutamina se reduce con la alcalosis.

La acidosis también incrementa la cantidad de RhCG en el segmento medular del túbulo colector. Por tanto, aumenta la capacidad para segregar NH_4^+.

Otros factores también incrementan la amoniogénesis. Tanto la angiotensina-II como la PTH estimulan la amoniogénesis, mientras que ésta se inhibe por las prostaglandinas. Dado que los niveles de PTH aumentan con la acidosis, puede desempeñar un papel en mediar la respuesta renal, la cual, como se ha comentado, incluye una producción y excreción incrementadas de NH_4^+. Finalmente, la $[K^+]$ del LEC también altera la producción de NH_4^+. Cuando existe hiperpotasemia, la producción de NH_4^+ se inhibe, mientras que la hipopotasemia estimula la producción de NH_4^+. El mecanismo por el cual la $[K^+]$ del plasma altera la producción de NH_4^+ no se conoce completamente. Las alteraciones de la $[K^+]$ del plasma pueden cambiar el pH intracelular de las células del túbulo proximal, y el cambio del pH intracelular puede luego controlar el metabolismo de la glutamina. Mediante este mecanismo, la hiperpotasemia elevaría el pH intracelular y, por tanto, inhibiría el metabolismo de la glutamina. Lo contrario ocurriría durante la hipopotasemia.

A NIVEL CELULAR

Los transportadores de NH_4^+ (RhBG y RhCG) se denominan glucoproteínas rhesus por su homología con las proteínas rhesus que se encuentran en la superficie de los hematíes y que son responsables de las enfermedades hemolíticas y de las reacciones por transfusiones sanguíneas. Estos transportadores han sido localizados en la última parte de los túbulos distal y colector. El RhBG está localizado en la membrana basolateral, mientras que el RhCG se halla en la membrana apical (en algunas especies, el RhCG se encuentra también en la membrana basolateral). Ambos transportadores parecen funcionar como intercambiadores NH_4^+-H^+.

APLICACIÓN CLÍNICA

La valoración de la excreción de NH_4^+ por los riñones se realiza de manera indirecta, ya que el análisis del NH_4^+ de la orina no está disponible de forma habitual. Considérese, por ejemplo, la situación de acidosis metabólica. En la acidosis metabólica, la respuesta renal apropiada es incrementar la excreción neta de ácido. Por tanto, poco o nada de HCO_3^- aparecerá en la orina, ésta será ácida, y la excreción de NH_4^+ se incrementará. Para analizar esta situación, y especialmente la cantidad de NH_4^+ excretado, «la carga neta de la orina» o «anión *gap* urinario» puede calcularse cuantificando las concentraciones de Na^+, K^+ y Cl^-.

$$\text{Anión } gap \text{ urinario} = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$$

El concepto de anión *gap* urinario durante la acidosis metabólica asume que los principales cationes de la orina son el Na^+, el K^+ y el NH_4^+ y que el anión principal es el Cl^- (con un pH de orina < 6,5, prácticamente nada de HCO_3^- está presente). Como resultado, el anión *gap* de la orina ofrece un valor negativo cuando están siendo excretadas cantidades adecuadas de NH_4^+. En realidad, la ausencia de un anión *gap* urinario o la existencia de un valor positivo indican un defecto renal en la producción y excreción de NH_4^+.

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

La **acidosis tubular renal (ATR)** refiere situaciones en las que la excreción neta de ácido por los riñones está empeorada. En estas circunstancias, los riñones son incapaces de excretar una suficiente cantidad neta de ácido para equilibrar la producción de ácido no volátil, y provoca acidosis. La ATR puede estar causada por un defecto de la secreción de H^+ en el túbulo proximal (**ATR proximal**) o en el túbulo distal (**ATR distal**) o por una producción y excreción inadecuadas de NH_4^+.

La ATR proximal puede estar causada por diversas enfermedades hereditarias o adquiridas (p. ej., **cistinosis**, **síndrome de Fanconi**, administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica). En la mayoría de los casos, la ATR proximal es adquirida y refleja una disfunción tubular generalizada, más que un defecto selectivo de uno de los transportadores acidobásico del túbulo proximal. Sin embargo, se han identificado formas autosómicas recesivas y dominantes de ATR proximal. Una forma autosómica recesiva de ATR proximal resulta de un defecto en el cotransportador $1Na^+$-$3HCO_3^-$ (NBC1). Dado que este transportador se expresa también en el ojo, estos pacientes también presentan alteraciones oculares. Otra forma autosómica recesiva de ATR se observa en individuos con ausencia de anhidrasa carbónica (AC-II). Dado que la AC-II se requiere para la acidificación distal, este defecto incluye también un componente de ATR distal. Finalmente, se ha identificado una forma autosómica dominante de ATR proximal. Sin embargo, el transportador implicado no ha sido identificado. Independientemente de la causa, si la secreción de H^+ por las células del túbulo proximal está empeorada, la reabsorción de la carga filtrada de HCO_3^- disminuye. Por consiguiente, el HCO_3^- se pierde por la orina, la $[HCO_3^-]$ plasmática desciende, y se establece la acidosis.

La ATR distal se observa también en diversas enfermedades hereditarias y adquiridas (p. ej., **riñón en esponja**, ciertos fármacos, como la **anfotericina B**, y circunstancias secundarias a la obstrucción urinaria). Al igual que las formas heredadas de ATR proximal, las formas heredadas de ATR son infrecuentes. Se han identificado tanto formas autosómicas dominantes como recesivas de ATR distal. Una forma autosómica dominante resulta de mutaciones en el gen codificante del intercambiador Cl^--HCO_3^- (AE-1) en la membrana basolateral de las células intercaladas secretoras de ácido. Las formas autosómicas recesivas están causadas por mutaciones en varias subunidades de la H^+-ATPasa. En algunos pacientes con síndrome de Sjögren, una enfermedad autoinmunitaria, se desarrolla ATR distal como resultado de anticuerpos dirigidos contra la H^+-ATPasa. Por último, la secreción de H^+ por los túbulos distal y colector puede ser normal, pero la permeabilidad de las células al H^+ está aumentada. Esto ocurre con el fármaco antifúngico anfotericina B, cuya administración también conduce al desarrollo de ATR distal. Independientemente de la causa de ATR distal, la capacidad para acidificar el líquido tubular en los túbulos distal y colector está empeorada. En consecuencia, la excreción de ácido titulable y NH_4^+ está reducida. Esto, a su vez, disminuye la excreción neta de ácido, con el consiguiente desarrollo de acidosis.

El fallo para producir y excretar suficientes cantidades de NH_4^+ también reduce la capacidad de excreción neta de ácido por los riñones. Esta situación tiene lugar como resultado de una disfunción generalizada de los túbulos distal y colector, con una secreción empeorada de H^+, NH_4^+ y K^+. La disfunción generalizada de la nefrona distal se observa en individuos con mutaciones en el canal epitelial del Na^+ (ENaC), la cual se hereda con un patrón autosómico recesivo. Una forma autosómica dominante también se observa con mutaciones en el receptor de los mineralocorticoides. Con frecuencia, la producción y excreción de NH_4^+ se encuentran empeoradas en pacientes con hipoaldosteronismo hiporreninémico. Estos pacientes clásicamente tienen grados moderados de insuficiencia renal, con niveles reducidos de renina y, por tanto, de aldosterona. Como resultado, la función de los túbulos distal y colector está dañada. Finalmente, algunos fármacos pueden provocar disfunción de los túbulos distal y colector, incluyendo fármacos que bloquean el canal del Na^+ (p. ej., la amilorida), bloquean la producción o la acción de la angiotensina-II (inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina) o bloquean la acción de la aldosterona (p. ej., la espironolactona). Independientemente de la causa, un empeoramiento de la función de los túbulos distal y colector provoca el desarrollo de hiperpotasemia, la cual a su vez empeora la amoniogénesis por el túbulo proximal. La secreción de H^+ por los túbulos distal y colector y, por tanto, la secreción de NH_4^+, también se ven afectadas por estos fármacos. De este modo, la secreción neta de ácido es menor que la producción neta de ácido, y se desarrolla acidosis metabólica.

Si la acidosis resultante de cualquiera de estas formas de ATR es importante, los individuos deben ingerir bases (p. ej., una solución de bicarbonato o de citrato sódico*) para mantener el equilibrio acidobásico. De esta manera, la pérdida de HCO_3^- todos los días para tamponar el ácido no volátil se recupera mediante el HCO_3^- extra ingerido en la dieta.

*Uno de los derivados del metabolismo del citrato es HCO_3^-. La ingesta de bebidas que contienen citrato suele resultar más apetecible para los pacientes que el bicarbonato.

RESPUESTA A LAS ALTERACIONES ACIDOBÁSICAS

El pH del LEC se mantiene dentro de un intervalo muy estrecho (entre 7,35 y 7,45)*. El examen de la ecuación 36-3 muestra que el pH del LEC varía cuando la $[HCO_3^-]$ o la P_{CO_2} está alterada. Como ya se ha comentado, las alteraciones del equilibrio acidobásico que resultan de un cambio en la $[HCO_3^-]$ del LEC se denominan **alteraciones acidobásicas metabólicas**, mientras que las que derivan de un cambio en la P_{CO_2} se conocen como **alteraciones acidobásicas respiratorias**. Los riñones son los principales responsables de la regulación de la $[HCO_3^-]$, mientras que los pulmones regulan la P_{CO_2}.

Cuando se desarrolla una alteración del equilibrio acidobásico, el organismo utiliza una serie de mecanismos

* Para simplificar la presentación en este capítulo, el valor de 7,40 para el pH del líquido corporal se utiliza como normal, aunque el intervalo normal es de 7,35 a 7,4. Igualmente, el intervalo normal para la P_{CO_2} es de 35 a 45 mmHg. Sin embargo, una P_{CO_2} de 40 mmHg se utiliza aquí como valor normal. Por último, un valor de 24 mEq/l se considera normal para la $[HCO_3^-]$ del LEC, aunque su intervalo normal es de 22 a 28 mEq/l.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para defenderse del cambio del pH del LEC. Estos mecanismos de defensa no corrigen la alteración acidobásica sino que, simplemente, minimizan el cambio en el pH ocasionado por la alteración. La restauración del pH sanguíneo a su valor normal requiere la corrección del proceso o procesos subyacentes que produjeron la alteración acidobásica. El organismo cuenta con tres mecanismos generales para compensar o defenderse contra los cambios del pH del líquido corporal producidos por las alteraciones acidobásicas: *a)* tamponamiento intracelular y extracelular; *b)* ajustes en la P_{CO_2} de la sangre mediante modificaciones del índice respiratorio de los pulmones, y *c)* ajustes en la excreción neta de ácido renal.

Tampones intracelulares y extracelulares

La primera línea de defensa contra las alteraciones del equilibrio acidobásico es el tamponamiento intracelular y extracelular. La respuesta de los tampones extracelulares es prácticamente instantánea, mientras que la respuesta a los tampones intracelulares es más lenta y puede tardar varios minutos.

Las alteraciones metabólicas que resultan de añadir un ácido o una base no volátiles se tamponan tanto en el compartimento del LEC como en el del LIC. El sistema tampón HCO_3^- es el principal tampón del LEC. Cuando se añade un ácido no volátil a los líquidos corporales (o se pierde una base desde el organismo), se consume HCO_3^- durante el proceso de neutralización de la carga de ácido. A la inversa, cuando una base no volátil se añade a los líquidos corporales (o un ácido se pierde desde el organismo), se consume H^+, lo cual provoca que se produzca más HCO_3^- a partir de la disociación del H_2CO_3. En consecuencia, la $[HCO_3^-]$ se incrementa.

Aunque el sistema tampón de HCO_3^- es el tampón principal, el P_i y las proteínas plasmáticas suministran un tampón extracelular adicional. La acción combinada de los tampones HCO_3^-, P_i y proteínas del plasma suponen aproximadamente el 50% del efecto tampón para una carga de ácido no volátil, y el 70 % para una carga de base no volátil. El resto del efecto tampón bajo estas dos condiciones se produce intracelularmente. El efecto tampón intracelular implica el movimiento de H^+ hacia las células (durante el tamponamiento de un ácido no volátil) o el movimiento de H^+ fuera de las células (durante el tamponamiento de una base no volátil). El H^+ se titula dentro de la célula mediante HCO_3^-, P_i y los grupos de la histidina de las proteínas.

El hueso representa una fuente adicional de tampón extracelular. Con acidosis, el efecto tampón del hueso provoca su desmineralización, ya que el Ca^{++} se libera desde el hueso como sales que contienen Ca^{++}, que se unen al H^+, cambiándolo por Ca^{++}.

Cuando se producen alteraciones respiratorias del equilibrio acidobásico, el pH del líquido corporal cambia como resultado de alteraciones en la P_{CO_2}. Prácticamente todo el efecto tampón en las alteraciones del equilibrio acidobásicas respiratorias se produce intracelularmente. Cuando la P_{CO_2} se eleva (acidosis respiratoria) el CO_2 se mueve hacia la célula, donde se combina con el H_2O para formar H_2CO_3, el cual luego se disocia en H^+ y HCO_3^-. Parte del H^+ es tamponado por la proteína celular, y el HCO_3^- sale de la célula y eleva la $[HCO_3^-]$ del LEC (la $[H^+]$ también se incrementa). El proceso es el opuesto cuando la P_{CO_2} está reducida (alcalosis respiratoria). Bajo esta circunstancia, la reacción de hidratación ($H_2O + CO_2 \leftrightarrow H_2CO_3$) se desvía a la izquierda por el descenso en la P_{CO_2}. Como resultado, la reacción de disociación ($H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$) también se desvía hacia la izquierda, reduciendo de esta manera la $[HCO_3^-]$ del LEC (la $[H^+]$ también disminuye). Por tanto, los cambios asociados con el CO_2 en la $[HCO_3^-]$ del LEC minimizan el cambio del pH.

Compensación respiratoria

Los pulmones son la segunda línea de defensa contra las alteraciones del equilibrio acidobásico. Como indica la ecuación de Henderson-Hasselbalch (ecuación 36-3), los cambios en la P_{CO_2} alteran el pH de la sangre: una elevación disminuye el pH, y una reducción incrementa el pH.

La frecuencia respiratoria determina la P_{CO_2}. El aumento de la ventilación disminuye la P_{CO_2}, mientras que el descenso de la ventilación la incrementa. La P_{CO_2} y el pH de la sangre son importantes reguladores de la frecuencia respiratoria. Los quimiorreceptores localizados en el tronco encefálico (cara anterior de la médula) y periféricos (cuerpos carotídeos y aórticos) son sensibles a los cambios de la P_{CO_2} y la $[H^+]$, y alteran la frecuencia respiratoria de forma apropiada. De esta manera, cuando tiene lugar la acidosis metabólica, una elevación de la $[H^+]$ (disminución del pH) incrementa la frecuencia respiratoria. Con la hiperventilación máxima, la P_{CO_2} puede reducirse aproximadamente a 10 mmHg. Dado que la hipoxia, un potente estimulador de la ventilación, también se desarrolla con la hipoventilación, el grado al cual la P_{CO_2} se puede incrementar es limitado. En un individuo por otro lado sano, la hipoventilación no puede elevar la P_{CO_2} por encima de 60 mmHg. La respuesta respiratoria a las alteraciones metabólicas del equilibrio acidobásico puede iniciarse en minutos, pero podría requerir varias horas para completarse.

Compensación renal

Una tercera línea de defensa contra las alteraciones del equilibrio acidobásico la constituyen los riñones. En respuesta a una alteración en el pH y la P_{CO_2} del plasma, los riñones realizan los ajustes apropiados en la excreción de HCO_3^- y de ácido neto. La respuesta renal puede requerir varios días hasta conseguirla completamente, ya que precisa de horas a días para incrementar la síntesis y actividad de las enzimas del túbulo proximal implicadas en la producción de NH_4^+. En caso de acidosis ($[H^+]$ o P_{CO_2} incrementados), la secreción de H^+ por la nefrona se estimula, y la carga filtrada de HCO_3^- entera es reabsorbida. La excreción del ácido titulable aumenta, la producción y excreción de NH_4^+ también son estimuladas, y la excreción neta de ácido por los riñones, por tanto, au-

APLICACIÓN CLÍNICA

La acidosis metabólica puede desarrollarse en los pacientes diabéticos insulino dependientes debido a la producción de cetoácidos, si la dosis de insulina no es adecuada. Como respuesta compensadora a la acidosis, se desarrolla una respiración rápida y profunda. Con una respiración de Kussmaul prolongada, los músculos implicados pueden llegar a fatigarse. Cuando se produce la fatiga, la compensación respiratoria empeora y la acidosis puede llegar a ser más importante.

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

La pérdida de contenido gástrico del organismo (p. ej., vómitos, aspiración nasogástrica) produce alcalosis metabólica secundaria a la pérdida de HCl. Si la pérdida de líquido gástrico es significativa, tiene lugar la contracción de volumen del LEC. Bajo esta circunstancia, los riñones no pueden excretar suficientes cantidades de HCO_3^- para compensar la alcalosis metabólica. La excreción de HCO_3^- se encuentra empeorada debido a que la contracción de volumen del LEC reduce la carga filtrada de HCO_3^- (la GFR está disminuida) y estimula la reabsorción de HCO_3^- por la nefrona. La contracción de volumen del LEC estimula la reabsorción de HCO_3^- debido a la necesidad de los riñones de reducir la excreción de Na^+ (v. capítulo 34). De esta manera, como respuesta a la contracción de volumen del LEC, la reabsorción de Na^+ por el túbulo proximal aumenta y los niveles de aldosterona están incrementados. Estas respuestas, a su vez, limitan la excreción de HCO_3^- ya que una significativa cantidad de la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal está unida a la secreción de H^+ mediante el intercambiador Na^+-H^+. Como resultado, el HCO_3^- se reabsorbe debido a la necesidad de reducir la excreción de Na^+. Además, los niveles de aldosterona elevados estimulan no solamente la reabsorción de Na^+ sino también la secreción de H^+ por los túbulos distal y colector. Por ello, en los individuos con pérdidas de contenido gástrico, la alcalosis metabólica se observa en el contexto de una orina paradójicamente ácida. La corrección de la alcalosis únicamente se produce cuando se establece de nuevo la normovolemia. Con la restauración de la normovolemia, la carga filtrada de HCO_3^- se incrementa (la GFR aumenta), y la reabsorción de HCO_3^- por el túbulo proximal disminuye, como ocurre con la secreción de H^+ por los túbulos distal y colector. Como resultado, la excreción de HCO_3^- se incrementa, y la $[HCO_3^-]$ del LEC vuelve a la normalidad.

menta (ecuación 36-7). El nuevo HCO_3^- generado durante el proceso de excreción neta de ácido se añade al organismo, y la $[HCO_3^-]$ se incrementa.

Cuando existe alcalosis ($[H^+]$ o P_{CO_2} disminuidas), la carga filtrada de HCO_3^- se incrementa (la $[HCO_3^-]$ del plasma está elevada), y la secreción de H^+ por la nefrona se inhibe. Como resultado, la excreción neta de HCO_3^- se incrementa, y la excreción de ácido titulable y NH_4^+ disminuye. Así, la excreción neta de ácido desciende, y el HCO_3^- aparece en la orina. Además, parte del HCO_3^- se excreta por la orina por las células intercaladas secretoras de HCO_3^- de los túbulos distal y colector. Con el aumento de la excreción de HCO_3^-, la $[HCO_3^-]$ del plasma disminuye.

ALTERACIONES SIMPLES DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

En la tabla 36-2 se resumen las principales alteraciones y los posteriores mecanismos de defensa compensadores de las diferentes alteraciones simples del equilibrio acidobásico. En todas las alteraciones del equilibrio acidobásico la respuesta compensadora no corrige la enfermedad subyacente, sino que simplemente reduce la magnitud del cambio del pH. La corrección de la alteración del equilibrio acidobásico requiere el tratamiento de su causa.

Tabla 36-2.
Características de las alteraciones simples del equilibrio acidobásico

Enfermedad	pH del plasma	Alteración primaria	Mecanismos de defensa
Acidosis metabólica	↓	↓$[HCO_3^-]$ del LEC	Tampones de los LIC y LEC Hiperventilación (↓P_{CO_2}) ↑ de la ENA renal
Alcalosis metabólica	↑	↑$[HCO_3^-]$ del LEC	Tampones de los LIC y LEC Hipoventilación (↑P_{CO_2}) ↓ de la ENA renal
Acidosis respiratoria	↓	↑P_{CO_2}	Tampones del LIC ↑ de la ENA renal
Alcalosis respiratoria	↑	↓P_{CO_2}	Tampones del LIC ↓ de la ENA renal

LEC: líquido extracelular; LIC: líquido intracelular; ENA: excreción neta de ácido.

Tipos de alteraciones del equilibrio acidobásico

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica se caracteriza por un descenso de la $[HCO_3^-]$ en el LEC y del pH. Puede desarrollarse mediante la adición de un ácido no volátil al organismo (p. ej., cetoacidosis diabética), una pérdida de una base no volátil (p. ej., pérdida de HCO_3^- causada por diarrea) o el fallo de los riñones para excretar el suficiente ácido neto para recuperar el HCO_3^- utilizado para neutralizar los ácidos no volátiles (p. ej., acidosis tubular renal, insuficiencia renal). Como previamente se describió, el tamponamiento de H^+ se produce tanto en los compartimentos del LEC como del LIC. Cuando el pH desciende, los centros respiratorios son estimulados, y la frecuencia respiratoria se incrementa (compensación respiratoria). Ésta reduce la P_{CO_2}, la cual minimiza la caída del pH del plasma. En general, hay un descenso de 1,2 mmHg de la P_{CO_2} por cada 1 mEq/l de caída de la $[HCO_3^-]$ en el LEC. Así, si la $[HCO_3^-]$ se redujera a 14 mEq/l desde un valor normal de 24 mEq/l, el descenso esperado de la P_{CO_2} sería de 12 mmHg, y la P_{CO_2}, medida se reduciría hasta 28 mmHg (P_{CO_2} normal = 40 mmHg).

Finalmente, en la acidosis metabólica la excreción renal neta de ácido se incrementa. Esto tiene lugar mediante la eliminación de todo el HCO_3^- de la orina (aumento de la reabsorción del HCO_3^- filtrado) y mediante la excreción de ácido titulable y NH_4^+(aumento de la producción de nuevo HCO_3^-). Si se corrige el proceso que inició la alteración del equilibrio acidobásico, el aumento de la excreción neta de ácido por los riñones finalmente retornará el pH y la $[HCO_3^-]$ a sus valores normales. Después de la corrección del pH, la frecuencia respiratoria también vuelve a la normalidad.

Alcalosis metabólica

La alcalosis metabólica se caracteriza por una $[HCO_3^-]$ y un pH del LEC elevados. Puede ocurrir mediante la adición de una base no volátil al organismo (p. ej., ingestión de antiácidos), como resultado de una contracción de volumen (p. ej., hemorragia), o, con mayor frecuencia, por la pérdida de ácido no volátil (p. ej., pérdida de HCl gástrico debido a vómitos prolongados). El efecto tampón se produce predominantemente en el compartimento del LEC y, en menor grado, en el compartimento del LIC. El incremento del pH inhibe los centros respirato-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

Cuando un ácido no volátil se añade a los líquidos corporales, como en la **cetoacidosis diabética**, la $[H^+]$ se incrementa (el pH desciende), y la $[HCO_3^-]$ disminuye. Además, la concentración del anión asociado con el ácido no volátil se incrementa. Este cambio en la concentración del anión proporciona una manera práctica de analizar la causa de la acidosis metabólica mediante el cálculo de lo que se denomina **anión *gap***. El anión *gap* representa la diferencia entre la concentración del catión más abundante del LEC (Na^+) y los aniones más abundantes del LEC (Cl^- y HCO_3^-):

$$\text{Anión gap} = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

En condiciones normales, el anión *gap* oscila entre 8 y 16 mEq/l. Es importante reconocer que un anión *gap* realmente está presente. Todos los cationes son equilibrados por aniones. El *gap* simplemente refleja los parámetros que son medidos. En realidad:

$$[Na^+] + [\text{cationes no medidos}] = [Cl^-] + [HCO_3^-] + [\text{aniones no medidos}]$$

Si el anión del ácido no volátil es el Cl^-, el anión *gap* será normal. (Esto es, el descenso de la $[HCO_3^-]$ se compensa con un incremento de la $[Cl^-]$.) La acidosis metabólica asociada con diarrea o acidosis tubular renal tiene un anión *gap* renal normal. Por el contrario, si el anión del ácido no volátil no es el Cl^- (p. ej., lactato, β-hidroxibutirato) el anión *gap* se incrementará (p. ej., el descenso de la $[HCO_3^-]$ no se compensa por un incremento de la $[Cl^-]$ sino por un aumento de la concentración de un anión no medido). El anión *gap* aumenta en la acidosis metabólica asociada con insuficiencia renal, diabetes mellitus (cetoacidosis), acidosis láctica y con la ingestión de dosis altas de aspirina. Por tanto, el cálculo del anión *gap* es una manera útil de identificar la causa de la acidosis metabólica en el marco de la clínica.

rios, se reduce la frecuencia respiratoria y, de esta manera, se eleva la P_{CO_2} (compensación respiratoria). Con una compensación respiratoria apropiada, puede esperarse un incremento en la P_{CO_2} de 0,7 mmHg por cada 1 mEq/l de elevación de la $[HCO_3^-]$ del LEC.

La principal respuesta compensadora a la alcalosis metabólica es el incremento de la excreción de HCO_3^- mediante la reducción de su reabsorción a lo largo de la nefrona.

La excreción de ácido titulable y NH_4^+ también se reduce. Habitualmente, esto se produce con bastante rapidez (de minutos a horas) y efectividad. Sin embargo, como ya se ha apuntado, cuando la alcalosis se acompaña de una contracción de volumen del LEC (p. ej., vómitos en los cuales la pérdida de líquido ocurre con pérdida de H^+), la excreción de HCO_3^- empeora. En individuos con contracción de volumen del LEC, la excreción renal de HCO_3^- está aumentada, y la alcalosis sólo se corrige con la restauración de la volemia. El aumento de excreción de HCO_3^- retorna de manera eventual el pH y la $[HCO_3^-]$ a los valores normales, siempre que la causa subyacente de la alteración del equilibrio acidobásico sea corregida. Cuando se corrige el pH, la frecuencia respiratoria también vuelve a la normalidad.

Acidosis respiratoria

La acidosis respiratoria se caracteriza por una P_{CO_2} elevada y una disminución de pH del LEC. Resulta de la disminución del intercambio de gas a través del alveolo como resultado de o bien una ventilación inadecuada (p. ej., depresión de los centros respiratorios inducida por fármacos), o bien una difusión de gases disminuida (p. ej., edema pulmonar, como aparece en la enfermedad cardiovascular o pulmonar). Al contrario de las alteraciones metabólicas, el efecto tampón durante la acidosis respiratoria tiene lugar casi completamente en el compartimento del LIC. El incremento de la P_{CO_2} y el descenso del pH estimulan tanto la reabsorción de HCO_3^- por la nefrona como la excreción de ácido titulable y NH_4^+ (compensación renal). Juntas, estas respuestas incrementan la excreción neta de ácido y generan nuevo HCO_3^-. Hasta que la respuesta compensadora renal tiene lugar, transcurren varios días. Por tanto, las alteraciones respiratorias del equilibrio acidobásico usualmente se dividen en fases aguda y crónica. En la fase aguda, el tiempo necesario para que la respuesta compensadora renal tenga efecto es insuficiente, y el organismo cuenta con el efecto tampón del LIC para minimizar el cambio del pH. Durante esta fase, y debido a este efecto tampón, hay un incremento de 1 mEq/l de la $[HCO_3^-]$ del LEC por cada 10 mmHg de aumento de la P_{CO_2}. En la fase crónica, la compensación renal tiene lugar, y se produce un incremento de 3,5 mEq/l de la $[HCO_3^-]$ del LEC por cada 10 mmHg de aumento de la P_{CO_2}. La corrección de la alteración subyacente devuelve la P_{CO_2} a su valor normal, y la excreción neta de ácido renal disminuye a su nivel inicial.

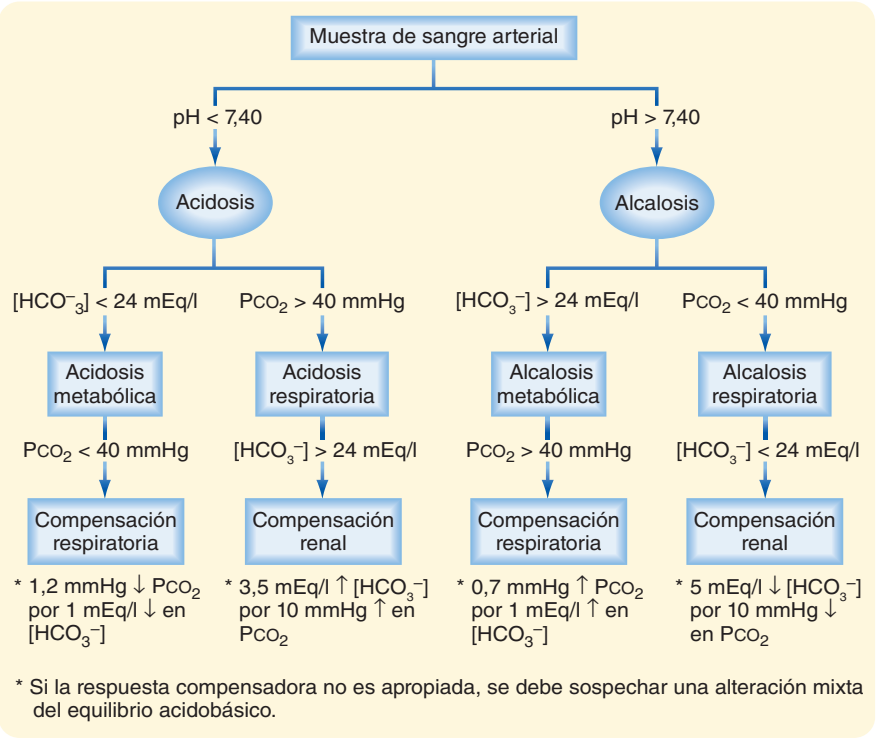
Alcalosis respiratoria

La alcalosis respiratoria se caracteriza por una P_{CO_2} disminuida y un pH del LEC elevado. Resulta del intercambio elevado de gas en los pulmones, causado generalmente por un aumento de la ventilación derivado de la estimulación de los centros respiratorios (p. ej., mediado por fármacos, o enfermedades del SNC). La hiperventilación también se produce con la altitud y como resultado de la ansiedad, el dolor o el miedo. Como se ha apuntado, el efecto tampón generalmente tiene lugar en el compartimiento del LIC. Como con la acidosis respiratoria, la alcalosis respiratoria tiene una fase aguda y otra crónica que reflejan el tiempo requerido para que se produzca la compensación renal. En la fase aguda de la alcalosis respiratoria, que refleja el efecto tampón intracelular, la $[HCO_3^-]$ del LEC disminuye 2 mEq/l por cada 10 mmHg de descenso de la P_{CO_2}. Con la compensación renal, la elevación del pH y la reducción de la P_{CO_2} inhiben la reabsorción de HCO_3^- por la nefrona y reducen la excreción de ácido titulable y NH_4^+. Como resultado de estos dos efectos, se reduce la excreción neta de ácido. Con la compensación renal completa hay un descenso esperado de 5 mEq/l de la $[HCO_3^-]$ del LEC por cada 10 mmHg de la P_{CO_2}. La corrección de la alteración subyacente devuelve la P_{CO_2} a su valor normal, y la excreción renal de ácido se incrementa hasta su nivel inicial.

Análisis de las alteraciones del equilibrio acidobásico

El análisis de las alteraciones del equilibrio acidobásico está dirigido a identificar la causa subyacente de forma que se pueda iniciar un tratamiento apropiado. La historia médica del paciente y los hallazgos físicos asociados con frecuencia suministran conclusiones valorables sobre la naturaleza y el origen de una alteración del equili-

http://booksmedicos.org



● **Figura 36-6.** Planteamiento para el análisis de las alteraciones simples del equilibrio acidobásico.

brio acidobásico. Además, con frecuencia se requiere el análisis de una muestra de sangre. Este análisis es sencillo si se enfoca de forma metódica. Por ejemplo, considerar los datos siguientes:

$$pH = 7{,}35$$
$$[HCO_3^-] = 16\ mEq/l$$
$$P_{CO_2} = 30\ mmHg$$

La alteración del equilibrio acidobásico representado por estos valores, o cualquier otro conjunto de valores, puede determinarse utilizando el siguiente planteamiento de tres pasos (fig. 36-6):

1. *Evaluación del pH.* Cuando el pH se considera primero, la alteración subyacente puede clasificarse como una acidosis o bien como una alcalosis. El mecanismo de defensa del organismo no puede corregir la alteración del equilibrio acidobásico por sí mismo. Por tanto, incluso si los mecanismos de defensa son completamente operativos, el cambio del pH indica la alteración acidobásica. En el ejemplo facilitado, un pH de 7,35 indica acidosis.
2. *Determinación de una alteración metabólica frente a una respiratoria.* Las alteraciones simples del equilibrio acidobásico son metabólicas o respiratorias. Para determinar qué alteración está presente, el médico debe examinar después la $[HCO_3^-]$ del LEC y la P_{CO_2}. Como se ha indicado previamente, la acidosis puede ser el resultado de un descenso de la $[HCO_3^-]$ (metabólica) o de un incremento de la P_{CO_2} (respiratoria). Por otro lado, la alcalosis podría ser el resultado de un incremento de la $[HCO_3^-]$ del LEC (metabólica) o de un descenso de la P_{CO_2} (respiratoria). Para el ejemplo facilitado, la $[HCO_3^-]$ del LEC está reducida (normal = 24 mEq/l), así como la P_{CO_2} (normal = 40 mmHg). La alteración debe ser, por tanto, una acidosis metabólica; no puede ser una acidosis respiratoria, ya que la P_{CO_2} se halla disminuida.
3. *Análisis de la respuesta compensadora.* Las alteraciones metabólicas dan lugar a cambios compensadores de la ventilación y, por tanto, de la P_{CO_2}, mientras que las alteraciones respiratorias ocasionan cambios compensadores de la excreción renal neta de ácido y, de esta manera, de la $[HCO_3^-]$ del LEC. En una acidosis metabólica compensada de forma apropiada, la P_{CO_2} se encuentra disminuida, mientras que está elevada en una alcalosis metabólica compensada. Con la acidosis respiratoria, la compensación completa resulta en una elevación de la $[HCO_3^-]$. Inversamente, la $[HCO_3^-]$ del LEC se reduce como respuesta a la alcalosis respiratoria. En este ejemplo, la P_{CO_2} está disminuida y la magnitud de esta reducción (descenso de 10 mmHg en la P_{CO_2} para un incremento de 8 mEq/l de la $[HCO_3^-]$ del LEC) es la esperada (fig. 36-6). Por tanto, la alteración del equilibrio acidobásico es una acidosis metabólica simple con una compensación respiratoria adecuada.

Si la respuesta compensadora apropiada no está presente, se debe sospechar una **alteración mixta del equilibrio acidobásico**. Esta alteración refleja la presencia de dos o más causas subyacentes. Una alteración mixta se debe sospechar cuando el análisis de gases de la sangre arterial indica que la compensación apropiada no ha tenido lugar. Por ejemplo, considerar los datos siguientes:

$$pH = 6{,}96$$
$$[HCO_3^-] = 12\ mEq/l$$
$$P_{CO_2} = 55\ mmHg$$

Cuando se sigue el planteamiento de tres pasos, es evidente que la alteración es una acidosis que tiene un componente metabólico ($[HCO_3^-]$ del LEC < 24 mEq/l) y un componente respiratorio (P_{CO_2} > 40 mmHg). Por tanto,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

esta alteración es mixta. Las alteraciones mixtas del equilibrio acidobásico pueden producirse, por ejemplo, en un individuo con una historia de enfermedad pulmonar crónica, como un enfisema (p. ej., acidosis respiratoria crónica) en el cual se desarrolla una enfermedad gastrointestinal aguda con diarrea. Dado que el líquido de la diarrea contiene HCO_3^-, su pérdida desde el organismo ocasiona el desarrollo de una acidosis metabólica.

Una alteración mixta del equilibrio acidobásico también es posible cuando un paciente tiene unos valores de P_{CO_2} y [HCO_3^-] del LEC anormales, pero un pH normal. Esta circunstancia puede desarrollarse en un paciente que ha ingerido una gran cantidad de aspirina. El ácido acetilsalicílico (componente activo de la aspirina) produce acidosis metabólica y, al mismo tiempo, estimula los centros respiratorios y causa hiperventilación y alcalosis respiratoria. Por ello, el paciente tiene unas [HCO_3^-] del LEC y P_{CO_2} disminuidas. (*Nota:* la P_{CO_2} es más baja de lo que ocurriría con la compensación respiratoria normal de una acidosis metabólica).

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Los riñones mantienen el equilibrio acidobásico a través de la excreción de una cantidad de ácido igual a la cantidad de ácido no volátil producido por el metabolismo y la cantidad ingerida con la dieta. Los riñones también previenen la pérdida de HCO_3^- mediante la reabsorción de prácticamente todo el HCO_3^- filtrado en el glomérulo. Ambos, la reabsorción del HCO_3^- filtrado y la excreción del ácido, se logran a través de la secreción de H^+ por la nefrona. El ácido es excretado por los riñones en forma de ácido titulable (principalmente, como P_i) y NH_4^+. La excreción tanto de ácido titulable como de NH_4^+ resulta en la generación de nuevo HCO_3^-, el cual repleciona el HCO_3^- del LEC durante la neutralización de los ácidos no volátiles.
2. El organismo utiliza tres líneas de defensa para disminuir el impacto de las alteraciones acidobásicas en el pH del líquido orgánico: *a)* tamponamiento del LEC y el LIC; *b)* compensación respiratoria, y *c)* compensación renal.
3. Las alteraciones metabólicas del equilibrio acidobásico están causadas por alteraciones primarias de la [HCO_3^-] del LEC, la cual a su vez resulta de la adición de ácido o de la pérdida de base desde el organismo. Como respuesta a la acidosis metabólica, la ventilación pulmonar se incrementa, y ello disminuye la P_{CO_2}, y aumenta la excreción renal neta de ácido. Un incremento de la [HCO_3^-] del LEC causa alcalosis. Esto disminuye la ventilación pulmonar, que eleva la P_{CO_2}. La respuesta pulmonar a las alteraciones metabólicas acidobásicas se produce en cuestión de minutos. La excreción renal neta de ácido también disminuye. Esta respuesta puede precisar varios días.
4. Las alteraciones acidobásicas respiratorias resultan de alteraciones primarias de la P_{CO_2}. La elevación de la P_{CO_2} produce acidosis, y el riñón responde con un incremento de la excreción neta de ácido. Inversamente, una reducción de la P_{CO_2} produce alcalosis, y la excreción renal neta de ácido se reduce. Los riñones responden a las alteraciones del equilibrio acidobásico en un período de varias horas a días.

http://booksmedicos.org

SECCIÓN OCHO

EL SISTEMA ENDOCRINO Y EL APARATO REPRODUCTOR

Bruce A. White

CAPÍTULO 37 Introducción al sistema endocrino

CAPÍTULO 38 Regulación hormonal del metabolismo energético

CAPÍTULO 39 Regulación hormonal del metabolismo del calcio y el fosfato

CAPÍTULO 40 El hipotálamo y la glándula hipófisis

CAPÍTULO 41 La glándula tiroides

CAPÍTULO 42 La glándula suprarrenal

CAPÍTULO 43 Los aparatos reproductores masculino y femenino

http://booksmedicos.org

http://booksmedicos.org

Introducción al sistema endocrino

La capacidad de las células para comunicarse entre ellas representa una característica esencial en la biología humana. Como se comenta en el capítulo 3, la comunicación intercelular muestra niveles variables de complejidad y distancia. La **transmisión de señales endocrinas** implica: *a)* la **secreción regulada** de una molécula transmisora de señales extracelulares, denominada **hormona,** al líquido extracelular; *b)* la difusión de la hormona hacia los **vasos** y su circulación por todo el organismo, y *c)* la difusión de la hormona fuera del compartimento vascular hacia el espacio extracelular, con unión a un **receptor específico** dentro de las células del **órgano diana**. Dado que las hormonas se dispersan por todo el organismo, una hormona suele regular la actividad de varios órganos diana. Por su parte, las células suelen expresar receptores para múltiples hormonas.

El **sistema endocrino** es una colección de glándulas cuya función es regular múltiples órganos dentro del organismo para: *a)* satisfacer las necesidades de crecimiento y reproducción del organismo, y *b)* responder a las fluctuaciones del ambiente interno, incluidos diversos tipos de estrés. El sistema endocrino incluye las siguientes glándulas principales (fig. 37-1):

Páncreas endocrino.
Glándulas paratiroides.
Glándula pituitaria (hipófisis, que se asocia con los núcleos hipotalámicos).
Tiroides.
Glándulas suprarrenales.
Gónadas (testículos y ovarios).

Estas glándulas endocrinas sintetizan y secretan hormonas bioactivas y, con excepción de las gónadas, que realizan funciones tanto endocrinas como gametogénicas, se dedican en exclusiva a la producción hormonal (tabla 37-1). Un órgano transitorio, la **placenta**, también realiza una importante función endocrina.

Además de las glándulas endocrinas exclusivas, existen células endocrinas en el seno de otros órganos, cuya función principal no es endocrina (v. tabla 37-1). Entre ellas destacan las células del corazón productoras de **péptido natriurético atrial**, las células hepáticas productoras del **factor del crecimiento parecido a la insulina I (IGF-I)**, las células renales productoras de **eritropoyetina,** y numerosos tipos celulares en el tubo digestivo que producen hormonas digestivas. Existen también colecciones de cuerpos celulares (denominados también núcleos) dentro del hipotálamo, que secretan péptidos conocidos como neurohormonas hacia los capilares relacionados con la hipófisis.

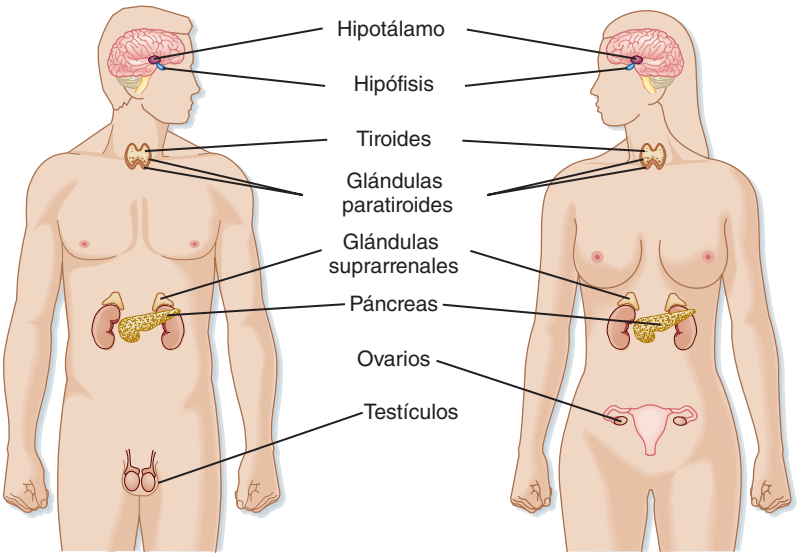
Un tercer brazo del sistema endocrino está representado por numerosos tipos celulares que expresan enzimas intracelulares, ectoenzimas o enzimas secretadas, que modifican precursores inactivos u hormonas menos activas para dar lugar a hormonas muy activas (v. tabla 37-1). Un ejemplo puede ser la formación de **angiotensina-II** a partir del polipéptido inactivo angiotensinógeno mediante dos pasos progresivos de degradación proteolítica (v. capítulo 42). Otro ejemplo es la activación de la **vitamina D** mediante dos reacciones consecutivas de hidroxilación en el hígado y el riñón, para producir la hormona de gran actividad biológica 1,25-dihidroxivitamina D (vitamina D).

CONFIGURACIÓN DE LOS CIRCUITOS DE RETROALIMENTACIÓN DENTRO DEL SISTEMA ENDOCRINO

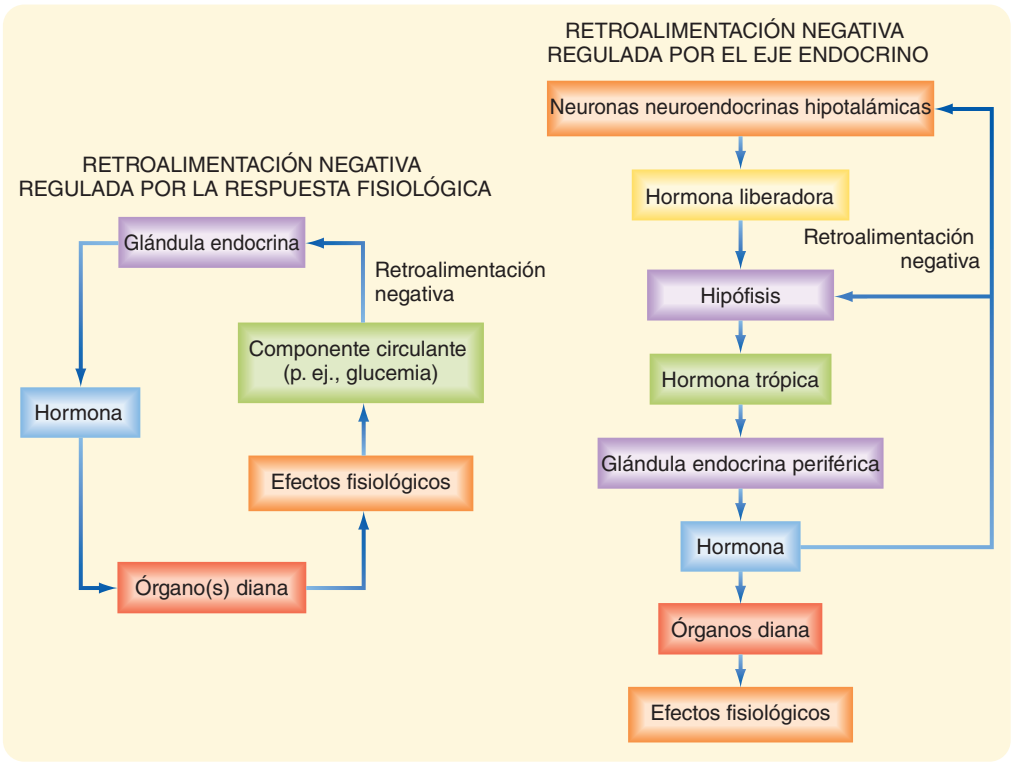
El modo predominante de circuito de retroalimentación cerrado en las glándulas endocrinas se denomina **retroalimentación negativa**. En un circuito de este tipo, una «hormona A» actúa sobre uno o más órganos diana para inducir un cambio (aumento o disminución) de las concentraciones circulantes de un componente B, y este cambio en el componente B es responsable de la inhibición de la secreción de la hormona A. Los circuitos de retroalimentación negativa aportan estabilidad, porque se encargan de mantener un parámetro fisiológico dentro de los límites normales (p. ej., la glucemia). Existen unos pocos ejemplos de **retroalimentación positiva** dentro de la regulación endocrina. Un circuito de retroalimentación positiva, en el cual la hormona X aumenta las concentraciones del componente Y, y este componente estimula a su vez la secreción de la hormona X, resultan inestables. Bajo el control de un circuito de retroalimentación positiva «se tiene que dar algo». Por ejemplo, un circuito de retroalimentación positiva controla los procesos que culminan en la rotura del folículo en la pared ovárica o la expulsión del feto desde el útero.

Existen dos configuraciones básicas de los circuitos de retroalimentación negativa dentro del sistema endocrino: un circuito **dirigido por la respuesta fisiológica** (que se denomina «retroalimentación regulada por la respuesta») y otro **regulado por el eje endocrino** (fig. 37-2). Los circuitos dirigidos por respuesta se encuentran en las glándulas endocrinas que controlan la glucemia (islotes pancreáticos), las concentraciones de calcio y fósforo sérico (glándulas paratiroides, riñones), la osmolaridad y el volumen de la sangre (hipotálamo/neurohipófisis) y las concentraciones de Na^+, K^+ e H^+ en la sangre (zona glomerular de la corteza suprarrenal y células auriculares). En la configuración regulada por la respuesta, la secreción de una hormona es estimulada o inhibida por un cambio en el nivel de un parámetro extracelular específico (p. ej., el aumento de la glucemia estimula la secreción de insulina). Las alteraciones de las concentraciones hormonales condicionan cambios en la fisiología de los órganos diana (p. ej., reducción de la gluco-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 37-1. Glándulas del sistema endocrino.



● Figura 37-2. Circuitos de retroalimentación negativa regulados por la respuesta fisiológica y por el eje endocrino.

neogénesis hepática, aumento de la captación de glucosa en el músculo), que regulan de forma directa este parámetro (p. ej., la glucemia) en cuestión. El cambio del parámetro (p. ej., reducción de la glucemia) inhibe a su vez la secreción de la hormona (es decir, la secreción de insulina disminuye cuando la glucemia baja).

Gran parte del sistema endocrino se organiza en **ejes endocrinos**, que están constituidos cada uno por el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas endocrinas periféricas (v. fig. 37-2). Por tanto, el circuito de retroalimentación dirigido por un eje endocrino tiene una configuración en tres escalones. El primero está constituido por las **neuronas neuroendocrinas hipotalámicas** que segregan las **hormonas liberadoras**. Estas hormonas liberadoras estimulan (o, en unos pocos casos, inhiben) la producción y la secreción de las **hormonas trópicas** en la **hipófisis** (segundo escalón). Las hormonas trópicas estimulan la producción y secreción de las hormonas de las **glándulas endocrinas periféricas** (tercer escalón). Las hormonas producidas en la periferia, por ejemplo, hormonas tiroideas, cortisol, esteroides sexuales e IGF-I, clásicamente ejercen acciones **pleiotrópicas** (es decir, múltiples efectos fenotípicos) sobre numerosos tipos celulares. Sin embargo, en los circuitos dirigidos por un eje endocrino, el circuito de retroalimentación primario implica la inhibición mediante retroalimentación de las hormonas trópicas hipofisarias y las hormonas liberadoras hipotalámicas por la hormona producida en la periferia. A diferencia de lo que sucede en la retroalimentación

http://booksmedicos.org

● Tabla 37-1.
Hormonas y sus lugares de producción en los adultos no gestantes

Glándula	Hormona
Hormonas sintetizadas y secretadas por glándulas endocrinas exclusivas	
Hipófisis	Hormona del crecimiento (GH) Prolactina Hormona adrenocorticotropa (ACTH) Hormona estimuladora del tiroides (TSH) Hormona estimuladora de los folículos (FSH) Hormona luteinizante (LH)
Tiroides	Tetrayodotironina (T_4; tiroxina) Triyodotironina (T_3) Calcitonina
Glándulas paratiroides	Hormona paratiroidea (PTH)
Islotes de Langerhans (páncreas endocrino)	Insulina Glucagón Somatostatina
Glándula suprarrenal	Adrenalina Noradrenalina Cortisol Aldosterona Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)
Ovarios	Estradiol-17β Progesterona Inhibina
Testículos	Testosterona Hormona antimülleriana (AMH) Inhibina
Hormonas sintetizadas en órganos cuya función principal no es endocrina	
Encéfalo (hipotálamo)	Hormona antidiurética (ADH; vasopresina) Oxitocina Hormona liberadora de corticotropina (CRH) Hormona liberadora de tirotropina (TRH) Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) Somatostatina Dopamina
Encéfalo (glándula pineal)	Melatonina
Corazón	Péptido natriurético atrial (ANP)
Riñón	Eritropoyetina
Tejido adiposo	Leptina Adiponectina
Estómago	Gastrina Somatostatina Grelina
Intestinos	Secretina Colecistocinina Péptido parecido al glucagón 1 (GLP-1) Péptido parecido al glucagón 2 (GLP-2) Péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP; péptido inhibidor de gastrina) Motilina
Hígado	Factor de crecimiento parecido a la insulina de tipo I (IGF-I)
Hormonas producidas en gran parte mediante conversión periférica	
Pulmones	Angiotensina-II
Riñón	1,25-dihidroxivitamina D (vitamina D)
Tejido adiposo, glándulas mamarias, otros órganos	Estradiol-17β
Hígado, glándulas sebáceas, otros órganos	Testosterona
Piel genital, próstata, otros órganos	5-dihidrotestosterona (DHT)
Muchos órganos	T_3

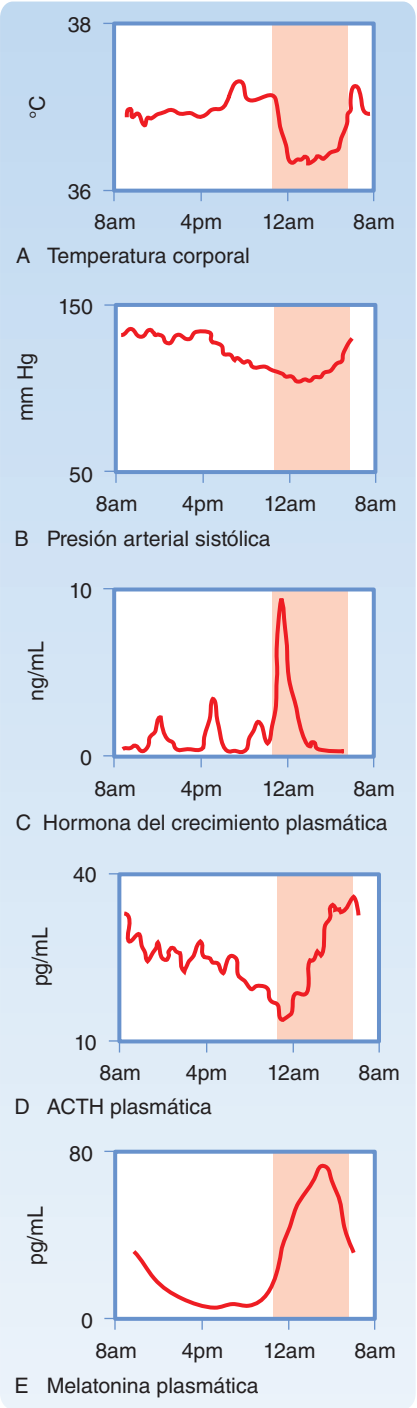
dirigida por la respuesta, las respuestas fisiológicas frente a las hormonas periféricas sólo desempeñan un papel menor en la regulación de la retroalimentación dentro de los circuitos regulados por ejes endocrinos.

Un aspecto importante de los ejes endocrinos es su capacidad para reducir o incrementar las señales neuronales para modular la liberación de las hormonas liberadoras hipotalámicas y controlar, de este modo, la actividad del eje. Un estímulo neuronal fundamental para las neuronas que segregan las hormonas liberadoras se origina en otra región del hipotálamo denominada **núcleo supraquiasmático (NSQ)**. Las neuronas del NSQ generan un ritmo diario, conocido como **ritmo circadiano**, sobre la secreción de las hormonas liberadoras hipotalámicas y los ejes endocrinos que éstas controlan (fig. 37-3). Las neuronas del NSQ representan el reloj circadiano intrínseco, algo que se pone de manifiesto en que muestran una actividad eléctrica máxima espontánea justo en el mismo momento cada 24-25 horas. El ciclo de 24-25 horas se puede «**ajustar**» al ciclo ambiental normal de luz-oscuridad ocasionado por la rotación de la tierra, de forma que parece existir un control ambiental de la periodicidad de este reloj (fig. 37-4). Los aportes neurales se generan en células retinianas sensibles a la luz especializadas, que son distintas de los conos y los bastones, y en señales al NSQ que llegan por la vía retinohipotalámica. Sin embargo, cuando se producen unas condiciones de luz u oscuridad constantes, el reloj del NSQ se «libera del control» y se aleja ligeramente del ciclo de 24 horas cada día.

La **glándula pineal** forma un vínculo neuroendocrino entre el NSQ y distintos procesos fisiológicos que necesitan un control circadiano. Esta diminuta glándula, próxima al hipotálamo, sintetiza la hormona **melatonina** a partir del neurotransmisor **serotonina**, cuyo precursor es el triptófano. La enzima limitadora de la velocidad de síntesis de la melatonina es la *N*-acetiltransferasa. La cantidad y la actividad de esta enzima en la glándula pineal varían de forma notable con un patrón cíclico, lo que explica el ciclo de la secreción de melatonina y de sus concentraciones plasmáticas. La síntesis de melatonina se inhibe con la luz y se estimula de forma muy importante con la oscuridad (v. fig, 37-4). Por tanto, la melatonina puede transmitir la información sobre la llegada de la oscuridad, y las funciones corporales se regulan de forma correspondiente. La melatonina emite información hacia el NSQ durante la madrugada y el crepúsculo, que puede contribuir también al ajuste al ciclo de 24-25 horas del reloj del NSQ. La melatonina realiza otras muchas acciones, incluida la inducción del sueño.

Otro estímulo aferente importante para las neuronas hipotalámicas y la hipófisis es el estrés, que puede ser **estrés sistémico** (hemorragia, inflamación) o **estrés generado por un proceso** (temor, ansiedad). Los principales generadores médicos o quirúrgicos de estrés toman el control por encima del reloj circadiano y dan lugar a un patrón de liberación hormonal y metabolismo persistente y exagerado, que moviliza los combustibles endógenos, como la glucosa y los ácidos grasos libres, y aumenta su aporte a los órganos fundamentales. Por el contrario, se suprimen los procesos de crecimiento y reproducción. Además, las citocinas liberadas durante las respuestas inflamatorias, inmunitarias o de ambos tipos regulan de forma directa la liberación de las hormonas liberadoras hipotalámicas y de las hormonas hipofisarias.

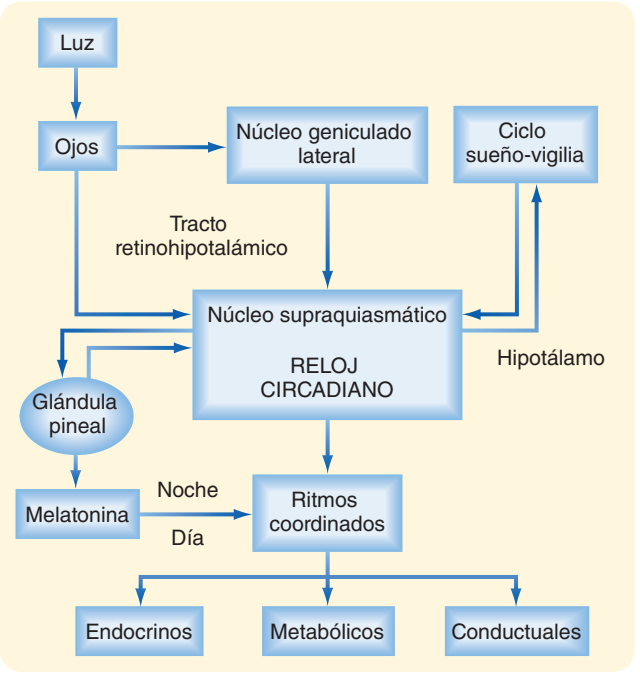
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 37-3. Un marcapasos circadiano dirige numerosas funciones endocrinas y corporales, cada una con su propio perfil diario. El incremento nocturno de melatonina plasmática puede mediar otros ritmos circadianos. (Datos de Schwartz WJ Adv Intern Med 38:81, 1994.)

NATURALEZA QUÍMICA DE LAS HORMONAS

Las hormonas se clasifican, desde un punto de vista bioquímico, como **proteínas/péptidos, catecolaminas, yodotironinas** u **hormonas esteroideas**. La naturaleza química de una hormona determina: *a)* cómo se sintetiza, almacena y libera; *b)* cómo se transporta en la sangre; *c)* su semivida biológica y modo de eliminación, y *d)* su mecanismo de acción celular.



● Figura 37-4. Origen de los ritmos circadianos en la secreción de las glándulas endocrinas, los procesos metabólicos y la conducta. (Modificado de Turek FW. Recent Prog Horm Res 49: 43, 1994.)

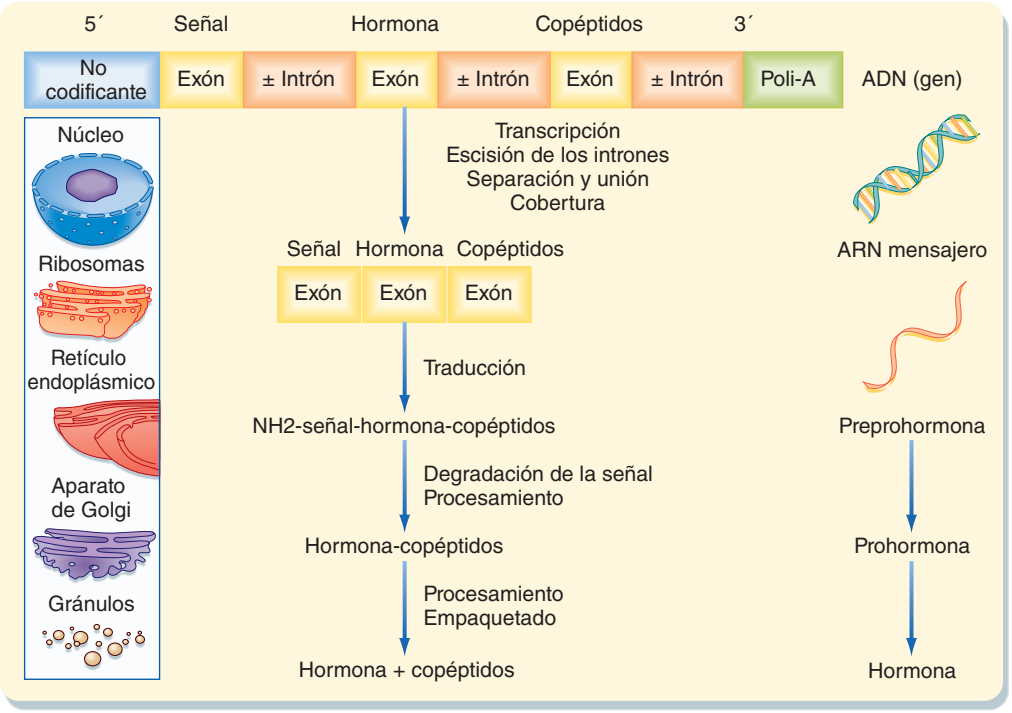
Proteínas/péptidos

Las hormonas proteicas/peptídicas pueden agruparse en moléculas relacionadas a nivel estructural, que se codifican en unas familias de genes. Las hormonas proteicas/peptídicas consiguen su especificidad a partir de la secuencia de aminoácidos principal, y también por modificaciones tras la translación, sobre todo mediante glucosilación.

Dado que las hormonas proteicas/peptídicas están destinadas a su secreción fuera de la célula, se sintetizan y procesan de forma distinta que las proteínas que están destinadas a permanecer dentro de ella o que se añaden a la membrana de forma continua (fig. 37-5). Estas hormonas se sintetizan en el polirribosoma como preprohormonas o prehormonas más largas. Los péptidos nacientes muestran en su extremo amino terminal un grupo de 15-30 aminoácidos denominado **péptido señal.** Este péptido señal interacciona con una partícula de ribonucleoproteína, que es la responsable última de dirigir la cadena de péptidos en crecimiento a través de un poro de la membrana del retículo endoplásmico localizado en la superficie interna (de las cisternas) de su membrana. La eliminación de este péptido señal gracias a una **peptidasa de la señal** genera una hormona o prohormona que, posteriormente, se transporta desde las cisternas del retículo endoplásmico al aparato de Golgi, donde se empaqueta en una vesícula de secreción rodeada de membrana, que posteriormente se libera hacia el citoplasma. La molécula de hidratos de carbono de las glucoproteínas se incorpora en el aparato de Golgi.

La mayoría de las hormonas se producen como **prohormonas**. Las prohormonas contienen la secuencia de pépti-

http://booksmedicos.org



● Figura 37-5. Representación esquemática de la síntesis de hormonas peptídicas. En el núcleo, el transcrito primario del gen, una molécula previa del ARN mensajero (ARNm), sufre la escisión de los intrones, con separación y unión de los exones, colocación de una cubierta en el extremo 5′ y adición de poli(A) en el extremo 3′. El ARNm maduro resultante entra en el citoplasma, donde dirige la síntesis de una secuencia peptídica de una preprohormona en los ribosomas. Durante este proceso, se elimina la señal del extremo N-terminal, y la prohormona sintetizada se transfiere de forma vectorial al retículo endoplásmico. La prohormona se procesa más y se empaqueta dentro del aparato de Golgi. Tras la rotura final de la prohormona dentro de los gránulos, en éstos se encuentran la hormona y sus copéptidos listos para ser secretados mediante exocitosis.

dos de la hormona activa dentro de su secuencia primaria. Sin embargo, estas moléculas son inactivas o muestran una actividad menor, y requieren la acción de endopeptidasas para eliminar las secuencias inactivas que contienen.

Las hormonas proteicas/peptídicas se almacenan en la glándula en forma de vesículas de secreción rodeadas de membrana, y se liberan mediante **exocitosis** por una **vía secretora regulada**. Por ello, las hormonas no se segregan de forma continua sino que sólo lo hacen como respuesta a un estímulo mediante un mecanismo de **acoplamiento entre estímulo y secreción**. La exocitosis regulada consume energía, y necesita calcio, un citoesqueleto intacto (microtúbulos, microfilamentos) y proteínas de la cubierta, que lleven de forma específica las vesículas secretoras hacia la membrana celular. La ultraestructura de las células productoras de hormonas proteícas se caracteriza por un abundante retículo endoplásmico rugoso y membranas de Golgi, y la presencia de vesículas de secreción (fig. 37-6).

Las hormonas proteicas/peptídicas son solubles en los líquidos corporales y, con las llamativas excepciones del IGF y la hormona de crecimiento (GH), circulan en la sangre principalmente sueltas, de forma que su semivida biológica es corta. Las hormonas proteicas son eliminadas de la sangre mediante endocitosis y degradación en los lisosomas de los complejos receptor-hormona (v. más adelante). Muchas hormonas proteicas son lo bastante pequeñas como para aparecer en la orina de una forma activa a nivel fisiológico. Por ejemplo, se puede encontrar en la orina hormona estimuladora de los folículos (FSH) y hormona luteinizante (LH).

Las proteínas/péptidos se digieren con facilidad en el tubo digestivo si se administran por vía oral. Por tanto, deben administrarse mediante inyecciones parenterales o, en el caso de los péptidos pequeños, a través de las mucosas (sublingual o intranasal). Como las proteínas/péptidos no atraviesan las membranas celulares con facilidad, transmiten sus señales a través de los receptores de la membrana (v. capítulo 3).

Catecolaminas

Las catecolaminas se sintetizan por la médula suprarrenal y las neuronas, e incluyen **noradrenalina, adrenalina** y **dopamina** (fig. 37-7). El principal producto hormonal de la médula suprarrenal es la adrenalina y, en menor grado, la noradrenalina. Las catecolaminas consiguen su especificidad mediante modificaciones enzimáticas del aminoácido tirosina. Las catecolaminas se almacenan en vesículas secretoras que forman parte de la vía de secreción regulada. Se empaquetan junto con ATP, calcio y unas proteínas conocidas como **cromograninas**. Las cromograninas participan en la biogénesis de las vesículas secretoras y en la organización de los componentes dentro de las mismas. Las catecolaminas son solubles en la sangre, y circulan li-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A NIVEL CELULAR

Las hormonas bioactivas se generan a partir de prohormonas mediante la escisión proteolítica de la prohormona gracias a la actividad de las **convertasas de prohormona** (denominadas también **proproteínas**). La familia de convertasas de la prohormona incluye hfurina, hPC1, hPC2, hPACE4 y hPLC. Estas enzimas se expresan de forma específica según la célula. Por ejemplo, las células productoras de insulina (células β) de los islotes pancreáticos expresan tanto PC1 como PC2. La insulina se produce en forma de preproinsulina, que se rompe a proinsulina en el retículo endoplásmico y se envasa en vesículas de secreción en forma de proinsulina. Mientras permanece dentro de la vesícula de secreción, una parte del centro de una cadena única (el péptido de conexión [C]) se degrada de forma secuencial por acción de PC1 y PC2. La vesícula secretora madura contiene y segrega cantidades equimolares de insulina y péptido C. En ocasiones, las prohormonas contienen la secuencia de múltiples hormonas, como sucede con la proteína pro-opiomelanocortina (POMC), que contiene las secuencias de aminoácidos para la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y para las hormonas estimuladoras de los melanocitos (MSH). Las células hipofisarias sólo expresan PC1, y liberan exclusivamente ACTH como péptido bioactivo. Por el contrario, algunos tipos de neuronas y los queratinocitos expresan tanto PC1 como PC2, y pueden producir MSH. Existen también unas prohormonas, denominadas **poliproteínas**, que contienen múltiples copias del mismo péptido bioactivo. Por ejemplo, la secuencia de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) se repite seis veces dentro de la secuencia de la preproTRH. Se han descrito mutaciones poco frecuentes en PC1 en seres humanos, que se asocian con la obesidad infantil extrema, los defectos de la homeostasia de la glucosa, bajas concentraciones de glucocorticoides, pérdida de los ciclos menstruales e hipogonadismo, además de alteraciones funcionales digestivas.

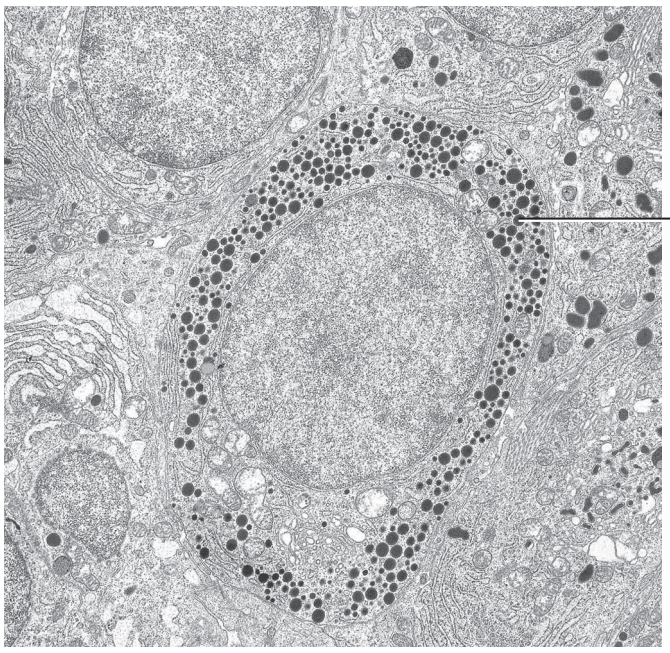
bres o unidas de forma laxa a la albúmina. Se parecen a las hormonas proteicas/peptídicas en que no atraviesan las membranas celulares con facilidad, y por ello actúan a través de receptores de membrana. Las catecolaminas muestran una semivida biológica corta (1-2 minutos) y se eliminan de la sangre principalmente mediante captación celular y modificación enzimática.

Hormonas esteroideas

Las hormonas esteroideas se sintetizan en la **corteza suprarrenal, ovarios, testículos** y **placenta**. Las hormonas esteroideas de estas glándulas pueden clasificarse en cinco grandes tipos: **progestágenos, mineralcorticoides, glucocorticoides, andrógenos** y **estrógenos**. Los progestágenos y los corticoides son esteroides de 21 carbonos,

APLICACIÓN CLÍNICA

Las gonadotropinas son las hormonas hipofisarias LH y FSH. Estas hormonas son heterodímeros constituidos por una subunidad común α y una subunidad β específica (v. capítulo 40). La orina de las mujeres posmenopáusicas es una fuente excelente de gonadotropinas, porque sus concentraciones séricas son elevadas como consecuencia de la pérdida de retroalimentación negativa por los esteroides ováricos (v. capítulo 43), y las hormonas se filtran y excretan intactas en la orina. Una tercera gonadotropina es la hormona placentaria denominada gonadotropina coriónica humana (hCG; v. capítulo 43). La hCG tiene la misma unidad α que todas las gonadotropinas, y una subunidad β específica. La hCG es una hormona extremadamente estable, y sus concentraciones en sangre se duplican cada 2 días durante el primer trimestre de la gestación. En consecuencia, las concentraciones urinarias de hCG también aumentan con rapidez. Las **pruebas de embarazo** se basan en la detección inmunológica de la subunidad β específica de la hCG como parte del heterodímero de hCG intacto.



● **Figura 37-6.** Ultraestructura de una célula productora de hormonas proteicas. Obsérvese la presencia de vesículas secretoras y retículo endoplásmico rugoso en la célula secretora de hormona proteica. (Tomado de Kierszenbaum AL: Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, 2.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

http://booksmedicos.org

Tabla 37-2. Hormonas esteroideas

Familia	Número de carbonos	Hormona específica	Lugar de síntesis principal	Receptor principal
Progesterona	21	Progesterona	Ovario Placenta	Receptor de progesterona (RP)
Glucocorticoides	21	Cortisol Corticosterona	Corteza suprarrenal	Receptor de glucocorticoides (RG)
Mineralcorticoides	21	Aldosterona 11-desoxicorticosterona	Corteza suprarrenal	Receptor de mineralcorticoides (RM)
Andrógenos	19	Testosterona Dihidrotestosterona	Testículos	Receptor de andrógenos (RA)
Estrógenos	18	Estradiol-17β Estriol	Ovario Placenta	Receptor de estrógenos (RE)

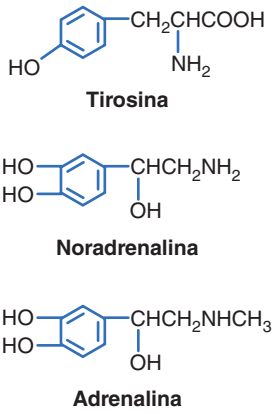


Figura 37-7. Estructura de las catecolaminas.

mientras que los andrógenos tienen 19 carbonos, y los estrógenos, sólo 18 (tabla 37-2). Las hormonas esteroideas incluyen también el metabolito activo de la **vitamina D** (v. capítulo 39), que es un secosteroide (es decir, uno de sus anillos está abierto).

Las hormonas esteroideas se sintetizan mediante una serie de modificaciones enzimáticas del colesterol y tienen un anillo de ciclopentanoperhidrofenantreno (o un derivado del mismo) central (fig. 37-8). Las modificaciones enzimáticas del colesterol son de tres tipos: hidroxilación, deshidrogenación/reducción y reacciones mediante liasas. El objetivo de estas modificaciones es producir un derivado del colesterol lo bastante característico como para ser reconocido por un receptor específico. Por tanto, los progestágenos se unen al **receptor de progesterona (RP)**, los mineralcorticoides lo hacen al **receptor de mineralcorticoides (RM)**, los glucocorticoides al **receptor de glucocorticoides (RG)**, los andrógenos se unen al **receptor androgénico (RA)** y los estrógenos y el metabolito activo de la vitamina D se unen a los **receptores de estrógenos (RE)** y al **receptor de la vitamina D (RVD)**, respectivamente. La complejidad de la acción de las hormonas esteroideas aumenta por la expresión de múltiples formas de cada receptor. Además, existe cierto grado de falta de especificidad entre las hormonas esteroideas y los receptores a los que se unen. Por ejemplo, los glucocorticoides se unen a los RM con alta afinidad, y los progestágenos, glucocorticoides y andrógenos pueden interaccionar todos ellos con los RP, RA y RG en distinto grado. Como se comenta más adelante, las hormonas esteroideas son hidrófobas y atraviesan con facilidad las membranas celulares. Por ello, los receptores esteroideos clásicos son intracelulares y actúan

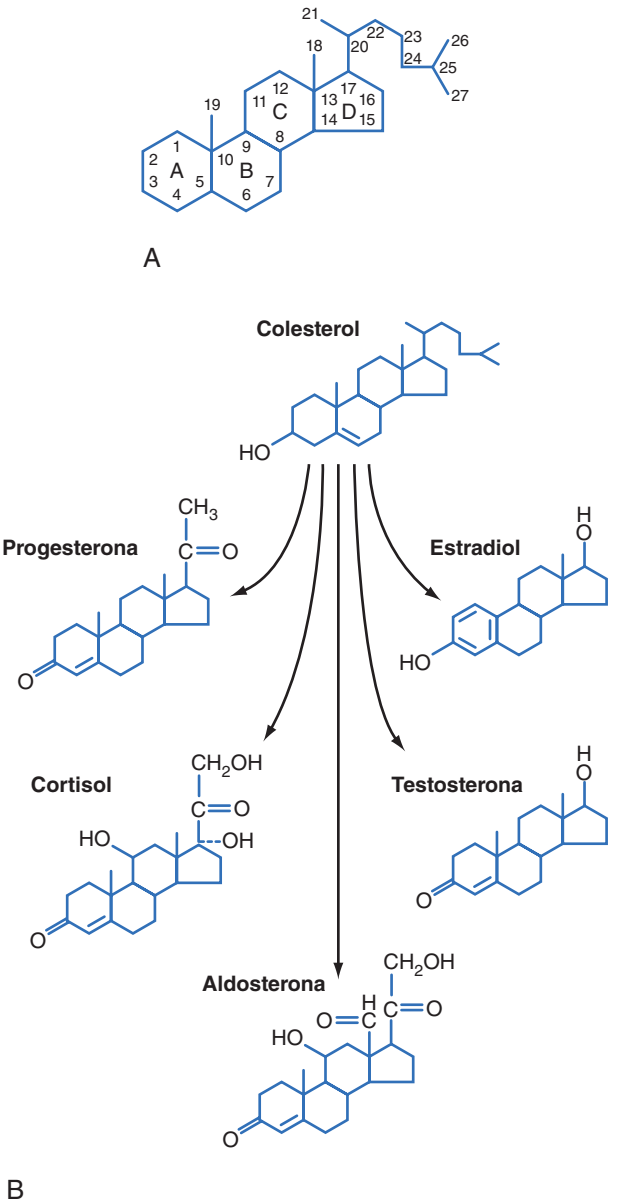


Figura 37-8. **A**, Estructura del colesterol, el precursor de las hormonas esteroideas. **B**, Estructura de las hormonas esteroideas.

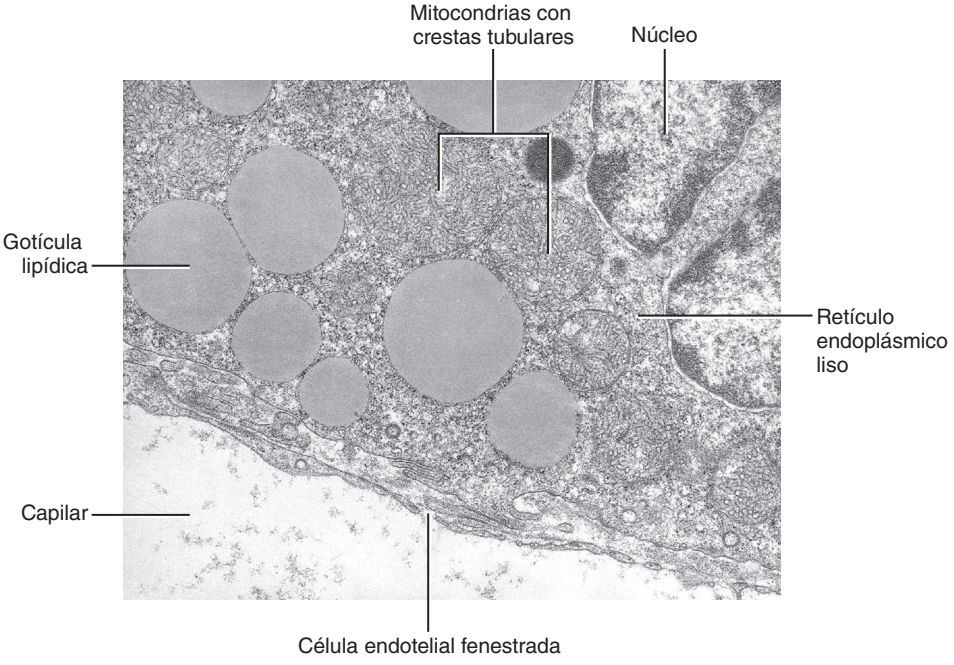
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

regulando la expresión de los genes. Se están recopilando pruebas sobre la presencia de receptores para esteroides en la membrana y al lado de la misma, que serían responsables de las acciones rápidas no genómicas de las hormonas esteroideas.

Las **células esteroidogénicas** se definen por su capacidad de convertir el colesterol en pregnenolona, que es la primera reacción común a todas las vías de la esteroidogénesis. Las células esteroidogénicas muestran cierta capacidad de síntesis de colesterol, pero a menudo lo obtienen de las lipoproteínas ricas en colesterol (lipoproteínas de baja y de alta densidad). La pregnenolona se modifica después mediante varias reacciones enzimáticas. Dada su naturaleza hidrofóbica, las hormonas esteroideas y sus precursores salen de las células esteroidogénicas con facilidad, y no se almacenan. Por tanto, la esteroidogénesis se regula a nivel de la captación, almacenamiento y movilización del colesterol, y de la expresión de genes de las enzimas esteroidogénicas y de su actividad. Los esteroides no se regulan a nivel de la secreción de hormona preformada. Una implicación clínica de este tipo de secreción es que se pueden liberar grandes cantidades de precursores de hormonas esteroideas con facilidad hacia la sangre cuando una enzima esteroidogénica de una vía determinada está ausente o inactiva. La ultraestructura de las células esteroidogénicas es distinta de la que se observa en las células que producen proteínas o catecolaminas. Las enzimas esteroidogénicas se localizan dentro de la membrana mitocondrial interna o de la membrana del retículo endoplásmico liso. Por tanto, las células esteroidogénicas contienen, de forma característica, abundantes mitocondrias y retículo endoplásmico liso (fig. 37-9). Estas células contienen también gotículas de lípidos, que constituyen un almacén de ésteres de colesterol.

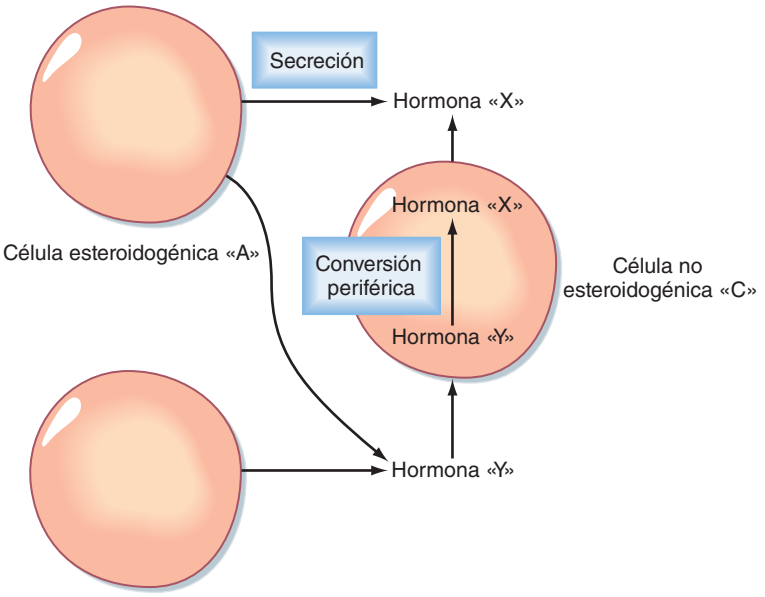
Un rasgo importante de la esteroidogénesis es que las hormonas esteroideas se modifican todavía más (además de las modificaciones implicadas en su desactivación y excreción) tras liberarse de la célula esteroidogénica original. Por ejemplo, la síntesis de estrógenos en el ovario y la placenta necesita por lo menos dos tipos celulares para que se complete la conversión de colesterol en estrógenos. Esto implica que una célula segrega el precursor y otra célula lo convierte en estrógenos. También se produce una importante **conversión periférica** a hormonas esteroideas activas. Por ejemplo, los testículos segregan pocos estrógenos. Sin embargo, los tejidos adiposo y muscular, entre otros, expresan la enzima capaz de convertir la testosterona (un potente andrógeno) en estradiol-17β (un potente estrógeno). Por tanto, la producción global de una hormona esteroidea X es equivalente a la suma de la hormona X segregada por una célula de tipo esteroidogénico y la conversión periférica de otros esteroides en dicha hormona X (fig. 37-10). La conversión periférica puede generar: *a)* una hormona más activa, pero de igual clase (p. ej., la conversión de 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D); *b)* una hormona menos activa que se puede activar de forma reversible en otro tejido (p. ej., la conversión del cortisol en cortisona a nivel renal, seguida de la conversión de la cortisona en cortisol en el tejido adiposo abdominal), o *c)* una clase distinta de hormona (p. ej., la conversión de la testosterona en estrógenos). La conversión periférica de los esteroides desempeña un papel importante en varios trastornos endocrinológicos (v. capítulos 42 y 43).

Dada su naturaleza no polar, las hormonas esteroideas no son solubles en la sangre. Por ello, circulan ligadas a unas **proteínas de transporte** entre las que se incluyen la albúmina y también las proteínas transportadoras específicas **globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG)** y **globulina transportadora de corticosteroides (CBG)** (v. más adelante). La excreción de las hormonas del organismo implica modificaciones inactivadoras, que se siguen de la **conjugación con glucurónido o sulfato** a nivel hepático. Estas modificaciones aumentan la solubilidad en agua del esteroide y disminuyen su afinidad por las proteínas transportadoras, lo que permite la excreción renal de la hormona esteroidea inactivada. Los compuestos de tipo esteroideo se absor-



● **Figura 37-9.** Ultraestructura de una célula esteroidogénica. Obsérvese la abundancia de gotículas lipídicas, retículo endoplásmico liso y mitocondrias con crestas tubulares. (Tomado de Kierszenbaum AL: Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, 2.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

http://booksmedicos.org

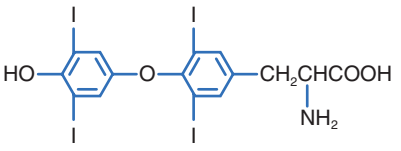


● **Figura 37-10.** Conversión periférica de las hormonas esteroideas.

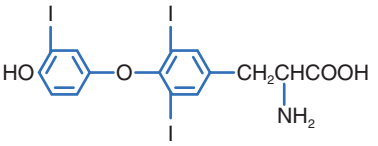
ben con bastante facilidad en el tubo digestivo, lo que permite su administración oral.

Yodotironinas

Las hormonas tiroideas son yodotironinas (fig. 37-11) que se elaboran mediante la unión de residuos de tirosina yodados a través de un enlace éter. Su especificidad viene determinada por la estructura tironina, además de por los lugares de yodización de esta molécula. Las hormonas tiroideas pueden atravesar la membrana mediante difusión y sistemas de transporte. Se almacenan de forma extracelular en el tiroides como parte integral de la glucoproteína denominada tiroglobulina. Las hormonas tiroideas son escasamente solubles en la sangre y en los líquidos acuosos, y se transportan en la sangre unidos (> 99%) a las proteínas transportadoras séricas. Una proteína de transporte muy importante es la **globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG)**. Las hormonas tiroideas muestran semividas largas (t½ para la tiroxina [T_4] = 7 días, y para la triyodotironina [T_3] = 18 horas). Las hormonas tiroideas se parecen a las esteroideas en que el **receptor para las hormonas tiroideas (RT)** es intracelular y se comporta como un factor de transcripción. De hecho, el RT pertenece a la misma familia de genes que incluye los receptores de las hormonas esteroideas y el RVD. Las hormonas tiroideas pueden administrarse por vía oral, y se absorbe suficiente cantidad de hormona intacta para que este tratamiento resulte eficaz.



3,5,3',5'-tetrayodotironina (tiroxina o T_4)



3,5,3'-triyodotironina (T_3)

● **Figura 37-11.** Estructura de las hormonas tiroideas, que son tironinas yodadas.

TRANSPORTE DE HORMONAS EN LA CIRCULACIÓN

Una parte importante de las hormonas esteroideas y tiroideas se transportan en la sangre ligadas a las proteínas plasmáticas que se producen de forma regulada a nivel hepático. La proteína y las hormonas polipeptídicas suelen transportarse libres en la sangre. Las concentraciones de hormona libre (H), ligada (HL) y de proteína transportadora plasmática (P) se hallan en equilibrio. Si se produce una reducción de las concentraciones de la hormona libre, se liberará más hormona de las proteínas transportadoras. Esta relación puede expresarse como:

● **Ecuación 37-1**

$$[H] \times [P] = [HL] \text{ o } K = [H] \times [P]/[HL]$$

donde K es la constante de disociación.

La hormona libre es la forma biológicamente activa que actúa sobre el órgano diana, que realiza el control mediante retroalimentación y que la elimina mediante captación y metabolismo celular. En consecuencia, cuando se tiene que valorar la situación hormonal, se debe determinar la concentración de hormona libre, no las concentraciones totales. Esto tiene especial importancia, porque las propias proteínas de transporte de las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hormonas se regulan en las situaciones de alteración endocrina o en otras enfermedades.

La unión a las proteínas sirve para varios fines. Prolonga la t½ de la hormona circulante. Muchas hormonas atraviesan las membranas celulares con facilidad y podrían entrar en las células o ser excretadas a nivel renal si no estuvieran ligadas a las proteínas. La hormona ligada constituye un «reservorio» de hormona y, como tal, puede servir como «tampón» frente a los cambios agudos de la secreción hormonal. Algunas hormonas, como los esteroides, son poco solubles en la sangre, y la unión a las proteínas facilita su transporte.

RESPUESTAS CELULARES A LAS HORMONAS

Las hormonas se denominan también **ligandos** en el contexto de la unión entre un ligando y su receptor, y **agonistas**, porque cuando se unen al receptor determinan una respuesta celular. Los **antagonistas** de receptores se ligan clásicamente a un receptor y lo bloquean en una situación inactiva, de forma que no puede inducir una respuesta celular. La pérdida o inactivación de un receptor condiciona la **resistencia frente a las hormonas**. La activación constitutiva del receptor determina una activación independiente de la hormona y no regulada de los procesos celulares.

Las hormonas regulan básicamente todos los aspectos fundamentales de la función celular de todos los sistemas orgánicos. Las hormonas controlan el crecimiento celular, lo que determina en último término su tamaño y la competencia para la división celular. Las hormonas regulan la diferenciación de las células y su capacidad de sobrevivir o de sufrir procesos de muerte programada. Influyen sobre el metabolismo celular, la composición iónica de los líquidos corporales y el potencial de la membrana celular. Las hormonas dirigen varios acontecimientos complejos relacionados con el citoesqueleto, como la forma celular, la migración, la división, la exocitosis, el reciclado/endocitosis y las adherencias intercelulares o entre las células y la matriz. Las hormonas regulan también la expresión y la función de las proteínas citosólicas y de la membrana, y una hormona específica puede determinar las concentraciones de su propio receptor o de los receptores para otras hormonas.

Aunque las hormonas pueden realizar un control pleiotrópico y coordinado de múltiples aspectos de la función celular, una hormona determinada no es la responsable de regular todas las funciones en un tipo celular determinado. En realidad, una hormona controla un subgrupo de funciones celulares sólo en los tipos celulares que expresan receptores para ella. De hecho, la expresión selectiva del receptor determina qué células responden ante una hormona determinada. Además, el estado de diferenciación de una célula determina su forma de responder ante una hormona. Por tanto, la especificidad de las respuestas hormonales depende de la estructura de la propia hormona, de los receptores para ella y del tipo celular en el que se expresan. Las concentraciones séricas de hormonas suelen ser muy bajas (10^{-11} a 10^{-9} M), de forma que un receptor debe tener una elevada afinidad y especificidad por su hormona correspondiente.

¿Cómo se traduce la unión entre receptor y hormona en una respuesta celular? La unión al receptor induce cambios de forma en el receptor, fenómeno que se denomina **señal**. La señal determina la activación de uno o más **mensajeros intracelulares**. Las moléculas mensajeras se ligan a continuación a las **proteínas efectoras** que, a su vez, modifican las funciones celulares específicas. La combinación de la unión entre el receptor y la hormona (señal), la activación de mensajeros (transducción) y la regulación de una o más proteínas efectoras se denomina **vía de transducción de señales** (conocida también como **vía de transmisión de señales**) y el resultado final se denomina **respuesta celular.** Las vías de transmisión de señales suelen caracterizarse por los siguientes aspectos:

1. Múltiples pasos jerárquicos en los que las proteínas efectoras «distales» dependen y son reguladas por unos receptores, transductores y proteínas efectores «proximales». Esto implica que la pérdida o inactivación de uno o más componentes de la vía condicionan una resistencia general a la hormona, mientras que la activación o sobreexpresión constitutiva de los componentes puede poner en funcionamiento una vía de forma no regulada.
2. Amplificación de la unión hormona-receptor inicial. La amplificación puede ser tan importante que la respuesta máxima frente a una hormona se consiga con la unión de la misma con un porcentaje pequeño de los receptores.
3. Activación de múltiples vías, o, por lo menos, regulación de múltiples funciones celulares, a partir de la unión entre un receptor y una hormona únicos. Por ejemplo, la unión de la insulina a su receptor activa tres vías de transmisión de señales distintas. Incluso en las vías relativamente sencillas (p. ej., activación por glucagón de la adenilato ciclasa), los acontecimientos distales divergentes permiten la regulación de múltiples funciones (p. ej., activación tras la transducción de la glucógeno fosforilasa y el aumento de la transcripción del gen de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa [PEPCK]).
4. Antagonismo mediante reacciones de retroalimentación negativa constitutivas y reguladas. Esto implica que una señal se amortigua, termina o ambas cosas mediante reacciones opuestas, y que la pérdida o ganancia de función de los componentes opuestos puede provocar la activación independiente de las hormonas de una vía específica o de la resistencia hormonal.

Como ya se comentó en el capítulo 3, las hormonas transmiten señales a las células mediante receptores de membrana o intracelulares. Los receptores de membrana tienen efectos rápidos sobre los procesos celulares (actividad enzimática, disposición del citoesqueleto), que son independientes de la síntesis de nuevas proteínas. Los receptores de membrana también pueden regular con rapidez la expresión de genes mediante cinasas móviles (p. ej., PKA, MAPK) o factores de transcripción móviles (p. ej., STAT, Smad). Las hormonas esteroideas consiguen efectos más lentos, pero más duraderos, porque determinan una remodelación de la cromatina con cambios en la expresión de los genes. Cada vez se dispone de más pruebas sobre el efecto rápido no genómico de las hormonas esteroideas, pero estas vías todavía se están analizando.

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

Las enfermedades endocrinas pueden clasificarse en sentido amplio como hiperfunción e hipofunción de vías hormonales específicas. La hipofunción se puede deber a una falta de hormona activa o a **resistencia frente a la hormona** como consecuencia de la inactivación de sus receptores o a defectos posreceptor. El **síndrome de feminización testicular** es una forma espectacular de resistencia hormonal en la que el receptor de andrógenos está mutado y no se activa por los andrógenos. En los pacientes en los que no se establece el diagnóstico antes de la pubertad, el testículo sufre una hiperestimulación, porque se pierde el mecanismo de retroalimentación negativa entre el testículo y la hipófisis. El aumento de las concentraciones de andrógenos no tiene un efecto biológico directo como consecuencia del defecto del receptor. Sin embargo, los andrógenos se convierten en la periferia en estrógenos, de forma que los individuos que son genéticamente varones (es decir, 46 XY) tienen un fenotipo externo muy feminizado, una identidad sexual femenina y, en general, muestran preferencia sexual por los varones (es decir, son heterosexuales en relación a su identidad sexual). El tratamiento incluye la extirpación de los testículos hiperestimulados (que se localizan dentro del abdomen y pueden sufrir una transformación maligna), tratamiento de sustitución con estrógenos y asesoramiento del paciente y de su pareja/cónyuge, si la tiene, para abordar el tema de la infertilidad y el sufrimiento psicológico y social.

La existencia de un receptor funcional es un requisito absoluto para la acción hormonal, y la pérdida del mismo determina los mismos síntomas que la ausencia de hormona. Además del receptor, existen vías relativamente complejas, en las que están implicados numerosos mensajeros intracelulares y proteínas efectoras. Por tanto, las enfermedades endocrinológicas pueden ser consecuencia de una expresión o actividad anormales (o ambas cosas) de estos componentes de las vías de transducción de señales. Por último, las señales hormonales pueden terminarse de varias formas, como la internalización del complejo hormona/receptor, la fosforilación/desfosforilación, la destrucción mediante proteosomas del receptor o la generación de inhibidores mediante retroalimentación.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. La transmisión de señales endocrinas implica: *a)* la secreción regulada de una molécula transmisora de señales extracelulares, denominada hormona, al líquido extracelular; *b)* la difusión de la hormona a los vasos y la circulación por todo el cuerpo, y *c)* la difusión de la hormona al exterior de los vasos para llegar al espacio extracelular y unirse a un receptor específico dentro de las células del órgano diana.
2. El sistema endocrino está constituido por el páncreas endocrino, las glándulas paratiroides, la hipófisis, el tiroides, las glándulas suprarrenales y las gónadas (testículos y ovarios).
3. La retroalimentación negativa es un importante mecanismo de control que aporta estabilidad a los sistemas endocrinos. Los ritmos hormonales están impuestos por circuitos de retroalimentación negativa.
4. Las hormonas proteicas/peptídicas se producen en los ribosomas, y se almacenan dentro de las células endocrinas en gránulos secretores rodeados de membrana. Es característico que no atraviesen las membranas con facilidad, y actúan mediante receptores asociados a la membrana.
5. Las catecolaminas se sintetizan en el citosol y los gránulos secretores, y no atraviesan la membrana celular con facilidad. Actúan a través de receptores asociados a la membrana celular.
6. Las hormonas esteroideas no se almacenan en los tejidos y, en general, atraviesan las membranas celulares con relativa facilidad. Actúan a través de receptores intracelulares.
7. Las hormonas tiroideas se sintetizan en las células foliculares y se almacenan en el coloide folicular como tiroglobulina. Atraviesan las membranas celulares y se asocian a receptores nucleares.
8. Algunas hormonas actúan a través de receptores de membrana, y sus respuestas están mediadas por sistemas asociados con la proteína G (adenilato ciclasa y fosfatidilinositol), calcio-calmodulina, receptores que contienen tirosincinasa, sistemas asociados con la tirosincinasa o receptores de cinasas de serina/treonina.
9. Otras hormonas se ligan a los receptores nucleares y regulan de forma directa la transcripción de los genes.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Regulación hormonal del metabolismo energético

En este capítulo se analiza la importancia de las hormonas para mantener un aporte constante de energía a las células corporales durante los períodos digestivo e interdigestivo, y durante el ayuno y el ejercicio.

INTRODUCCIÓN AL METABOLISMO ENERGÉTICO

Trifosfato de adenosina

Las células trabajan de forma continua para mantener su integridad y medio ambiente interno, responden a los estímulos y realizan funciones diferenciadas (fig. 38-1). La cantidad mínima de energía consumida se conoce como metabolismo basal (MB) o metabolismo basal en reposo (MBR).

En el adulto, otras formas de consumo energético incluyen:

1. La ingesta de alimento. Este acto genera un aumento pequeño obligado del consumo de energía, que se denomina termogénesis inducida por la dieta.
2. La termogénesis sin escalofríos. Este término alude a la energía que se gasta para producir calor, bien de forma obligatoria para mantener un estado de neutralidad térmica constante o de forma facultativa, cuando el individuo se expone de forma aguda al frío. Todos los tejidos contribuyen al proceso de termogénesis obligada.
3. La actividad física espontánea inconsciente, como «moverse de forma nerviosa».
4. Las tareas profesionales y el ejercicio voluntario (tabla 38-1), que muestran grandes variaciones entre los individuos y de un día a otro, o según las estaciones. El trabajo y el ejercicio generan la máxima necesidad de variar la ingesta calórica diaria, lo que confirma la gran importancia de las reservas energéticas para amortiguar las posibles discrepancias temporales entre el consumo y la utilización de la energía.

Del gasto promedio diario de 2.300 kcal (9.700 kJ) que tiene un adulto sedentario, el metabolismo basal supone el 60-70%, la termogénesis inducida por la dieta y obligada, el 5-15%, y la actividad física espontánea, el 20-30%. Cuando se realiza un trabajo físico diario pueden consumirse 4.000 kcal adicionales. Durante los períodos cortos de esfuerzo por motivos profesionales o recreativos, el gasto de energía puede ser más de 10 veces superior al basal. Los cambios transitorios y a largo plazo de la fisiología del individuo, como el embarazo, el crecimiento y el envejecimiento, o las infecciones y el cáncer, pueden modificar de forma notable las necesidades de energía.

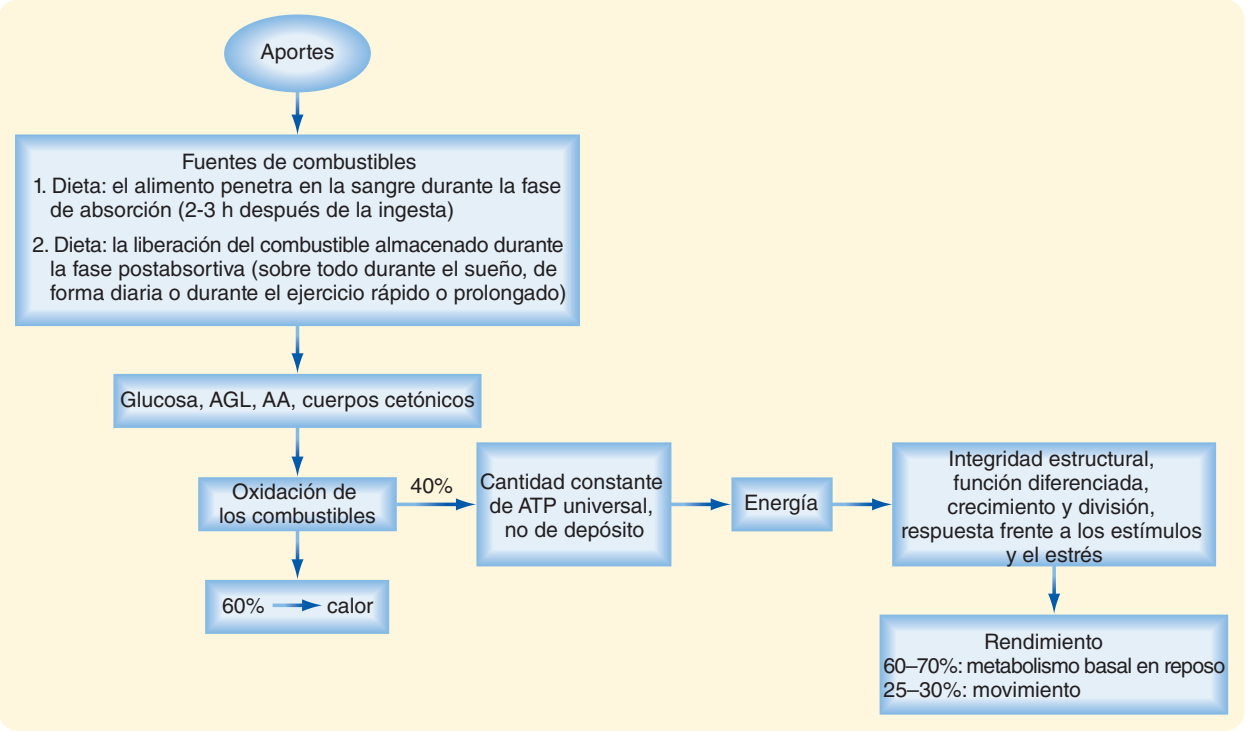
Las células obtienen la energía para realizar este trabajo principalmente a partir del **ATP**, que no se almacena. Por tanto, las células necesitan un aporte continuo de ATP, de forma que los seres humanos sintetizan bastante más de la mitad de su propio peso de ATP cada día. Este proceso se basa en la oxidación de la glucosa, los ácidos grasos libres (AGL), los aminoácidos (AA) y los cuerpos cetónicos. Como media, el proceso de oxidar combustibles para formar ATP tiene una eficiencia del 40%, y el 60% restante se pierde en forma de calor (v. fig. 38-1). Todos los combustibles se consiguen de la dieta: los seres humanos tienen que comer para seguir vivos. En condiciones normales, las personas comen de forma intermitente. Por tanto, el uso y la distribución de los combustibles se modifican con el tiempo.

Fases metabólicas

En general, se describen cuatro fases metabólicas (v. fig. 38-1): *a)* la fase **digestiva** o **absortiva**, que se produce durante las 2-3 horas que se tarda en digerir una comida concreta; *b)* la fase **interdigestiva** o **postabsortiva**, que se produce entre las comidas; *c)* la fase de **ayuno**, que suele ocurrir entre la última ingesta antes de acostarse y el desayuno (de hecho, los médicos hablan de valores hematológicos en «ayunas», como la glucemia en ayunas, cuando el paciente no come nada desde la media noche y se obtiene la muestra de sangre hacia las 8 de la mañana; el ayuno prolongado y la depauperación son formas extremas de ayuno), y *d)* el **ejercicio agotador** o trabajo físico, que suelen generar una intensa necesidad de energía durante un período de tiempo relativamente corto (p. ej., 1 hora).

Un rasgo central para la utilización de los distintos nutrientes es la naturaleza de las necesidades y capacidades específicas de las células. Las células que tienen pocas o ninguna mitocondria no pueden emplear los AGL ni los AA para obtener energía, y dependen por completo de la glucólisis anaerobia (v. más adelante). El encéfalo, que consume de forma continuada el 20% aproximadamente del oxígeno, no puede acceder de forma eficiente a los AGL circulantes para conseguir energía. El encéfalo convierte gran parte de su depósito de AA en neurotransmisores, en lugar de oxidarlos para generar energía. Esto implica que el encéfalo y algunos otros tejidos se ven obligados a emplear la glucosa. Dicho de otro modo, la función del encéfalo depende absolutamente de la glucemia en la sangre, en igual medida que lo hace del aporte continuo de oxígeno. Una reducción aguda de la glucemia por debajo de 50 mg/100 ml (es decir, una **hipoglucemia**) altera las funciones del SNC, incluida la vista, la capacidad cognitiva y la coordinación muscular, y provoca obnubilación y debilidad (fig. 38-2). Una hipoglucemia importante puede culminar en el coma y la muerte. Por tanto, un papel fundamental de las hormonas implicadas en la homeostasia metabólica es mantener la glucemia por enci-

http://booksmedicos.org



● **Figura 38-1.** Resumen del metabolismo energético.

● **Tabla 38-1.**
Estimaciones del consumo de energía en los adultos

Actividad	Consumo calórico (kcal/min)
Basal	1,1
Sedestación	1,8
Paseos, 1 km/h	4,3
Paseos, 2 km/h	8,2
Subir escaleras	9,0
Nadar	10,9
Ciclismo, 6 km/h	11,1
Trabajo doméstico	2-4,5
Trabajo en una fábrica	2-6
Granjeros	4-6
Construcción	4-9

Datos de Kottke FJ. En: Altman PL (dirs): Metabolism. Bethesda, MD, Federation of American Society for Experimental Biology, 1968.

ma de 60 mg/100 ml. Por el contrario, es importante mantener la glucemia en ayunas por debajo de 110 mg/100 ml. De hecho, las complicaciones asociadas con una diabetes mellitus mal controlada demuestran que no sólo la hipoglucemia es incompatible con la vida sino que un exceso de glucosa en la sangre también ocasiona estrés sobre la función celular, aumenta la morbilidad y acorta la vida (v. fig. 38-2).

Por tanto, se debe conseguir un equilibrio gracias al cual la ingesta de calorías discontinua se ajuste a la utilización o almacenamiento de los sustratos energéticos según sea necesario, en función de una demanda de energía que existe siempre, pero que fluctúa. Este equilibrio se consigue mediante la activación e inactivación diferencial de algunas vías metabólicas selectivas durante la fase de alimentación (es decir, cuando hay un aporte calórico) o durante el período interdigestivo, el ayuno prolongado o el ejercicio (es decir, cuando existe una deficiencia de calorías). Es importante que todos los órganos y tejidos no puedan sencillamente transportar la glucosa de la sangre y oxidarla en la misma medida siempre. En las siguientes secciones se realiza un breve repaso de las principales vías metabólicas implicadas en la utilización y el almacenamiento de la glucosa, los AGL y los AA. También se analiza el combustible no derivado de la dieta, los cuerpos cetónicos, que se elaboran en el hígado para que los utilicen otros órganos durante el ayuno.

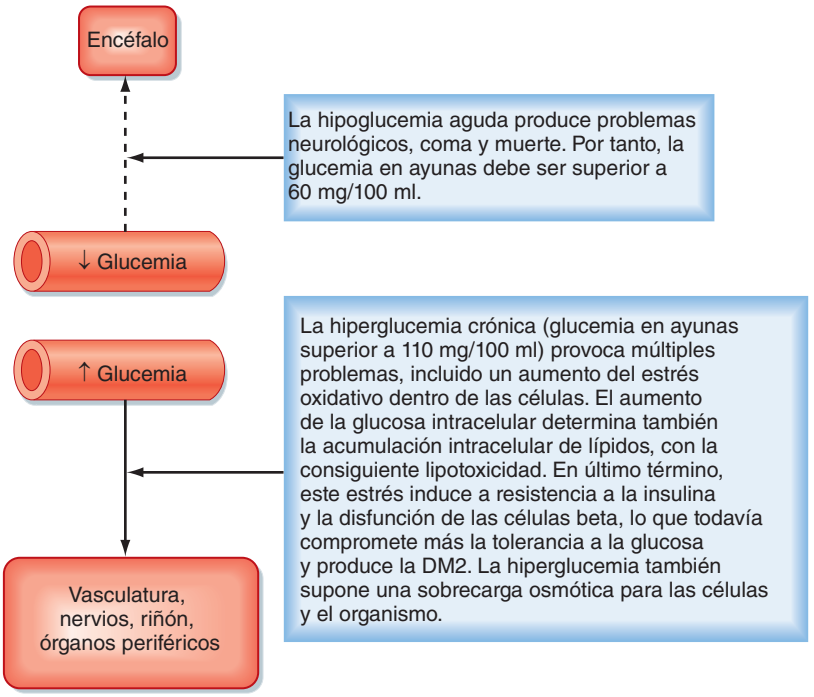
SÍNTESIS DE ATP

Elaboración de ATP a partir de hidratos de carbono

El ATP se genera mediante la oxidación de los hidratos de carbono, los AGL y los AA. El principal hidrato de carbono empleado por las células es el monosacárido de seis carbonos (hexosa) **glucosa**. El proceso de oxidación de la glucosa por completo implica tres fases fundamentales: *a)* transporte y atrapamiento de la glucosa dentro de las células; *b)* **glucólisis** (es decir, separación o lisis de la molécula de seis carbonos de la glucosa [gluco]) para generar una molécula de tres carbonos denominada piruvato (aerobio) o lactato (anaerobio), y *c)* **ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC)**, que se produce en la matriz interna de la mitocondria cerca de los componentes de la cadena de transporte de electrones, y la **fosforilación oxidativa**.

Durante la primera fase (fig. 38-3), la glucosa atraviesa la membrana celular gracias a unos transportadores de la glucosa facilitadores bidireccionales denominados **GLUT**. Cuando está dentro de la célula, la glucosa no puede salir, porque se fosforila a **glucosa-6-fosfato (G6P).** Esta fosforilación está catalizada por las **hexocinasas**. La hexocinasa que se expresa en las células hepáticas y β pancreáticas muestra una baja afinidad por la glucosa (es decir,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 38-2.** Importancia de mantener la glucemia dentro de los valores normales. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

A NIVEL CELULAR

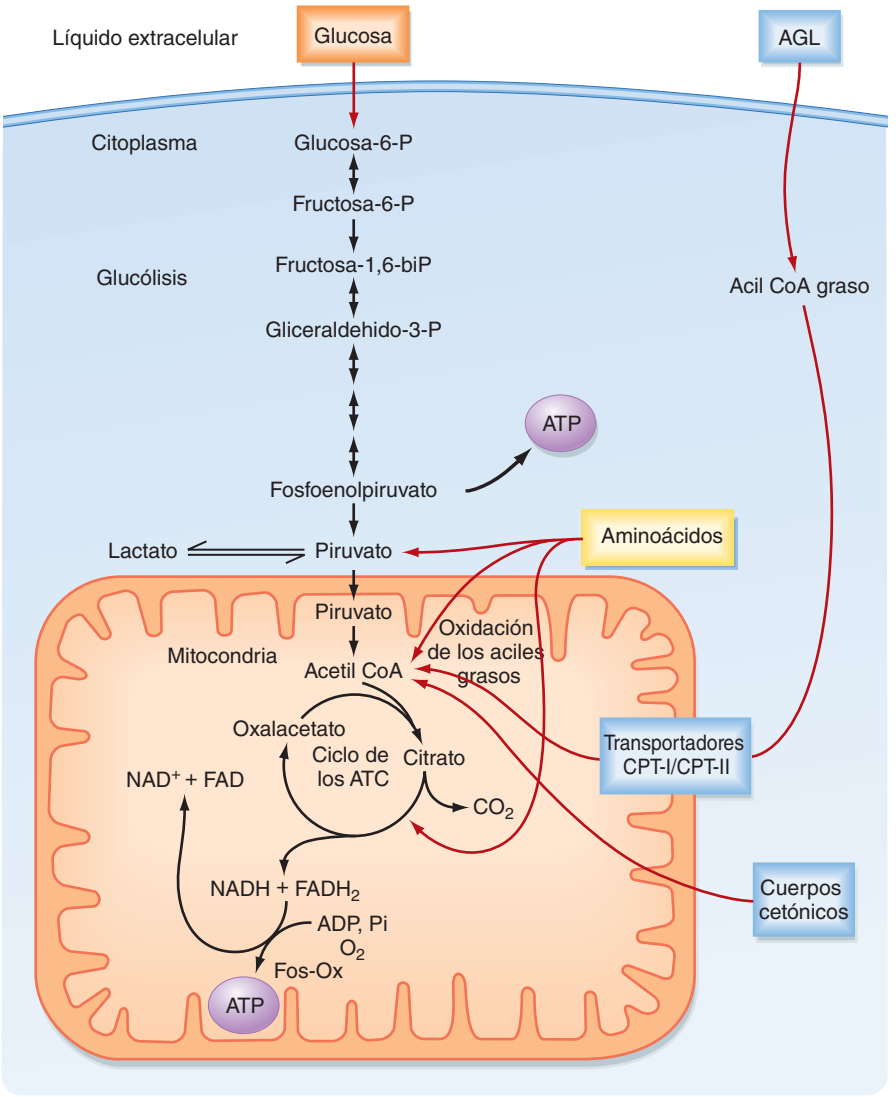
La glucosa es una molécula hidrófila y, como tal, no puede atravesar las membranas celulares por difusión. Las dos familias de transportadores de la glucosa son los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT) y los transportadores GLUT mediante difusión facilitada. Los SGLT se localizan en la membrana apical de los epitelios simples (intestino y túbulos proximales renales) y participan en el transporte transepitelial de la glucosa. Los GLUT son un sistema de transporte transmembrana independiente del sodio para la glucosa mediante difusión facilitada. **GLUT1** y **GLUT3** se expresan ampliamente y son transportadores de alta afinidad y baja capacidad. Estas isoformas de GLUT están relacionadas con las **hexocinasas** de alta afinidad. La hexocinasa fosforila la glucosa para dar lugar a glucosa-6-fosfato (G6P). Como la G6P no se liga a los GLUT, la G6P no puede abandonar la célula. En consecuencia, la reacción de la hexocinasa compromete la glucosa hacia las vías metabólicas. **GLUT2** es una isoforma de baja afinidad y alta capacidad expresada en el hígado, células β de los islotes pancreáticos y vertiente basolateral de las células intestinales y tubulares renales. En el hígado y en las células β, GLUT2 está acoplado a una isoforma de baja afinidad de la hexocinasa denominada **glucocinasa**. GLUT2 y glucocinasa desempeñan papeles importantes durante la fase digestiva, en la que la glucemia es alta. La expresión y localización en la membrana de GLUT1, GLUT2 y GLUT3 es independiente de la insulina. Por el contrario, **GLUT4** es **un tipo de GLUT dependiente de la insulina**, que se expresa principalmente en el músculo esquelético y el tejido adiposo. Se localiza en las membranas de las vesículas citoplasmáticas. Como respuesta a la transmisión de señales por la insulina, GLUT4 se inserta en la membrana plasmática. GLUT4 tiene un papel central en la «**tolerancia a la glucosa**», que es la capacidad de la insulina para evitar aumentos de la glucemia durante y después de una comida. En el músculo, GLUT4 se acopla a la actividad de hexocinasa I y II. La expresión del gen de la hexocinasa II aumenta con rapidez gracias a la insulina. Por tanto, la insulina estimula la captación de glucosa a nivel muscular y su fosforilación rápida a G6P.

transporta glucosa sólo cuando sus concentraciones son elevadas) y se denomina **glucocinasa**.

La segunda fase es la **glucólisis** (v. fig. 38-3), que tiene lugar en el citoplasma. La glucólisis tiene un rendimiento neto de 2 moles de ATP producidos por cada mol de glucosa, y consume un cofactor necesario, el NAD^+, que es reducido a NADH. En presencia de una fosforilación oxidativa robusta (en relación con la velocidad de la glucólisis), el NADH se convierte de nuevo en NAD^+ por un mecanismo dependiente del oxígeno, y el principal producto de la glucólisis es el piruvato (glucólisis oxidativa). Si la célula tiene pocas o ninguna mitocondrias (eritrocitos, cristalino del ojo), no puede realizar la fosforilación oxidativa ni emplear este mecanismo para oxidar el NADH y regenerar el NAD^+. En este caso, la regeneración del NAD^+ se consigue mediante la reducción del piruvato a lactato por un proceso de glucólisis anaerobia.

Durante el tercer proceso (v. fig. 38-3), el piruvato entra en las mitocondrias y se convierte en acetil coenzima A (acetil CoA). El acetil CoA se metaboliza todavía más mediante el **ciclo de los ATC** y el proceso acoplado de **fosforilación oxidativa** a través de la **cadena de transporte de electrones**. Este segundo estadio de la oxidación consigue producir casi 20 veces más ATP que la glucólisis. Por tanto, el ciclo de los ATC y la fosforilación oxidativa son métodos muy eficientes para producir ATP a partir de la glucosa. Sin embargo, se necesita O_2 molecular. Por esto, los seres humanos necesitan respirar aire, y la fosforilación oxidativa sólo se puede llevar

http://booksmedicos.org



● **Figura 38-3.** El ATP se elabora a partir de la glucosa, los AA, los AGL y los cuerpos cetónicos. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

a cabo cuando los sistemas respiratorio y cardiovascular aportan oxígeno a los tejidos. Por tanto, incluso los tejidos con mitocondrias dependen de la glucólisis anaerobia para determinadas necesidades. El proceso de fosforilación oxidativa también contribuye de forma especial a la generación de las **especies reactivas del oxígeno (ROS)**, que generan un estrés oxidativo lesivo para las células.

Elaboración de ATP a partir de los ácidos grasos libres

Los otros dos sustratos energéticos, los AGL y los AA, evitan la glucólisis y entran en el ciclo de ATC/fosforilación oxidativa en forma de piruvato, acetil CoA o componentes distintos del ciclo de los ATC. Los AGL se liberan en el tejido adiposo mediante lipólisis, y circulan por la sangre unidos a la albúmina sérica. Las proteínas de transporte se encargan de translocar los AGL al interior de las células. Los AGL se metabolizan en las mitocondrias mediante procesos cíclicos repetitivos de **β-oxidación** (v. fig. 38-3). Para ello, los AGL deben ser transportados a la matriz mitocondrial interna por acción del sistema de transportadores de **carnitina-palmoitiltransferasa (CPT-I** y **CPT-II)**. Cada ciclo de β-oxidación elimina dos moléculas de carbono cada vez de las cadenas de AGL, y genera una molécula de acetil CoA, que se oxida a través del ciclo de los ATC y la fosforilación oxidativa. Además de generar acetil CoA, en cada ciclo de β-oxidación se genera una molécula de $FADH_2$ y NADH, lo que permite producir hasta 17 moléculas de ATP mediante la fosforilación oxidativa. Por tanto, los AGL son una fuente de almacenamiento de energía más eficiente que los hidratos de carbono, dado que las células pueden obtener más ATP por cada carbono de AGL que de glucosa.

Elaboración de ATP a partir de los aminoácidos

Los AA también pueden oxidarse tras su transaminación (transferencia de su grupo amino a otra molécula). Los esqueletos de carbono de los AA convergen en el ciclo de los ATC gracias a su conversión a productos intermedios, entre los que destacan el piruvato, el acetil CoA, el α-cetoglutarato, el succinil CoA, el fumarato y el oxaloacetato (v. fig. 38-3). El grupo amino de los AA puede dar lugar a amoníaco, un compuesto muy tóxico. Por tanto, la utilización de los AA para la producción de energía se debe acoplar con el ciclo de la urea hepático, que convierte el amoníaco en urea.

Elaboración de ATP a partir de los cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos son moléculas de cuatro carbonos, entre los que se incluyen el **acetoacetato** y el **β-hidroxibutirato**. La dieta no contiene cantidades significativas de cuer-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

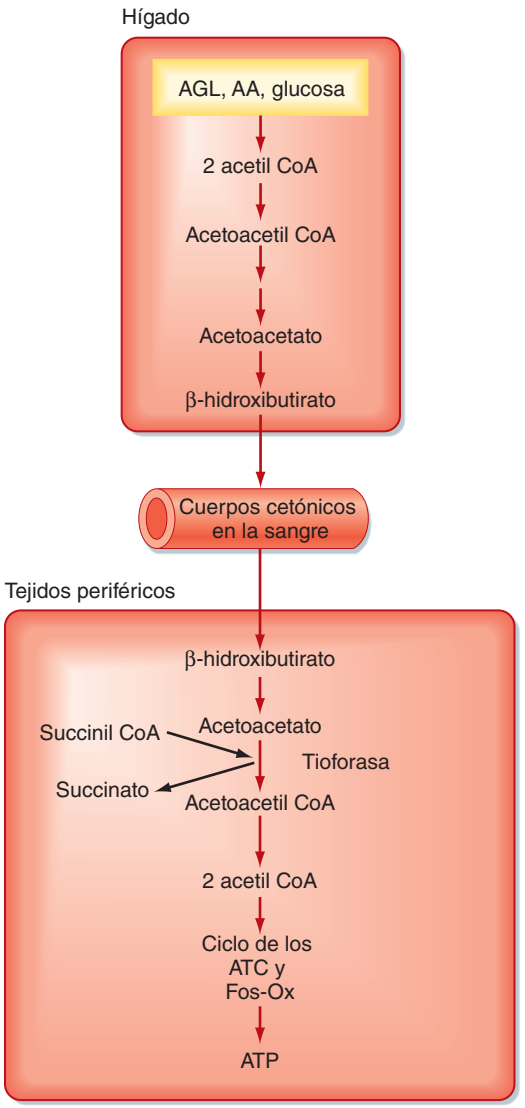
pos cetónicos en comparación con los hidratos de carbono, grasas y AA. Los cuerpos cetónicos son un cuarto tipo de combustible, que se sintetiza a partir del acetil CoA a nivel hepático y se exporta a la corriente sanguínea para que otros órganos lo empleen. Los tejidos extrahepáticos convierten los cuerpos cetónicos en acetil CoA empleando el succinil CoA como donante de CoA y la enzima **tioforasa** (fig. 38-4). El hígado no contiene tioforasa, y no puede emplear los cuerpos cetónicos para cubrir sus propias necesidades energéticas.

FORMAS DE ALMACENAMIENTO DE LA ENERGÍA

Glucógeno

En general, los nutrientes se almacenan en la fase de alimentación. La glucosa puede almacenarse en forma de **glucógeno**, que es un gran polímero de moléculas de glucosa. Cuando la glucosa queda atrapada en las células en forma de G6P, puede convertirse en glucosa-1-fosfato, que se incorpora a las cadenas de glucógeno mediante dos reacciones repetitivas. La enzima principal regulada en la glucogénesis es la **glucógeno sintasa** (fig. 38-5).

Durante el período interdigestivo, las moléculas individuales de glucosa pueden separarse del glucógeno y metabolizarse a G6P de nuevo (v. fig. 38-5). La principal enzima de la glucogenólisis es la **glucógeno fosforilasa**. En el hígado, la G6P puede convertirse en glucosa mediante la **glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa)** y la glucosa que se genera por este mecanismo puede ser sacada de la célula mediante un transportador bidireccional, GLUT2. Por tanto, el glucógeno hepático puede contribuir de forma directa a la glucemia en sangre. El músculo no expresa G6Pasa, de forma que la glucogenólisis se relaciona con la glucólisis intramiocelular. El glucógeno muscular puede contribuir a la glucemia de forma indirecta. La glucólisis muscular genera lactato, que se convierte en glucosa a nivel hepático mediante el proceso de gluconeogénesis (v. más adelante).



● **Figura 38-4.** Producción de cuerpos cetónicos en el hígado y utilización en los tejidos periféricos. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

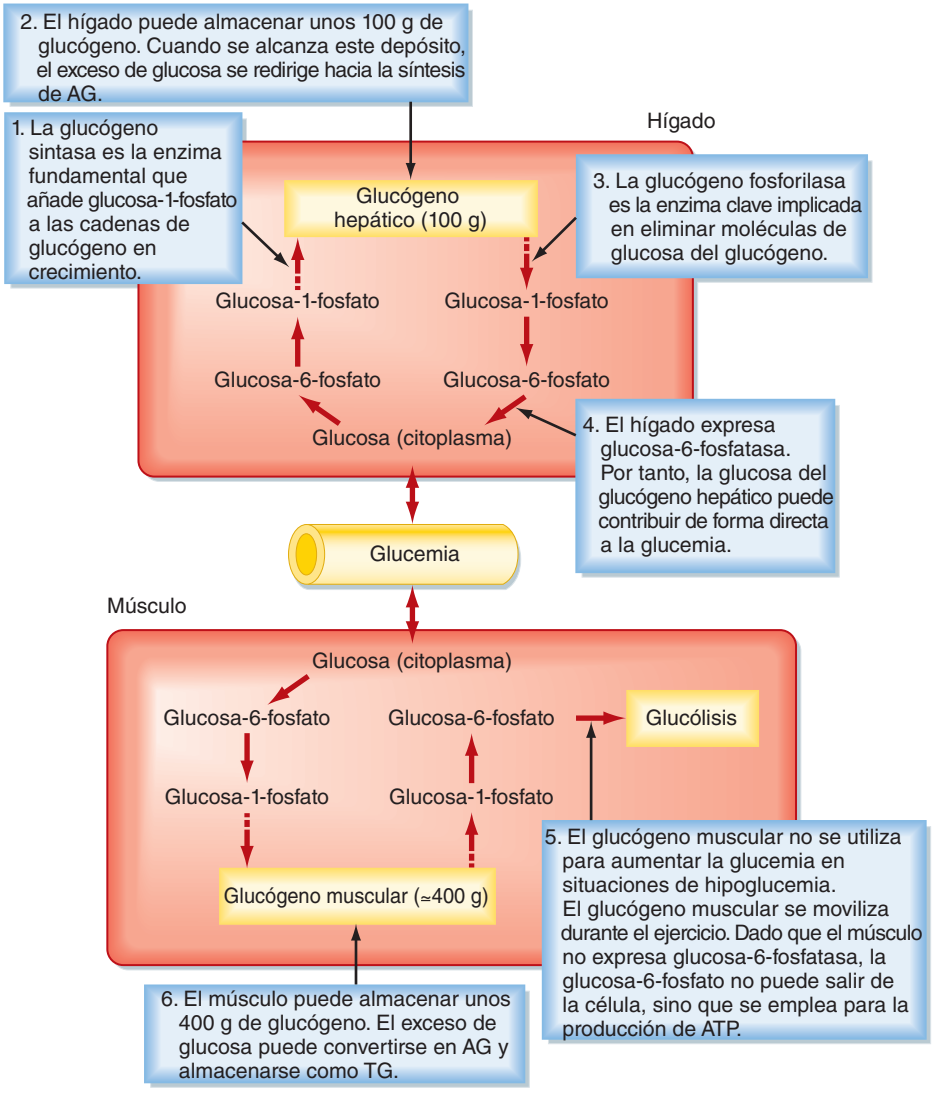
Triglicéridos

Los **triglicéridos (TG)** son la forma de depósito de los lípidos de los nutrientes (p. ej., los AGL). Los TG se obtienen de la dieta o se sintetizan a nivel endógeno por el hígado cuando se recibe un exceso de calorías. Cada molécula de TG está compuesta por tres cadenas de ácidos grasos con un enlace éster en cada uno de los tres carbonos de glicerol. Los TG pueden almacenarse en la mayoría de los tejidos, pero sólo el **tejido adiposo** ha desarrollado la capacidad de ser un depósito seguro y eficiente de TG. La acumulación significativa de TG en otros órganos (músculo cardíaco, hígado) puede alterar su función fisiológica y provocar la muerte celular. La acumulación de TG en el músculo esquelético y en el hígado inducen la resistencia a la insulina, con intolerancia a la glucosa. Por tanto, el organismo ha desarrollado mecanismos de transporte para llevar al tejido adiposo los TG de la dieta y los sintetizados de forma endógena. Estos mecanismos de transporte implican la formación de **partículas de lipoproteínas**, que consisten en recubrir los TG y ésteres de colesterol hidrófobos con una cubierta relativamente más hidrófila (o anfipática) de colesterol libre y fosfolípidos (fig. 38-6). Las vitaminas liposolubles (es decir, las vitaminas E, A, D y K) también se asocian con lipoproteínas. Las apoproteínas específicas, además de las enzimas y las proteínas de transferencia, se asocian a la superficie de las partículas de lipoproteínas tanto antes de la secreción como durante el tránsito por la sangre. El complemento proteico de las partículas de lipoproteínas es absolutamente necesario para que realicen sus funciones específicas y para su eliminación metabólica. Las lipoproteínas se resumen en la tabla 38-2.

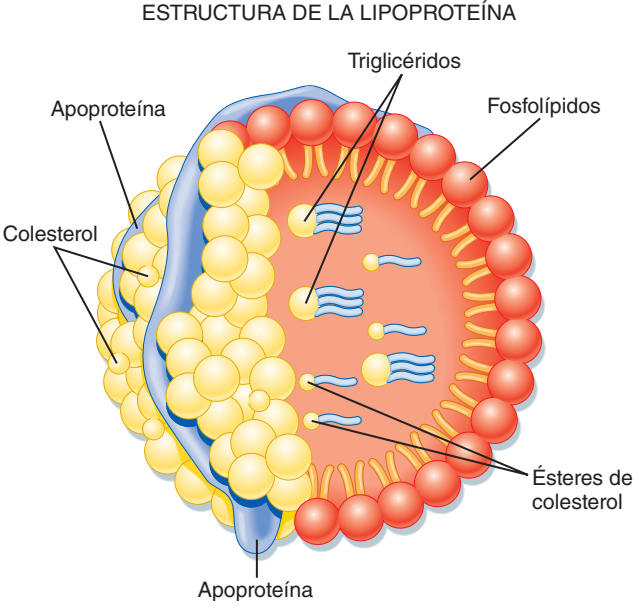
Triglicéridos de la dieta

La mayoría de los TG almacenados en el tejido adiposo se originan en la dieta. Los TG de la dieta se digieren por las lipasas en la luz intestinal, y son absorbidos por las células intestinales a modo de AGL y 2-monoglicéridos. Estos componentes se vuelven a ensamblar en TG dentro de los enterocitos. Las células intestinales incorporan los TG a una partícula de lipoproteína, denominada **quilomicrón**, que entra a los linfáticos de la vellosidad (fig. 38-7). Los linfáticos intestinales evitan la circulación portal hepática y el hígado, y se vacían en la circulación general. Cuando llegan a la sangre, los quilomicrones viajan hacia el tejido adiposo, el músculo esquelético y el músculo cardíaco, donde los TG se descargan como AGL y glicerol.

http://booksmedicos.org



● **Figura 38-5.** La síntesis y degradación del glucógeno cubre distintas necesidades en el hígado y el músculo. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)



● **Figura 38-6.** La partícula de lipoproteína. La monocapa externa de la partícula contiene colesterol libre, fosfolípidos y apoproteínas. Los ésteres de colesterol y los TG, que son muy hidrófobos, se concentran dentro del núcleo de la partícula. Las lipoproteínas transportan también vitaminas liposolubles. (Tomado de Baynes JW, Dominiczak MH: Medical Biochemistry, 2.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2005.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 38-2. Características de las distintas partículas de lipoproteínas

Partícula	Principal componente lipídico	Apoproteínas	Función	Fomenta la aterosclerosis
Quilomicrones	TG	B-48 (A, C, E)	Transporte de los TG de la dieta al tejido adiposo (entre otros)	No
Restos de quilomicrones	TG	B-48 (A, C, E)	Distribución de los TG dietéticos residuales al hígado Intercambio de TG por EC del HDL y distribución de EC al hígado	Sí
VLDL	TG	B-100 (A, C, E)	Transporte de los TG sintetizados de forma endógena al tejido adiposo y a los músculos cardíaco y esquelético Intercambio de TG por EC del HDL	No
IDL (restos de VLDL)	TG y colesterol	B-100, E	Distribución de los TG y colesterol dietéticos residuales al hígado Intercambio de TG por EC del HDL y distribución de EC al hígado	Sí
LDL	Colesterol	B-100	Aporta colesterol al hígado, células esteroidogénicas y células en división	Sí
HDL	Colesterol	As (C, E)	Acepta el colesterol de las células periféricas, lo esterifica y transporta EC al hígado	No
			Intercambio de los EC por TG en VLDL, IDL y restos de quilomicrones Ateroprotector por distintos mecanismos, como las enzimas de transporte (paraoxonasa) que inhiben la oxidación de LDL Actúa como un reservorio para las apolipoproteínas circulantes (A, C y E) para transferirlas a otras partículas de lipoproteínas	Ateroprotectora

EC: ésteres de colesterol.

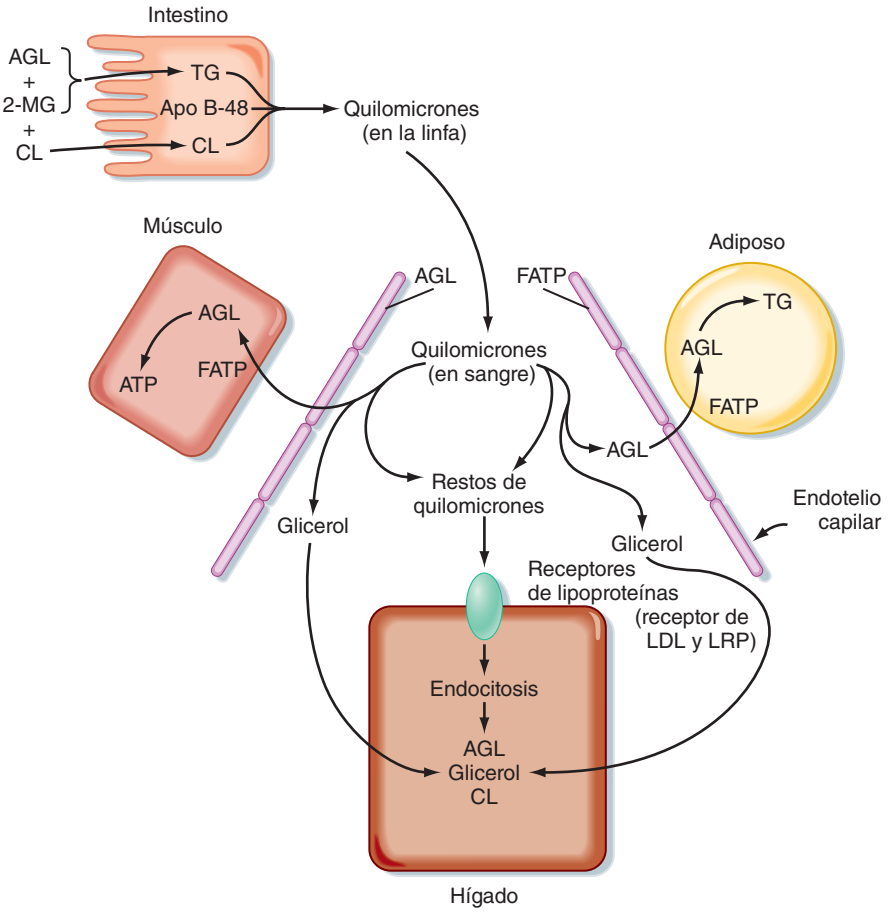


Figura 38-7. Las grasas de la dieta se transportan desde el intestino delgado al tejido adiposo como partículas de quilomicrones. Los AGL de la dieta y los 2-monoglicéridos (2-MG) se transportan dentro del enterocito y se reesterifican en TG. Otros lípidos complejos (colesterol [CL], ésteres de colesterol y fosfolípidos) forman complejos con los TG y la apolipoproteína B-48 (apo B-48) dentro de los quilomicrones. En los lechos capilares del tejido adiposo, los quilomicrones son digeridos por la lipoproteína lipasa (LPL), y los AGL liberados se transportan dentro de los adipocitos por los transportadores de ácidos grasos (FATP), y se reesterifican en TG. En los músculos cardíaco y esquelético los AGL se emplean para la producción de energía. Los restos de quilomicrones parcialmente digeridos se ligan al receptor de LDL (LDLR) y su proteína relacionada (LRP, a través de apo E), y son endocitados por los hepatocitos.

Una apoproteína fundamental de los quilomicrones es **apo B-48**. Los quilomicrones segregados adquieren apoproteínas adicionales mediante la transferencia de proteínas procedentes de las **lipoproteínas de alta densidad (HDL)** de la sangre. Por ejemplo, la **apo C-II** es una apoproteína que se intercambia entre HDL y quilomicrones. La apo C-II se comporta como un activador/cofactor de la enzima **lipoproteína lipasa (LPL)**, que digiere los quilomicrones circulantes. La LPL es sintetizada por los adipocitos y las células musculares, y se segrega y al final transloca a la superficie apical del endotelio que reviste los capilares vecinos, sobre la cual la LPL sigue unida de forma no covalente gracias a los proteoglucanos heparán sulfato. Docenas de moléculas de LPL se ligan a las partículas de lipoproteínas y las digieren, de forma que se liberan los AGL y el glicerol (v. fig. 38-7). Varias proteínas transportadoras de ácidos grasos participan en el transporte de los AGL desde la superficie apical de las células endoteliales al citoplasma de las células vecinas.

http://booksmedicos.org

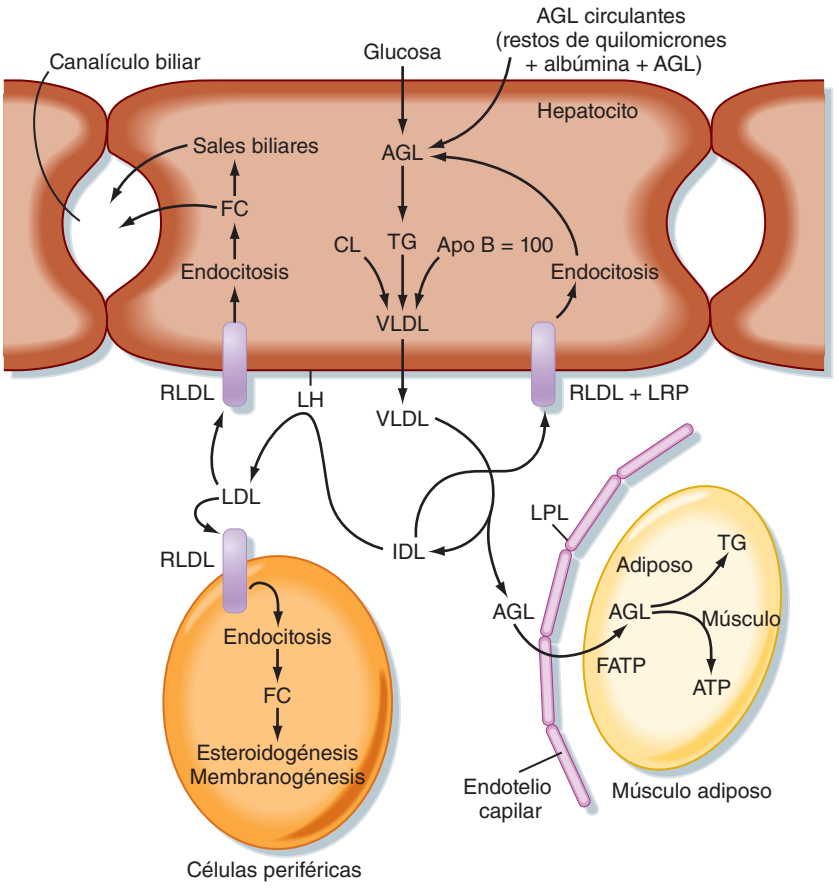
Cuando los AGL penetran en la célula, se convierten de forma inmediata en acil CoA graso. En el músculo cardíaco y esquelético los acil CoA grasos se oxidan para producir ATP. Los AGL se almacenan dentro de los adipocitos en forma de TG. La esterificación de la primera cadena de acil graso necesita glicerol-3-fosfato (G3P). Los adipocitos no expresan glicerol cinasa y no pueden sintetizar G3P de forma directa a partir del glicerol liberado de los quilomicrones. Los adipocitos generan G3P a partir de los productos intermedios de la glucólisis. Los quilomicrones parcialmente depleccionados de TG tras su digestión parcial se denominan **restos de quilomicrones**. Estas moléculas se eliminan en el hígado mediante un proceso de endocitosis mediada por receptor, que requiere otra apoproteína, la **apo E**. Múltiples apoproteínas apo E se transfieren a un quilomicrón a partir del HDL y se unen al receptor de las **lipoproteínas de baja densidad (LDL)** y la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP) en la membrana del hepatocito.

Triglicéridos sintetizados de forma endógena

Los TG también pueden sintetizarse a partir de la glucosa y de otros precursores de acetil CoA (fig. 38-8). Este proceso tiene lugar durante los períodos de importante ingesta calórica, en los que los depósitos de glucógeno hepáticos y musculares se saturan y el aporte de glucosa supera la necesidad de síntesis de ATP (es decir, cuando se produce una obesidad inducida por la dieta). El principal lugar de síntesis endógena de AGL y TG en los seres humanos es el hígado, que, en general, lo hace como respuesta a una glucemia elevada. La glucosa se metaboliza a acetil CoA y, posteriormente, a citrato en la primera reacción del ciclo de los ATC. Sin embargo, la presencia de unas concentraciones eleva-

APLICACIÓN CLÍNICA

El síndrome de hiperquilomicronemia familiar se debe a mutaciones inactivadoras de **LPL** o de su cofactor **apo C-II**. En estos individuos, los TG no pueden ser digeridos de forma eficiente ni descargados de los quilomicrones tras ingerir una comida con lípidos. Habitualmente, los quilomicrones se eliminan de la sangre a las 12 horas de una comida. En los individuos con deficiencia de LPL o apo C-II, los quilomicrones cargados de TG persisten durante días tras una sola comida. Las concentraciones plasmáticas de TG en ayunas suelen ser inferiores a 160 mg/dl, pero en los individuos afectados superan clásicamente los 1.000 mg/dl. Muchos de estos pacientes con síndrome de hiperquilomicronemia familiar, aunque no todos, desarrollan **pancreatitis, hepatosplenomegalia** (es decir, aumento de tamaño del hígado y el bazo por la fagocitosis de quilomicrones por las células reticuloendoteliales de estos órganos), **lipemia retiniana** (es decir, vasos opalescentes en la retina) y **xantomas eruptivos** (agregados de masas blanco-amarillentas en la piel). La VLDL también está aumentada (v. más adelante), aunque en menor grado que los quilomicrones. El principal tratamiento de este síndrome es la **restricción de las grasas en la dieta**. Dado que los quilomicrones transportan también las vitaminas liposolubles dentro del organismo, se necesitan **suplementos de vitaminas**.



● **Figura 38-8.** Las grasas que se sintetizan de forma endógena son transferidas desde los hepatocitos al tejido adiposo en forma de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las VLDL son digeridas por la LPL en los lechos capilares del tejido adiposo, músculo esquelético y otros tejidos. Las VLDL digeridas de forma parcial (lipoproteínas de densidad intermedia [IDL]) se digieren todavía más por la lipasa hepática (LH), lo que da lugar a partículas de LDL, que son endocitadas a través del receptor de LDL (RLDL) en las células periféricas y los hepatocitos. Las IDL se endocitan luego por los hepatocitos tras ligarse al RLDL y el LRP. FC: colesterol libre.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

das de ATP y NADH en un estado de buena alimentación impide la progresión del ciclo de los ATC y condiciona que se acumule el citrato a nivel mitocondrial. Entonces, el citrato se transloca al citoplasma, donde se convierte de nuevo en acetil CoA citosólico y oxaloacetato. Una vez dentro del citoplasma, la acetil CoA puede incorporarse a la síntesis de acil CoA y TG (v. más adelante). Los aciles CoA grasos se esterifican a G3P para formar monoglicéridos, diglicéridos y, por último, triglicéridos. Los TG no se almacenan en condiciones normales en gran cantidad en el hígado, sino que se transfieren al tejido adiposo. Por tanto, los TG deben ser empaquetados en el hígado dentro de unas partículas de lipoproteínas denominadas **lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)**, antes de ser segregados a la sangre. Igual que los quilomicrones, las VLDL contienen un centro de TG y ésteres de colesterol muy hidrófobos y una cubierta de fosfolípidos y colesterol libre anfipáticos. La partícula de VLDL también contiene **apo B-100**. Tras su secreción, las VLDL se unen a otras proteínas originadas en las partículas de HDL circulantes, incluidas apo C-II y apo E, y son digeridas por la LPL dentro de los lechos capilares del tejido adiposo, además del músculo cardíaco y esquelético (v. fig. 38-8).

Las partículas de VLDL parcialmente digeridas por la LPL se llaman **restos de VLDL** o **lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)** (v. fig. 38-8). Las IDL tienen dos destinos. En primer lugar, las IDL son eliminadas de la circulación gracias a la endocitosis mediada por receptor que se basa en el receptor para LDL (mediante la unión de apo B-100 y apo E) y en la LRP (mediante la unión de apo E) en el hígado. Una endocitosis eficiente de IDL depende de que múltiples copias de apo E se asocien a la partícula residual. En segundo lugar, la IDL se digiere más por la ectoenzima **lipasa hepática**, que aporta AGL y glicerol al hígado y transforma las IDL en la **partícula de LDL** rica en colesterol y pobre en TG.

Lipoproteína de baja densidad y economía del colesterol

Cuando se forma la LDL, el papel nutricional de las lipoproteínas (es decir, el aporte de TG al tejido adiposo o el músculo) queda, en gran parte, completado. Esto se debe a que las personas no pueden metabolizar colesterol para obtener energía. Sin embargo, el colesterol es el esqueleto de determinadas moléculas, y es un componente importante de las membranas celulares. Aunque la mayoría de las células pueden sintetizar algo de colesterol a partir del acetato, las LDL son una fuente importante de colesterol, sobre todo para las células que necesitan gran cantidad de este compuesto. A nivel cuantitativo, los hepatocitos que sintetizan **sales biliares** tienen la máxima necesidad de colesterol, y endocitan la mayor cantidad de LDL. Otros tipos celulares con una gran demanda de colesterol son las células esteroidogénicas y las células que crecen y proliferan, porque necesitan sintetizar membranas celulares nuevas. De hecho, algunos cánceres agresivos en crecimiento importan colesterol ligado a LDL hasta tal punto que las concentraciones en sangre del colesterol disminuyen por debajo de las normales (**hipocolesterolemia**).

Las partículas de LDL llevan colesterol a las células gracias a la unión de la apo B-100 al **receptor de LDL,** tras la cual se produce una endocitosis mediada por receptor. Cuando se produce la transición de IDL a LDL, las LDL pierden la apo E. Esto implica que ya no es posible eliminar LDL de la sangre mediante la unión dependiente de apo E con

APLICACIÓN CLÍNICA

La **hipertrigliceridemia familiar** se debe a un aumento de la producción de VLDL, a una reducción de su eliminación o a ambos. Este trastorno se asocia con un incremento de los TG plasmáticos (250-1.000 mg/dl), reducción de HDL, pero en general ***no*** se acompaña de un aumento del riesgo de aterosclerosis coronaria o periférica, o de enfermedad cardiovascular (v. más adelante). En algunos casos, la hipertrigliceridemia familiar evoluciona a una menor eliminación de quilomicrones (hiperquilomicronemia). En este caso, los pacientes desarrollan xantomas eruptivos y pancreatitis, pero, en general, no desarrollan enfermedad cardiovascular. La **obesidad inducida por la dieta,** el **alcoholismo,** la **resistencia a la insulina** y la **diabetes de tipo 2** (v. más adelante) son factores que aumentan la producción hepática de VLDL y pueden agravar este cuadro.

La **abetalipoproteinemia** se debe a una mutación en el gen que codifica la **proteína de transferencia microsomal (MTP)**. La MTP es necesaria para el empaquetado correcto de los lípidos con las apoproteínas durante la formación de los quilomicrones y las VLDL. Los individuos afectados muestran unas concentraciones plasmáticas de TG y colesterol extremadamente bajas, y no tienen quilomicrones en la circulación ni tampoco VLDL o apo B. La incapacidad de sintetizar quilomicrones determina una **mala absorción de las grasas** y **diarrea** en la primera infancia. En los individuos afectados, pueden desarrollarse trastornos neurológicos, como **degeneración espinocerebelosa** y **retinopatía pigmentaria**, y pueden aparecer varios síntomas neurológicos, como **ataxia** (pérdida de la coordinación) o **marcha espástica**. Los trastornos neurológicos se deben a una mala absorción de las vitaminas liposolubles, sobre todo de la **vitamina E** (también de las vitaminas A y K). Por tanto, el diagnóstico precoz y los aportes de suplementos de vitaminas, además de una dieta rica en calorías, pero pobre en grasas, puede prevenir estas secuelas neurológicas.

La **obesidad inducida por la dieta**, sobre todo cuando se asocia con obesidad central (visceral), puede abrumar al hígado con un aporte masivo de AGL a través de la vena porta. Este fenómeno se agrava todavía más por la resistencia a la insulina de la obesidad, que aumenta la lipólisis y la liberación de AGL del tejido adiposo. La obesidad inducida por la dieta y la resistencia a la insulina asociada determinan también que el músculo esquelético sea incapaz de reducir de forma eficaz la carga de hidratos de carbono elevada tras una comida (es decir, se produce **intolerancia a la glucosa**). Por tanto, el hígado, que siempre acepta la glucosa a través de un transportador de alta capacidad independiente de la insulina GLUT-2 (acoplado a una glucocinasa de alta capacidad), queda expuesto a una sobrecarga de glucosa intrahepática, que se convierte en AGL y TG. La entrada de AGL y glucosa puede superar la capacidad del hígado para introducir los lípidos en las VLDL para su secreción y transporte al tejido adiposo. En estas condiciones, el hígado empieza a almacenar cada vez más TG, lo que ocasiona **esteatosis hepática (hígado graso)** y puede evolucionar a una **esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)**.

http://booksmedicos.org

LRP, de forma que ya sólo se puede emplear la unión al receptor LDL mediada por apo B-100. El principal lugar de endocitosis de LDL a nivel cuantitativo es el hígado, que también es el lugar de la excreción de colesterol. Cada día se excreta aproximadamente 1 g de colesterol por el hígado, 50% en forma de colesterol y 50% en forma de sales biliares. El hígado también es el principal sitio de síntesis de colesterol. Es importante recordar que la síntesis de colesterol y la captación del colesterol ligado a las LDL están muy reguladas mediante un circuito de retroalimentación negativo. Por tanto, la cantidad diaria de colesterol que se sintetiza (1 g, aproximadamente) está regulada por la cantidad que se absorbe con la dieta (unos 250 mg/día), de forma que los cambios en la ingesta de colesterol de la dieta suelen tener un efecto relativamente pequeño sobre el colesterol total y unido a LDL circulantes en condiciones normales.

Lipoproteína de alta densidad y transporte inverso de colesterol

Dado que las células no pueden degradar el colesterol, tienen que eliminarlo de forma intermitente (fig. 38-9). También es preciso que los macrófagos que ingieren la LDL oxidada se libren del exceso de colesterol antes de convertirse en células espumosas y morir. La salida de colesterol de las células está facilitada por las **proteínas de casete ligadoras de ATP (ABC)**, principalmente **ABCA1**. El colesterol que sale de las células es aceptado por las **HDL nacientes**. Las HDL nacientes se producen por el hígado y el intestino delgado, y están constituidas principalmente por **apo A-I**, fosfolípidos (sobre todo lecitina) y la enzima **lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT)**. La LCAT esterifica el colesterol, y los ésteres de colesterol se acumulan en el centro de las HDL esféricas en maduración (**HDL_3**). Las HDL maduras pueden devolver el colesterol al hígado para su excreción (es decir, realizar el transporte inverso de colesterol) por dos vías. La primera vía consiste en que la HDL transfiere los ésteres de colesterol a las VLDL ricas en TG, IDL y restos de quilomicrones mediante la acción de una proteína asociada con HDL, la **proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP)**. En este proceso, se intercambia colesterol por TG, lo que da lugar a una molécula de HDL más grande (**HDL_2**). Las IDL y los restos de quilomicrones enriquecidos en colesterol son después endocitados en el hígado gracias a la unión dependiente de apo E con el receptor de LDL y con LRP. La segunda vía consiste en la unión dependiente de apo A-I con el receptor limpiador BI (SR-BI) en la membrana de los hepatocitos. Esta unión permite la transferencia de los ésteres de colesterol de la HDL a la membrana del hepatocito. Los ésteres de colesterol se degradan a continuación por una **lipasa sensible a las hormonas hepáticas**, y el colesterol libre entra en la vía de las sales biliares o se excreta en forma de colesterol. Las HDL ricas en TG de gran tamaño son procesadas en primer lugar por la **lipasa hepática**, que reduce su tamaño y potencia su unión con SR-BI.

Además de la importancia de las HDL para el transporte inverso del colesterol, la HDL realiza otras acciones ateroprotectoras. Por ejemplo, otras enzimas asociadas con

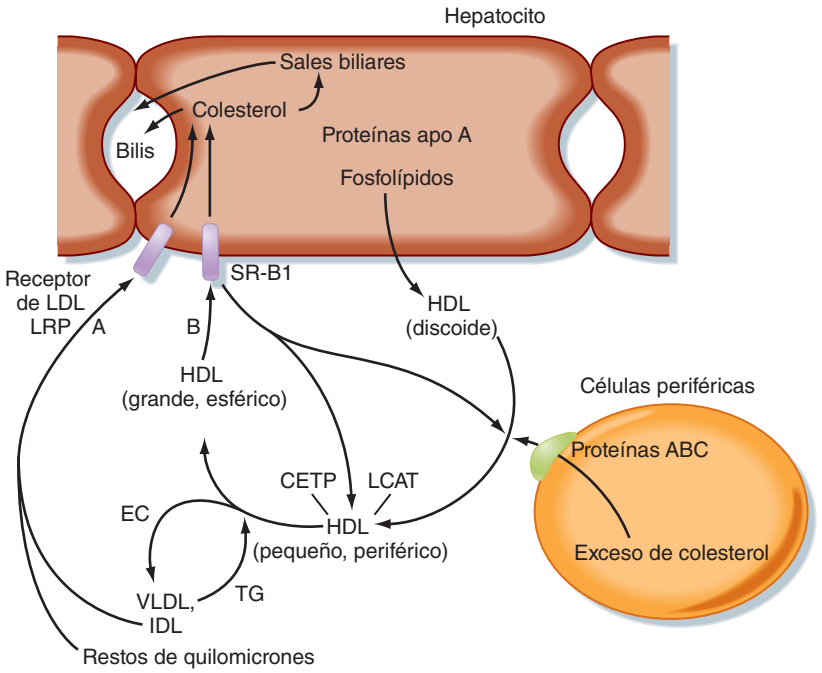
APLICACIÓN CLÍNICA

Las LDL son relativamente pequeñas (unos 30 nm de diámetro). Por ello, las LDL pueden entrar en la íntima subendotelial de los vasos en lugares con lesiones endoteliales mínimas. En este entorno, los componentes externos de LDL (es decir, fosfolípidos, colesterol y apo B-100) se oxidan. La LDL oxidada ejerce varios efectos directos sobre las células endoteliales, incluida una reducción de su viabilidad y la producción de una sustancia con potente acción vasodilatadora y ateroprotectora: el óxido nítrico. Además, la apo B-100 oxidada se une a los receptores limpiadores de los macrófagos, que endocitan la LDL oxidada. Estos receptores limpiadores no se regulan a la baja por su carga (LDL oxidada) ni por los productos intermedios intracelulares de la LDL oxidada. En consecuencia, los macrófagos se llenan de LDL oxidada. Estos macrófagos llenos de colesterol, denominados **células espumosas**, acaban muriendo y liberan grandes cantidades de colesterol hacia la íntima. Los cúmulos de colesterol liberados de muchas células espumosas fomentan la formación de la **placa aterosclerótica**. Las LDL oxidadas pueden contribuir también a la génesis de una reacción inflamatoria dentro de la íntima, con desplazamiento de las células inmunitarias hacia esta capa, liberación de citocinas y sustancias quimioatrayentes, y la proliferación y emigración de las células del músculo liso vascular hacia la íntima.

La **hipercolesterolemia familiar** se debe a una mutación en el **receptor para LDL**. Estas mutaciones (se han descrito muchos cientos) alteran la capacidad del hígado de eliminar el colesterol unido a LDL de la sangre. Por eso, se produce un incremento del colesterol total y ligado a LDL, pero los TG son normales. Los individuos afectados muestran tendencia a desarrollar xantomas en la piel, y presentan un riesgo extremo de enfermedad cardiovascular y aterosclerosis. De hecho, los pacientes homocigotos no tratados no suelen superar los 30 años de edad. El tratamiento es la aféresis de LDL, que consiste en la eliminación física del LDL de la sangre. La **hipercolesterolemia familiar autosómica recesiva** se debe a una mutación de la **proteína ARH**, una proteína de andamiaje que liga el receptor LDL a la endocitosis dependiente de la clatrina.

La resistencia a la insulina y la diabetes mellitus de tipo 2 (v. más adelante) suelen caracterizarse por dislipemia, sobre todo asociada con obesidad central (visceral), hipertensión y enfermedad cardiovascular. Esta constelación de alteraciones metabólicas se denomina en conjunto **síndrome metabólico**. El hígado produce cantidades superiores a las normales de partículas de VLDL, que son procesadas de forma muy eficiente por la LPL y la lipasa hepática para originar, al final, **partículas de LDL densas y pequeñas** muy aterogénicas. La aterosclerosis es fundamental para el desarrollo de la hipertensión (reducción de la síntesis de óxido nítrico, menor distensibilidad arterial) y la coronariopatía (bloqueo por la placa de las arterias coronarias) del síndrome metabólico. Las **estatinas** son un tratamiento farmacológico del exceso de colesterol ligado a LDL. Estos fármacos inhiben la enzima limitadora de la velocidad de la síntesis de colesterol (es decir, la HMG-CoA reductasa). El factor de transcripción conocido como **proteína de unión al elemento de respuesta a los esteroles (SREBP-2)**, que es responsable de regular al alza la expresión de HMG-CoA reductasa y del receptor LDL, percibirá menos colesterol intracelular. Para conseguir equilibrar esta situación, elabora menos colesterol ligado a LDL y se elimina el existente por el hígado en mayor cantidad.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 38-9.** El transporte inverso de colesterol está mediado por las partículas de HDL. El exceso de colesterol en las células extrahepáticas se extrae de la célula mediante proteínas casete ligadoras de ATP (ABC) y se lleva a las partículas discoides de HDL, lo que genera las pequeñas partículas esféricas de HDL. El colesterol se esterifica por la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT). Los ésteres de colesterol (EC) y los TG se intercambian entre VLDL, IDL y restos de quilomicrones y HDL por la actividad de la proteína de transferencia de los ésteres de colesterol (CETP). Conforme las HDL aceptan TG, se convierten en partículas más grandes y esféricas de HDL. Las HDL transportan los EC al hígado mediante la interacción con el receptor HDL, que se denomina receptor limpiador B1 (SR-B1). Posteriormente, el colesterol se secreta hacia la bilis en forma de colesterol o de sales biliares. Las partículas de HDL se reciclan.

APLICACIÓN CLÍNICA

Las **mutaciones de apo A-I** determinan la ausencia completa de HDL, lo que incrementa el riesgo de cardiopatía coronaria. Dado que apo A-I es un cofactor para LCAT, se produce un incremento del colesterol total en la sangre y libre dentro de las células, y esto ocasiona **opacidad corneal** y **xantomas planos**. Otras mutaciones de apo A-I incrementan la velocidad de eliminación del HDL. Es interesante destacar que estos pacientes presentan unas concentraciones plasmáticas bajas de HDL y colesterol ligado al HDL, pero sin un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Los **fibratos** son ligandos para el factor de transcripción **receptor** α del **activador de la proliferación de los peroxisomas (PPARα)** (v. más adelante), que estimula la síntesis hepática de apo A-I. Por tanto, los fibratos pueden utilizarse para aumentar la HDL circulante. Un miembro recién descubierto de la familia PPAR, PPARδ/β, también aumenta de forma notable la producción de apo A. Sin embargo, los ligandos exógenos para PPARδ/β no se han aprobado todavía para su aplicación en los seres humanos.

la HDL (p. ej., paraoxonasa) inhiben la oxidación de LDL en la íntima de los vasos. La HDL también incrementa la síntesis del óxido nítrico en las células endoteliales, de forma que esta molécula realiza un importante papel protector frente a la aterogénesis, lo que explica que el cociente entre LDL y HDL se considere importante a la hora de valorar el riesgo de enfermedad cardiovascular de un paciente en los datos bioquímicos de la sangre.

Catabolismo de los triglicéridos en las células adiposas

Durante el ayuno, los TG se catabolizan de nuevo en AGL y glicerol. Esta acción comienza por la actividad de la **lipasa sensible a las hormonas**, tras la cual actúan otras lipasas adicionales que eliminan el segundo y el tercer grupo acil graso. La cantidad neta de TG frente a AGL en el tejido adiposo depende, por tanto, del equilibrio entre la síntesis de TG y la lipólisis, que resulta extremadamente sensible a las señales hormonales. Los AGL hidrófobos se transportan en la sangre principalmente formando complejos AGL-albúmina. Los AGL se transportan de forma activa al interior de las células, donde se dirigen a las vías de β-oxidación para la producción de energía o, en el caso del hígado, para la producción de cuerpos cetónicos (v. fig. 38-4). Este último destino de los AGL es importante, porque en períodos de ayuno prolongado los cuerpos cetónicos pueden atravesar la barrera hematoencefálica cuando tienen concentraciones altas, algo que no pueden hacer los AGL.

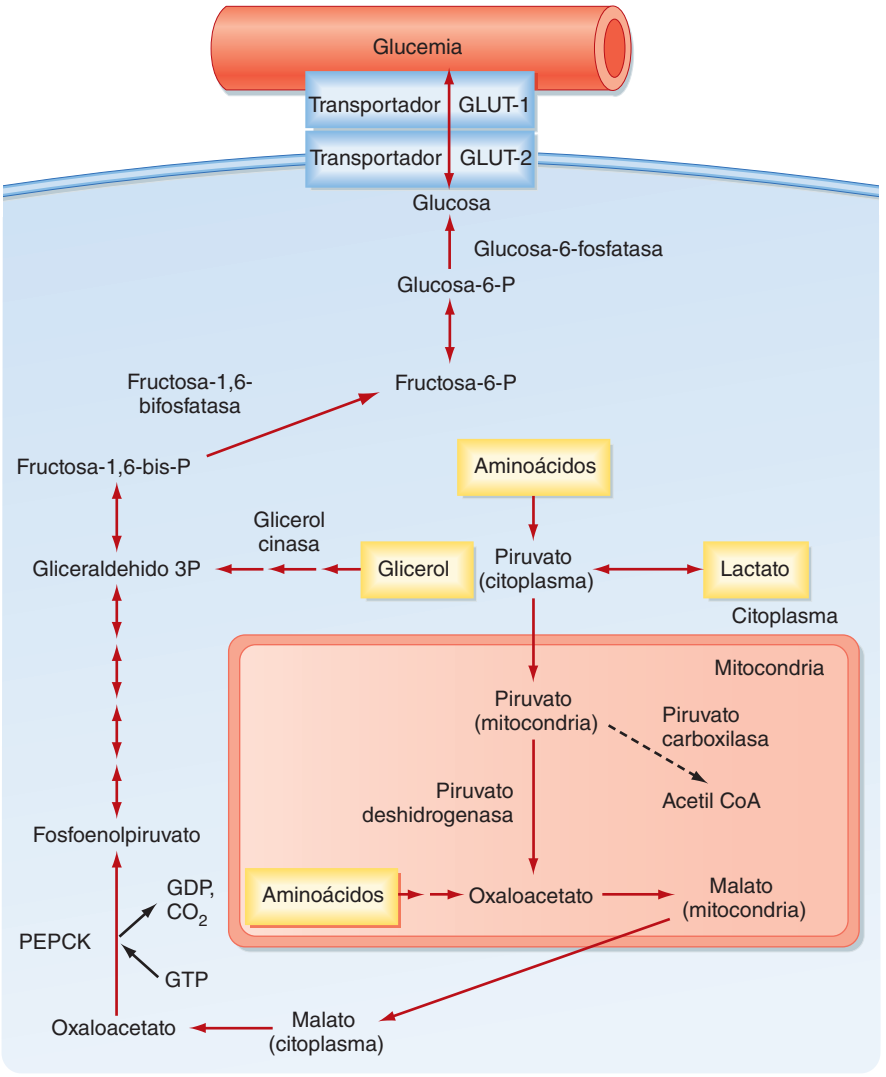
Proteínas

A diferencia de los TG depositados en la grasa, las proteínas realizan muchas funciones dinámicas distintas del almacenamiento energético. A pesar de todo, las proteínas muestran actividad metabólica, y se pueden hidrolizar cuando se necesitan AA, para posterior oxidación y producción de energía o para emplearlos en la fabricación de glucosa (v. la siguiente sección sobre la gluconeogénesis), AGL o cuerpos cetónicos. En condiciones de ayuno, se reduce la síntesis de proteínas a la vez que se estimula su degradación. Para poder utilizar los AA en la producción de energía se deben convertir los grupos amino en urea para evitar la aparición de amoníaco tóxico.

GLUCONEOGÉNESIS: SÍNTESIS DE GLUCOSA A PARTIR DE GLICEROL, LACTATO Y AMINOÁCIDOS

La degradación del glucógeno es una vía transitoria mediante la cual el hígado contribuye de forma directa a la glucemia. El hígado y, en menor medida, el riñón pueden sintetizar glucosa durante un período de tiempo más largo, convirtiendo en glucosa el glicerol, el lactato o los AA. El piruvato o los productos intermedios del ciclo de los ATC que pueden generar oxaloacetato son glucogénicos. Una molécula glucogénica importante es el piruvato, que se convierte directamente en oxaloacetato por la **piruvato carboxilasa** (fig. 38-10). El oxaloacetato se escapa de las mitocondrias en forma de

http://booksmedicos.org



● **Figura 38-10.** Gluconeogénesis. El hígado expresa enzimas clave que pueden utilizar AGL, glicerol y lactato para la síntesis de glucosa, con el fin de mantener la glucemia. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

malato, que es reoxidado a oxaloacetato de nuevo. Este oxaloacetato se convierte en fosfoenolpiruvato (PEP) por la enzima **PEP carboxicinasa (PEPCK)**. Posteriormente, el PEP se convierte en fructosa-1,6-bifosfato mediante las reacciones reversibles de la glucólisis. Cuando existe un cociente ATP/AMP elevado, la enzima **fructosa-1,6-bifosfatasa** está activa y genera fructosa-6-fosfato (F6P), que se puede convertir de forma reversible en G6P, que se desfosforila mediante la acción de la **G6Pasa** y se libera hacia la sangre por el transportador bidireccional GLUT2.

Es importante recordar que la acetil CoA no se puede emplear en la síntesis de glucosa. Esto implica que los AGL, los cuerpos cetónicos y algunos AA no pueden contribuir de forma directa a la glucemia. Sin embargo, la utilización de los AGL realiza un **efecto ahorrador de glucosa**, porque durante el ayuno prolongado las concentraciones de cuerpos cetónicos llegan a ser suficientes como para que el cerebro las utilice, lo que permite reducir la demanda cerebral de glucosa.

RESUMEN DE LAS PRINCIPALES VÍAS METABÓLICAS

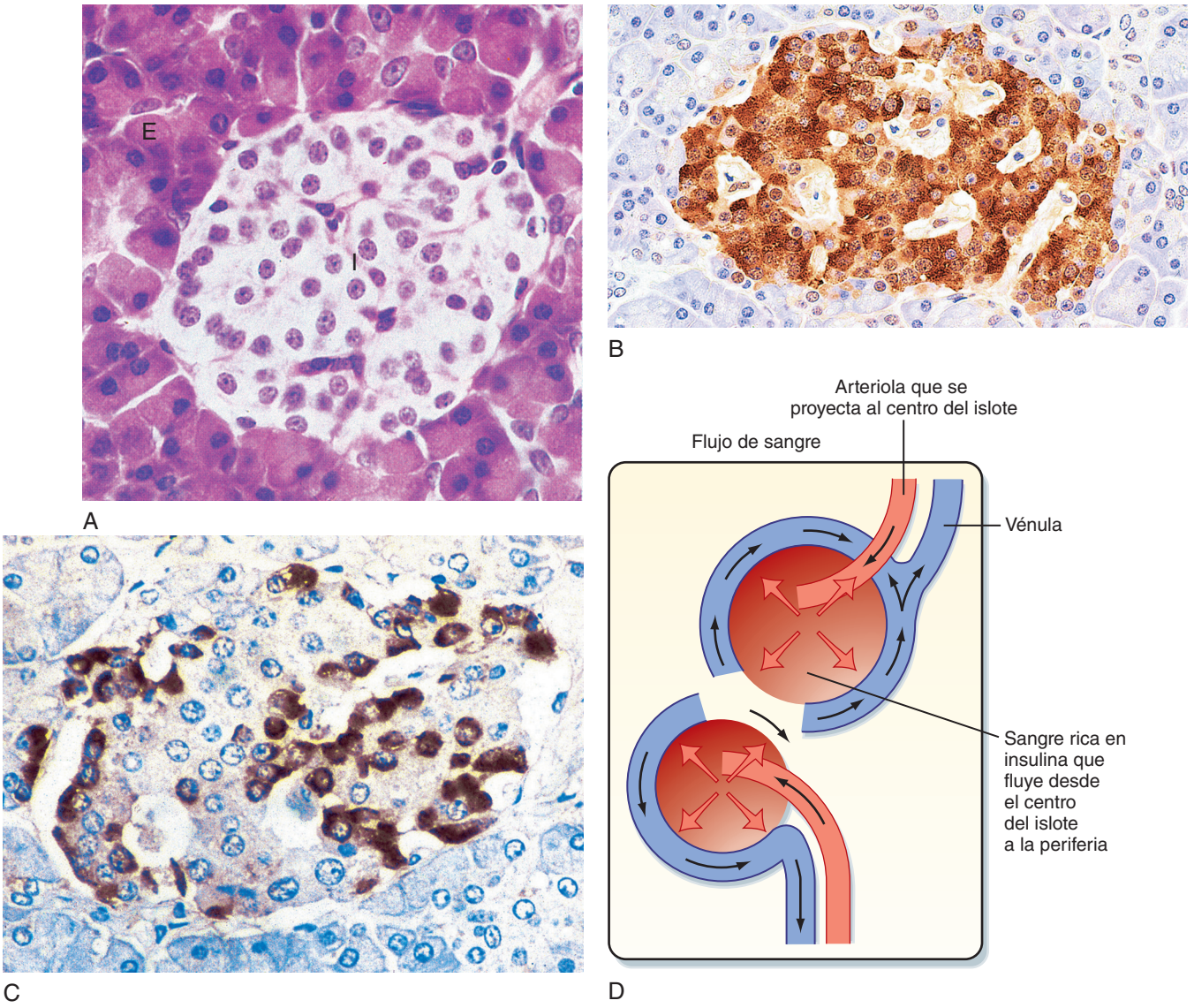
El ATP es la principal fuente de energía en todas las células. El organismo puede producir ATP a partir de los hidratos de carbono, los AGL, los AA y los cuerpos cetónicos. Sin embargo, el encéfalo depende de forma exclusiva de la glucosa, salvo después de unos días de ayuno, dado que en ese momento puede metabolizar cuerpos cetónicos. Como cazadores-recolectores, los seres humanos evolucionaron para ser capaces de almacenar el exceso de calorías de forma eficiente en forma de glucógeno, TG y proteínas durante las comidas, y liberar los depósitos energéticos a demanda durante los períodos de ayuno o de actividad física (o ambos). Además, durante los períodos de ayuno el hígado puede convertir los sustratos en cuerpos cetónicos para que otros órganos los utilicen (sobre todo, el encéfalo). Las vías enzimáticas responsables de la coordinación del reparto de los depósitos energéticos durante la comida y su utilización entre ellas y durante el ejercicio se regulan por el estado nutricional, la inervación autónoma y las hormonas fundamentales. Antes de analizar cómo las hormonas regulan estas vías, se deben revisar dichas hormonas.

HORMONAS FUNDAMENTALES QUE PARTICIPAN EN LA HOMEOSTASIA METABÓLICA

Hormonas pancreáticas endocrinas

Los islotes de Langerhans constituyen la porción endocrina del páncreas (fig. 38-11). En todo el páncreas se en-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 38-11.** **A,** Corte histológico de un páncreas que muestra un islote de Langerhans (I) rodeado del páncreas exocrino (E). (Tomado de Young B y cols: Wheater's Functional Histology, 5.ª ed., Londres, Churchill Livingstone, 2006.) Un islote humano teñido mediante inmunohistoquímica muestra el predominio de las células beta (insulina) (**B**), que se localizan en la parte central, y la distribución periférica (**C**) de las células alfa (glucagón). (Tomado de Stevens A, Lowe J: Human Histology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2004.) **D**, Dibujo que muestra la sangre arterial que fluye hacia el centro del islote y luego se filtra en sentido centrífugo hacia la periferia del mismo.

cuentran aproximadamente un millón de islotes, que suponen el 1-2% de la masa pancreática total. Los islotes están constituidos por varios tipos celulares, cada uno de los cuales produce una hormona distinta. En los islotes localizados en el cuerpo, la cola y la parte anterior de la cabeza del páncreas la célula más abundante es la célula beta (también denominada célula B). Las células beta constituyen unas tres cuartas partes de todas las células de los islotes, y producen la hormona **insulina**. Las células alfa (A) representan el 10% de los islotes y segregan **glucagón**. El tercer tipo celular más importante en los islotes son las células delta (D), que suponen el 5% del total de las células y producen el péptido **somatostatina**. Un cuarto tipo celular, la célula F, constituye el 80% de las células de los islotes situados en la porción posterior de la cabeza del páncreas (incluida la apófisis unciforme); estas células segregan el péptido llamado **polipéptido pancreático**. Dado que la función fisiológica de este polipéptido no está clara, no se comentará con más detalle.

El flujo de sangre a los islotes es, en cierto sentido, autónomo del flujo que llega al tejido pancreático exocrino circundante. La sangre que fluye por los islotes pasa de las células beta, que predominan en el centro de los mismos, a las células alfa y delta, que se localizan en la periferia (v. fig. 38-11). Por tanto, las primeras células que se afectan por la insulina son las células alfa, dado que la insulina inhibe la secreción de glucagón.

Insulina

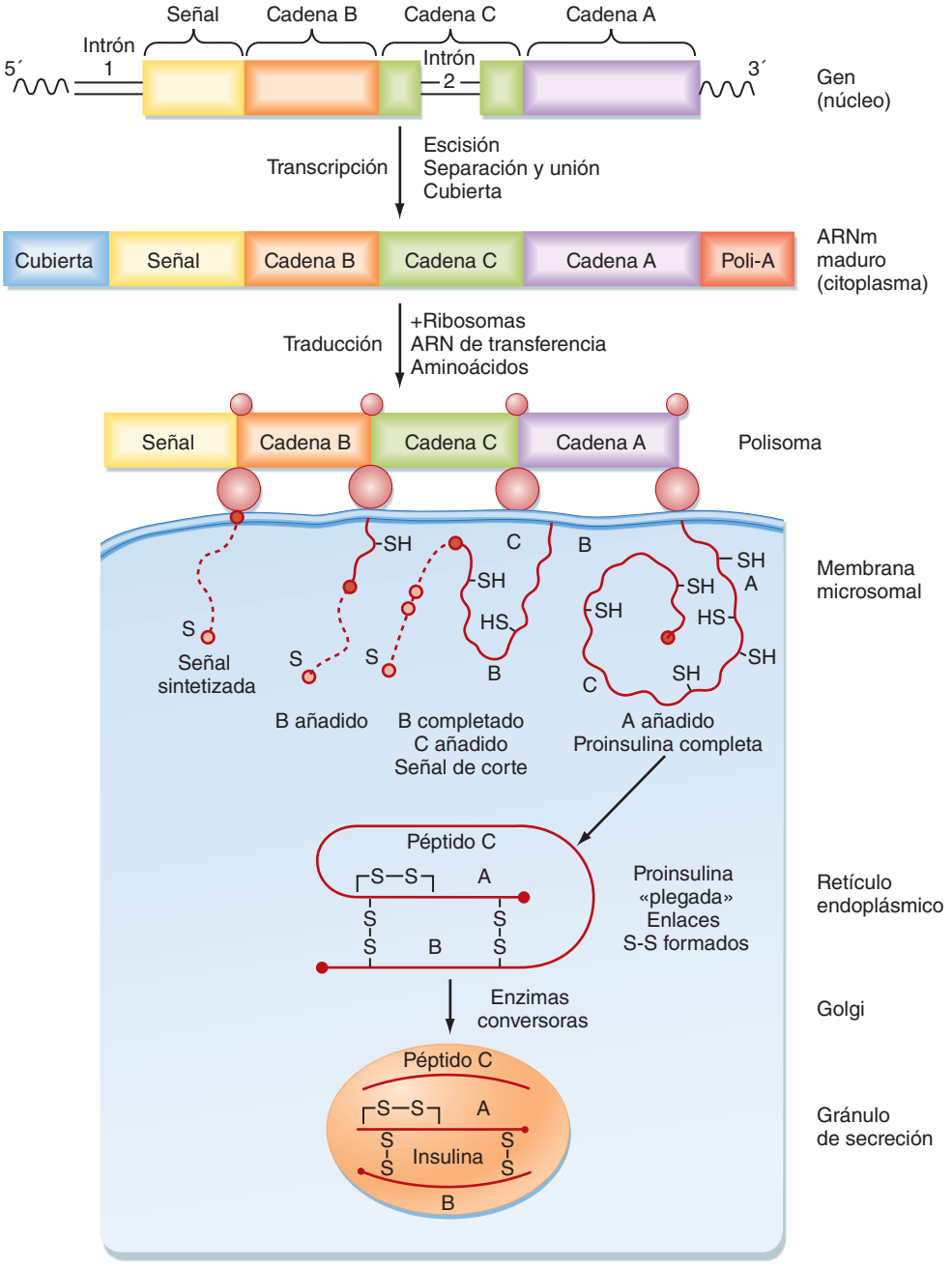
La insulina es la principal hormona anabólica responsable del mantenimiento de los límites superiores de la glucemia y de las concentraciones de AGL. La insulina consigue su objetivo mediante la estimulación de la captación de la glucosa y su utilización en el músculo y el tejido adiposo, au-

http://booksmedicos.org

mentando los depósitos hepáticos y musculares de glucógeno y reduciendo la salida de glucosa del hígado. La insulina potencia la síntesis de proteínas a partir de los AA e inhibe su degradación en los tejidos periféricos. La insulina también potencia la síntesis de TG en el hígado y el tejido adiposo, y reprime la lipólisis de los depósitos de TG del tejido adiposo. Por último, la insulina regula la homeostasia metabólica por sus efectos sobre la saciedad. La pérdida parcial o completa de la acción de la insulina ocasiona una importante hiperglucemia, dislipemia y diabetes mellitus.

Estructura, síntesis y secreción

La insulina es una hormona proteica perteneciente a la familia de genes que incluye los **factores de crecimiento similares a la insulina I y II (IGF-I y II)**, la **relaxina**, y diversos péptidos parecidos a la insulina. El gen de la insulina codifica la preproinsulina. La insulina se sintetiza en los polirribosomas como preproinsulina, y las enzimas microsomales separan el péptido señal N-terminal para producir la proinsulina cuando el péptido penetra en el retículo endoplásmico. La **proinsulina** se empaqueta dentro del aparato de Golgi en gránulos secretores rodeados de membrana. La proinsulina contiene la secuencia de AA de la insulina, más el **péptido C (de conexión)** de 31 aminoácidos y cuatro AA de unión. Las proteasas que degradan la proinsulina (convertasas de proproteínas 1/3 y 2) se empaquetan con la proinsulina dentro de los gránulos secretores. La hormona madura está constituida por dos cadenas, una α y una β, que se conectan por dos enlaces disulfuro (fig. 38-12). Existe un tercer enlace disulfuro dentro de la cadena α. La insulina se almacena en los gránulos de secreción dentro de cristales rodeados de zinc. Cuando se estimulan las células, liberan el contenido de los gránulos, que sale fuera de las mismas mediante exocitosis.



● Figura 38-12. Síntesis de la insulina. El gen de la insulina codifica la preproinsulina. El ARN mensajero maduro inicia la síntesis del péptido señal N-terminal (S) en los ribosomas, tras la cual se sigue de las cadenas B, C y A. La señal se degrada cuando se completa la molécula de proinsulina. Ésta se pliega para adoptar una forma que le permita formar puentes disulfuro entre las cadenas A y B. Dentro del aparato de Golgi y de los gránulos de secreción, las enzimas conversoras separan la cadena C, que se denomina también péptido C, de forma que se completa la síntesis de insulina. Las moléculas de insulina se concentran entonces dentro del núcleo electrón-denso del gránulo, mientras que las moléculas de péptido C se localizan en las regiones periféricas a modo de halo del gránulo. (Datos tomados de Permutt M y cols: Diabetes Care 7:386, 1984; y Steiner DF y cols. En: Degroot LJ y cols. [dirs]: Endocrinology, vol. 2, Nueva York, Grune & Stratton, 1979.)

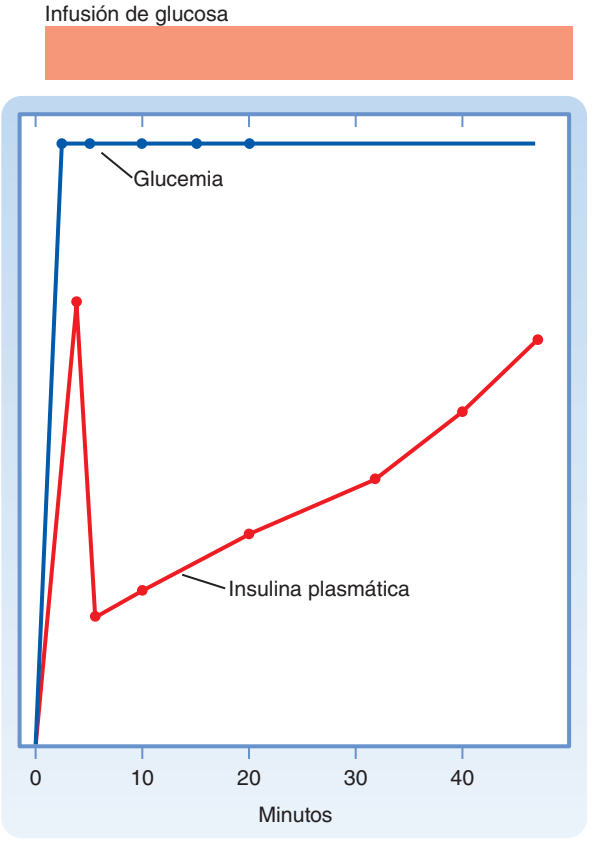
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La insulina tiene una semivida de 5-8 minutos, y se elimina con rapidez de la circulación. Se degrada por la insulinasa en el hígado, el riñón y otros tejidos. Como la insulina se segrega hacia la vena porta, se expone a la insulinasa hepática justo antes de entrar en la circulación periférica. Por tanto, casi la mitad de la insulina se degrada antes de abandonar el hígado, de forma que los tejidos periféricos se exponen a la mitad de la concentración de insulina sérica que el hígado. Actualmente, se comercializan insulina recombinante humana y análogos de la insulina con distintas características en cuanto a la aparición, la duración y el efecto máximo de su acción.

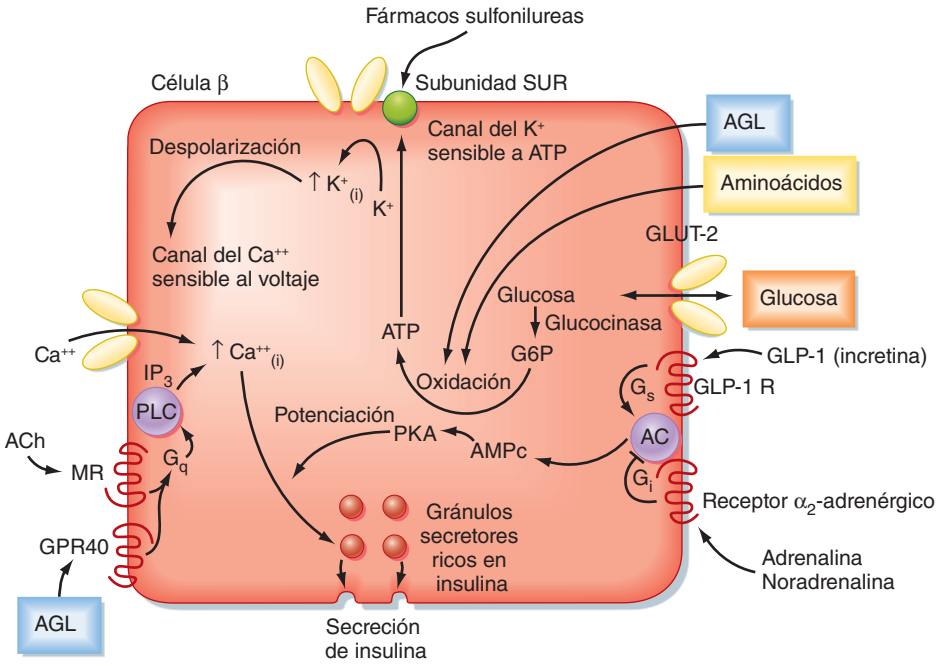
Las concentraciones de insulina sérica empiezan a aumentar habitualmente a los 10 minutos de ingerir la comida, y llegan al máximo en 30-45 minutos. Las concentraciones altas de insulina sérica reducen con rapidez la glucemia hasta los valores basales.

Cuando se estimula la secreción de insulina, ésta se libera en minutos. Si persiste el estímulo, la secreción de insulina disminuye en 10 minutos y, después, sigue aumentando lentamente durante un período de una hora (fig. 38-13). La última fase se denomina **fase tardía de la liberación de insulina**. Es probable que la **fase precoz de la liberación de insulina** se deba a la liberación de la insulina preformada, mientras que la segunda sea la insulina sintetizada de nuevo.

La glucosa es el principal estímulo para la secreción de insulina. La entrada de glucosa en las células beta se facilita por el transportador GLUT2. Cuando la glucosa entra en las células beta, se fosforila a G6P por la hexocinasa de baja afinidad denominada **glucocinasa**. La glucocinasa se considera un «**sensor de glucosa**» de la célula beta, porque la velocidad de entrada de la glucosa se relaciona con la velocidad de fosforilación de la misma, que guarda a su vez relación directa con la secreción de insulina. El metabolismo de la G6P por las células beta aumenta el cociente ATP/ADP intracelular y cierra un **canal de K^+ sensible al ATP** (fig. 38-14). Este cierre condiciona una despolarización de la membrana de la célula beta, que abre los **canales del Ca^{++} sensibles al voltaje**. El aumento de la $[Ca^{++}]$ intracelular activa la exocitosis mediada por microtúbulos de los gránulos secretores que contienen insulina/proinsulina. El canal del K^+ sensible al ATP es un complejo de proteínas que con-



● **Figura 38-13.** La respuesta de la insulina ante la infusión de glucosa muestra una fase rápida inicial de liberación de insulina tras la cual se produce una reducción, que se sigue de una fase segunda más lenta y tardía.



● **Figura 38-14.** Regulación de la secreción de insulina mediante los sustratos de energía, glucosa (secretagogo principal), AA y AGL y por los neurotransmisores y hormonas, acetilcolina (ACh), noradrenalina, adrenalina y péptido 1 parecido al glucagón (GLP-1). (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

http://booksmedicos.org

tiene una subunidad ligadora de ATP denominada **SUR**. Esta subunidad también se activa por los fármacos del **tipo sulfonilurea**, que se emplean de forma generalizada como tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con alteraciones parciales de la función de las células beta.

Varios AA y la inervación vagal colinérgica (parasimpática) (es decir, como respuesta a una comida) estimulan también la insulina, porque aumentan la [Ca^{++}] intracelular (v. fig. 38-14). Además, los AGL de cadena larga aumentan la secreción de insulina, aunque en menor grado que la glucosa y los AA. Los AGL pueden actuar a través de un receptor acoplado a la proteína G (GPR40) sobre la membrana de las células beta o como un nutriente que aumenta el ATP por oxidación (v. fig. 38-14).

La estimulación dependiente de nutrientes de la liberación de insulina es fomentada por las hormonas incretinas péptido parecido al glucagón 1 (GLP-1) y por el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), y, posiblemente, por otras hormonas digestivas. Estas hormonas digestivas actúan principalmente mediante el aumento del AMPc intracelular, lo que amplifica los efectos intracelulares del calcio sobre la glucosa (v. fig. 38-14). Sin embargo, estos compuestos no aumentan la secreción de insulina cuando no hay glucosa.

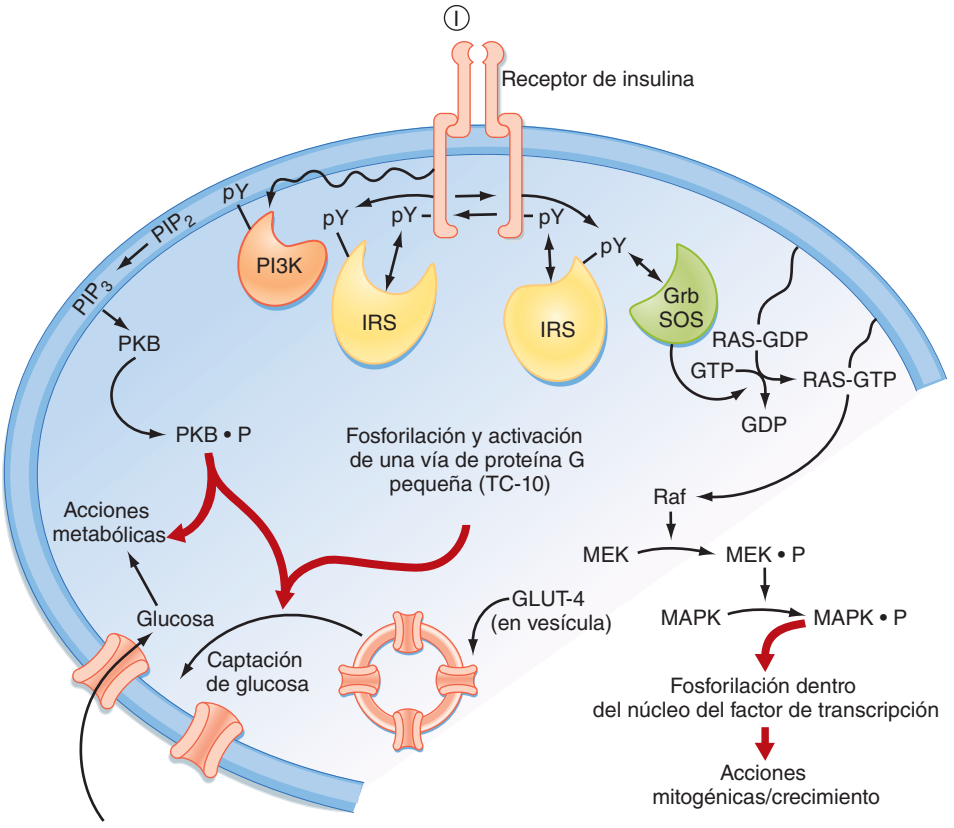
La secreción de insulina se inhibe por los receptores α_2-adrenérgicos, que se activan por la adrenalina (de la médula suprarrenal) y la noradrenalina (de las fibras simpáticas posganglionares). Los receptores α_2-adrenérgicos actúan reduciendo el AMPc y, posiblemente, también cerrando los canales del calcio (v. fig. 38-14). La inhibición adrenérgica de la insulina sirve como protección frente a la hipoglucemia, sobre todo durante el ejercicio. Aunque la somatostatina de las células D inhibe tanto la insulina como el glucagón, su papel fisiológico sobre la función de los islotes pancreáticos en los humanos no está claro.

El receptor de la insulina

El **receptor de la insulina (RI)** es un miembro de la familia de **receptores de la tirosincinasa (RTK)** (v. capítulo 3). El RI se expresa en la membrana celular como un homodímero compuesto por monómeros α/β (fig. 38-15). El monómero α/β se sintetiza como una proteína que, posteriormente, se degrada mediante proteólisis, y los dos fragmentos se unen entre sí por un enlace disulfuro. Los dos monómeros α/β se mantienen unidos mediante un enlace disulfuro entre las subunidades α. Las subunidades α son externas a la membrana celular, y contienen los sitios de unión para la hormona. Las subunidades β atraviesan la membrana, y contienen tirosincinasa en la superficie citosólica. La unión de la insu-

APLICACIÓN CLÍNICA

La expresión del gen de la insulina y la biogénesis de las células de los islotes dependen de varios factores de transcripción, que son específicos del páncreas, el hígado y los riñones. Estos factores de transcripción incluyen el **factor nuclear de los hepatocitos-4α (HNF-4α), HNF-1α,** el **factor promotor de la insulina 1 (IPF-1), HNF-1β** y el **factor de diferenciación neurogénica 1/trans-activador 2 de la caja E de las células β (neuroD1/β_2)**. Las mutaciones heterocigotas de uno de estos factores determinan una producción cada vez más inadecuada de insulina y la diabetes de los jóvenes de aparición durante la madurez (MODY) antes de los 25 años. MODY se caracteriza por una hiperglucemia no cetósica, a menudo asintomática, que comienza durante la infancia o la adolescencia. Además de estos cinco factores de transcripción, las mutaciones de la **glucocinasa** también producen MODY.



● Figura 38-15. Vías de transmisión de señales intracelulares acopladas al receptor para la insulina. Grb2: proteína adaptadora que une el dominio SH2 de los receptores tirosincinasa con el dominio SH3 de SIS, que es el factor de intercambio del nucleótido guanosina de Ras; GLUT4: transportador de la glucosa 4; I: insulina; IRS: sustrato del receptor de la insulina; MAPK: proteincinasa activada por mitógenos; MEK: MAPK cinasa; PI3K: fosfoinositol-3-cinasa; PKB: proteincinasa B (denominada también Akt); PIP2: fosfatidilinositol 4,5-bifosfato; PIP3: fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato; pY: residuo de tirosina fosforilado; Raf: cinasa de la MAPK cinasa. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

lina al receptor induce la fosforilación cruzada de las subunidades β en tres residuos de tirosina. Estos residuos de fosfotirosina reclutan tres clases de proteínas adaptadoras: **sustratos del receptor de insulina (IRS)**, la **proteína Shc** y la **proteína APS**. Las proteínas IRS se fosforilan y, entonces, reclutan fosfoinositol-3-cinasa (PI3K) hacia la membrana, donde fosforila sus sustratos y activa una **vía dependiente de la proteincinasa B (PKB) pleiotrópica**, que está implicada en los efectos metabólicos de la insulina. Un efecto importante de la insulina es la inducción de la introducción del transportador de glucosa GLUT4 en la membrana celular del tejido muscular y adiposo (v. más adelante). Esta acción requiere la transmisión de señales dependiente de IRS/PI3K y de la vía dependiente de la proteína adaptadora APS, que activa una vía de GTPasas pequeñas. La proteína Shc se relaciona con la vía de la proteincinasa activada por mitógenos (MAPK), que interviene en las acciones sobre el crecimiento y mitogénica de la insulina.

La terminación de la transmisión de señales por insulina/IR es un tema de interés, porque estos mecanismos pueden tener importancia en la **RI** y en la **diabetes mellitus de tipo 2 (DM2)**. La insulina induce la regulación a la baja de su propio receptor mediante un fenómeno de endocitosis mediada por receptor y vías de degradación. Además, existen varias proteincinasas dependientes de serina/treonina que se activan por la insulina y que, posteriormente, inactivan las proteínas IR e IRS. Un tercer mecanismo parece implicar la activación de la familia de proteínas **«supresoras de la transmisión de señales por las citocinas» (SOCS)**, que reducen la actividad, la concentración o ambas de las proteínas IR e IRS.

Glucagón

El glucagón es la principal hormona contrarreguladora que aumenta la glucemia por sus efectos sobre la producción hepática de glucosa. El glucagón potencia la producción de glucosa mediante el aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, y la reducción de la glucólisis. El glucagón también inhibe la síntesis de lípidos a nivel hepático a partir de la glucosa.

Estructura, síntesis y secreción

El glucagón es un miembro de la familia de los genes de la secretina. El precursor preproglucagón contiene las secuencias de AA para el glucagón, GLP-1 y GLP-2 (fig. 38-16). El preproglucagón se degrada de forma proteolítica en la célula alfa de una forma específica para dar lugar al péptido de 29 aminoácidos llamado glucagón. El glucagón circula libre y tiene una semivida corta, de unos 6 minutos. El sitio en el que se produce principalmente la degradación del glucagón es el hígado, donde se degrada aproximadamente el 80% del glucagón circulante, en un solo paso. Dado que el glucagón (de origen pancreático o intestinal) penetra en la vena porta hepática y se transporta al hígado antes de llegar a la circulación sistémica, un porcentaje elevado de esta hormona nunca llega a la circulación sistémica. El hígado es el principal órgano diana para el glucagón, y sus efectos sobre los tejidos periféricos son menores.

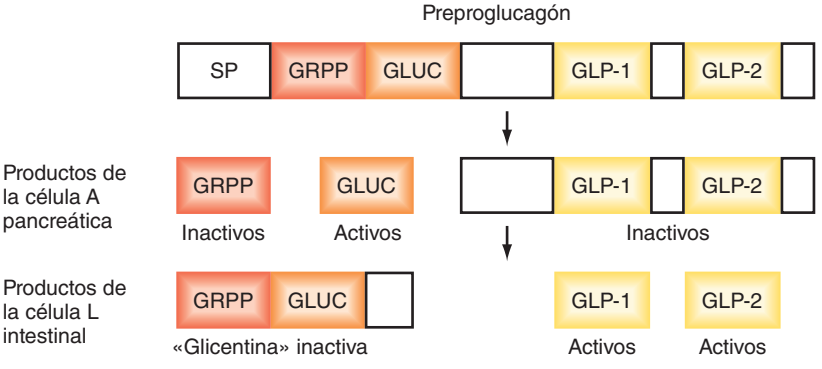
Varios factores que estimulan la insulina inhiben el glucagón. De hecho, el factor que determina el flujo neto de las vías metabólicas hepáticas es el **cociente entre insulina y glucagón**. Un estímulo esencial para la secreción del glucagón es la reducción de la glucemia, que es un efecto principalmente indirecto de la falta de inhibición por la insulina (fig. 38-17). Las catecolaminas circulantes, que inhiben la secreción de insulina a través de los receptores α_2-adrenérgicos, estimulan la secreción de glucagón mediante los receptores β_2-adrenérgicos (v. fig. 38-17). Los AA séricos potencian la secreción de glucagón, de forma que una comida proteica aumenta las concentraciones posprandiales de insulina y glucagón, lo que protege frente a la hipoglucemia, mientras que las comidas ricas en hidratos de carbono sólo estimulan la insulina.

Adrenalina y noradrenalina

Los otros dos factores contrarreguladores importantes son las catecolaminas **adrenalina** y **noradrenalina**. Estas dos sustancias se segregan en la médula suprarrenal (v. capítulo 42), mientras que sólo la noradrenalina se segrega en las terminaciones nerviosas posganglionares simpáticas. Las acciones metabólicas directas de las catecolaminas vienen mediadas principalmente por los receptores β-adrenérgicos localizados en el músculo, el tejido adiposo y el hígado (v. fig. 38-17). Igual que sucede con el receptor del glucagón, los receptores β-adrenérgicos (β_2 y β_3) aumentan el AMPc intracelular. Las catecolaminas se liberan de las terminaciones nerviosas simpáticas y la médula suprarrenal como respuesta a una reducción de la glucemia, en situaciones de estrés y durante el ejercicio. La hipoglucemia (reducción de las concentraciones de glucosa) se percibe principalmente en las neuronas hipotalámicas, que ponen en marcha una respuesta simpática para liberar catecolaminas.

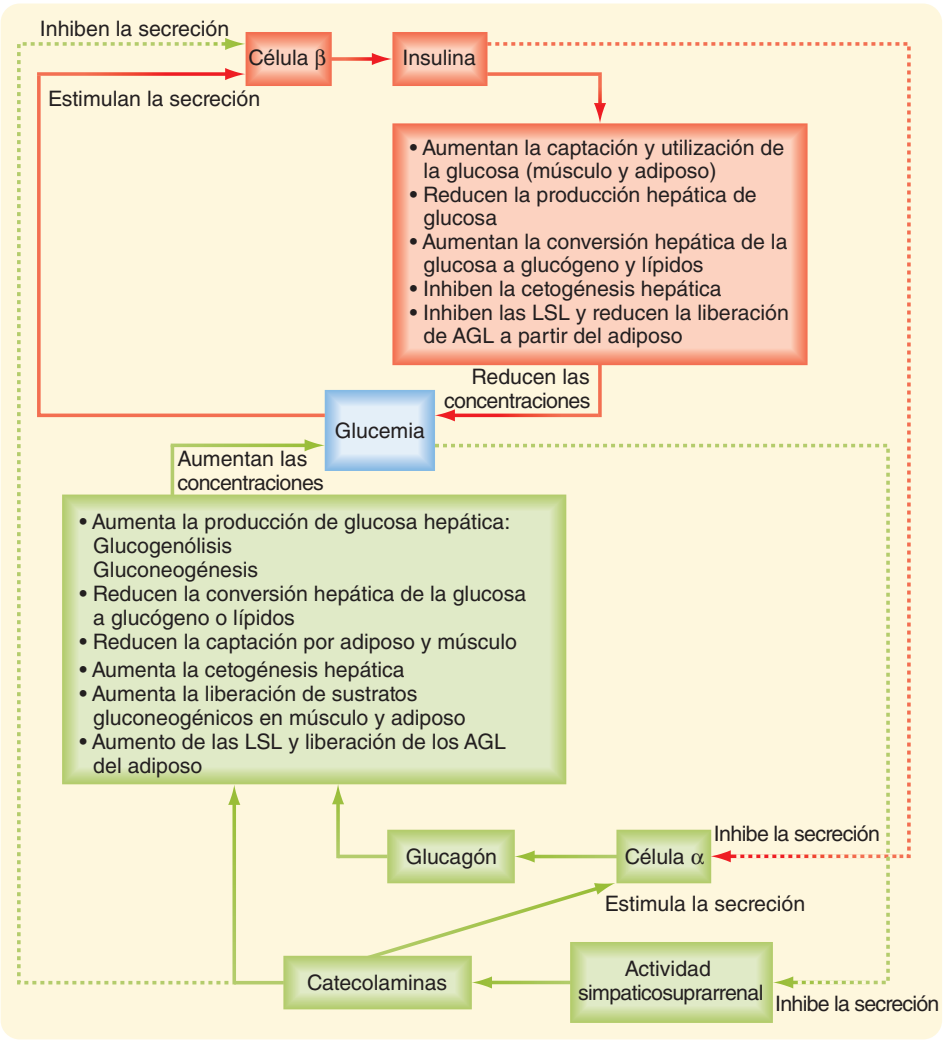
HOMEOSTASIA METABÓLICA: RESULTADOS INTEGRADOS DE LA REGULACIÓN HORMONAL Y POR SUSTRATO/PRODUCTO DE LAS VÍAS METABÓLICAS

La glucemia se debe mantener dentro de unos valores específicos, y está condicionada por la absorción del ali-



● **Figura 38-16.** Procesamiento específico de las células del preproglucagón. GLUC: glucagón; GLP: péptido parecido al glucagón; GRPP: polipéptido relacionado con la glicentina. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

http://booksmedicos.org



● Figura 38-17. Circuitos de retroalimentación entre la glucemia y la insulina, el glucagón y las catecolaminas simpaticosuprarrenales.

mento y el flujo de los sustratos energéticos recién absorbidos o almacenados por las distintas vías metabólicas, que también deben satisfacer las exigencias de energía de todas las células. El flujo relativo de carbonos por las distintas vías depende de las reacciones enzimáticas clave. Las enzimas implicadas se regulan por las concentraciones de los sustratos y los productos, y también por la regulación endocrina y autónoma de la expresión o actividad de los genes de las enzimas. La regulación hormonal de estos pasos enzimáticos fundamentales se revisa en esta sección.

Transición del estado de ayuno al alimentado que implica a las vías anabólicas que almacenan energía

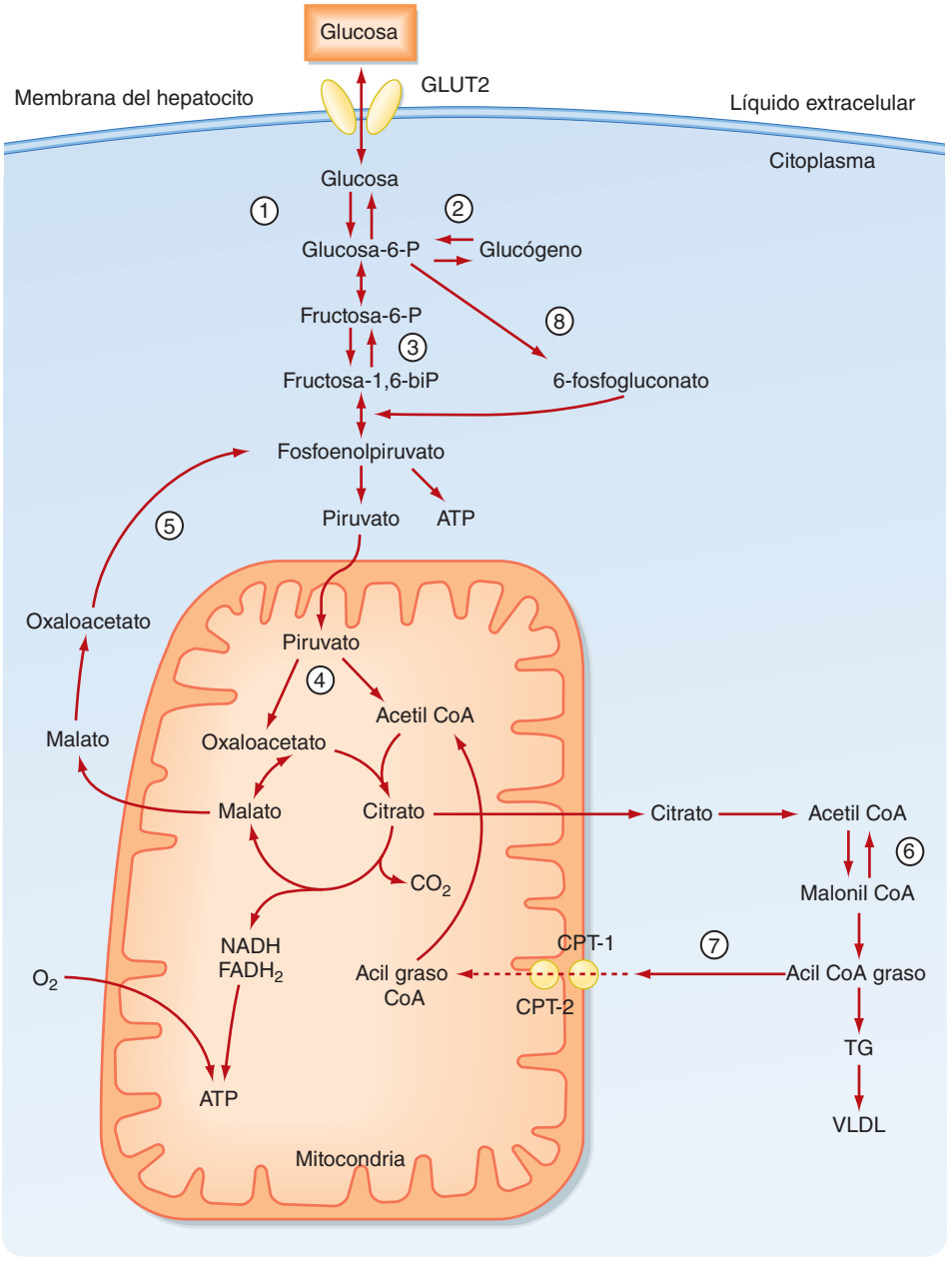
Insulina y depósito de glucosa en forma de glucógeno y triglicéridos a nivel hepático

La ingesta de una comida mixta estimula la liberación de insulina en las células beta, y la insulina inhibe rápidamente la liberación de glucagón por las células alfa adyacentes (v. fig. 38-17). Esto determina un aumento del cociente insulina/glucagón en la vena porta hepática a su entrada en el hígado. El hígado responde a esta señal incrementando la utilización hepática de glucosa, en primer lugar mediante un aumento de la síntesis de glucógeno. Cuando los depósitos de glucógeno hepáticos (80-100 g) están repletos, el exceso de glucosa se emplea para la síntesis de TG (el hígado cubre sus propias necesidades de energía principalmente mediante la oxidación de los AA no ramificados en estado de alimentación). La glucosa pasa a la glucólisis, que en el hígado se interpreta como una vía accesoria para la síntesis de TG. La glucólisis induce la acumulación de citrato, que sirve para transportar el grupo acetilo del acetil CoA al citoplasma, donde se produce la síntesis de acil CoA graso. La glucosa también se dirige a una vía no oxidativa, la derivación de la hexosa monofosfato, que es uno de los principales sistemas que aportan el NADPH necesario para la síntesis de acil CoA graso. Además de estas vías anabólicas de síntesis de glucógeno y lipogénesis que utilizan glucosa, el elevado cociente entre insulina y glucagón inhibe las vías que producen glucosa a nivel hepático (glucogenólisis y gluconeogénesis) y la oxidación del acil CoA graso hepático. Esto se consigue mediante la estimulación de las enzimas clave y la inhibición simultánea de las enzimas opuestas. Este proceso coordinado de activación y represión reduce el inicio de ciclos fútiles.

Algunos de los pasos metabólicos más importantes regulados por la insulina a nivel hepático son los siguientes:

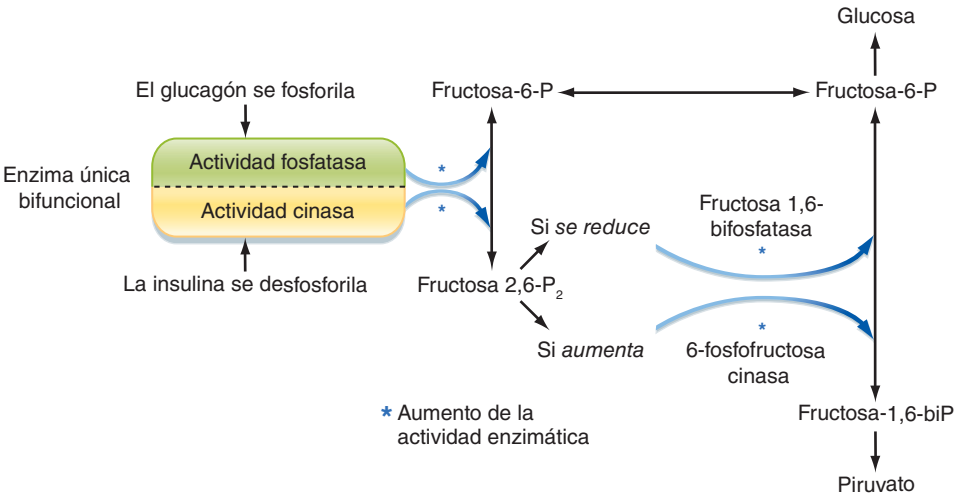
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

1. *Atrapamiento intracelular de la glucosa* (paso 1; fig. 38-18). Aunque la glucosa entra en los hepatocitos mediante los transportadores independientes de la insulina GLUT2, la insulina aumenta la retención hepática y la utilización de glucosa, porque aumenta la expresión de la **glucocinasa**. La insulina aumenta la expresión del gen de la glucocinasa mediante un incremento de la expresión y activación del factor de transcripción denominado **proteína 1 C, que se une al elemento regulador de esteroles (SREBP-1C)**, que se comporta como un «interruptor maestro» en estado de alimentación, que aumenta de forma coordinada las concentraciones de varias enzimas implicadas en la utilización de la glucosa y la síntesis de TG. La insulina evita los ciclos fútiles de fosforilación-desfosforilación de la glucosa, porque reprime la expresión del gen de la enzima **G6Pasa**.
2. *Aumento de la síntesis de glucógeno* (paso 2; fig. 38-18). La insulina aumenta de forma indirecta la actividad de la glucógeno sintasa, porque incrementa la expresión de la glucocinasa, dado que las concentraciones altas de G6P aumentan de forma alostérica la actividad de la glucógeno sintasa. La insulina induce la desfosforilación y, de este modo, la activación de la **glucógeno sintasa**. La insulina también evita los ciclos fútiles de síntesis de glucógeno ↔ glucogenólisis mediante la inhibición de la **glucógeno fosforilasa**.
3. *Aumento de la glucólisis.* La insulina incrementa la actividad de la reacción irreversible y limitadora de la velocidad de fosforilación de F6P a fructosa-1,6-bifosfato, que se cataliza por la enzima **fosfofructocinasa 1 (PFK-1)** (paso 3; fig. 38-18). La insulina induce la desfosforilación de la enzima bifuncional **fosfofructocinasa-2/fructosa bifosfatasa**, de forma que activa la función de la cinasa y reduce la función de la fosfatasa (fig. 38-19). Esto determina un incremento de las concentraciones de **fructosa-2,6-bifosfato**, que es un acti-



● Figura 38-18. Pasos clave regulados mediante hormonas en el metabolismo hepático de la glucosa. Véanse detalles sobre las reacciones individuales en el texto. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

http://booksmedicos.org



● **Figura 38-19.** Regulación de las velocidades relativas de la gluconeogénesis y la glucólisis por acción de las hormonas de los islotes sobre una enzima bifuncional única. La insulina determina la desfosforilación de la enzima, lo que la convierte en una cinasa que incrementa la concentración de la fructosa-2,6-difosfonato. Este producto intermedio estimula la actividad de la 6-fosfofructocinasa y desplaza el metabolismo hacia el piruvato (glucólisis). La fosforilación de la enzima bifuncional por el glucagón la convierte en una fosfatasa, que reduce las concentraciones de fructosa-2,6-bifosfato y aumenta, de este modo, la actividad de la fructosa-1,6-bifosfatasa, y desplaza el metabolismo hacia la glucosa (gluconeogénesis).

vador alostérico de la PFK-1. La fructosa-2,6-bifosfatasa también inhibe de forma competitiva la enzima gluconeogénica **fructosa-1,6-bifosfatasa**, de forma que bloquea los ciclos fútiles de F6P ↔ fructosa-1,6-bifosfato. Además, la fructosa-1,6-bifosfato activa la reacción irreversible distal de conversión de fosfoenolpiruvato en piruvato, catalizada por la **piruvato cinasa** (pasos 4 y 5; fig. 38-18). Por tanto, la insulina activa la piruvato cinasa de forma indirecta por un mecanismo de alimentación anterógrada que se inicia mediante la desfosforilación de la fosfofructocinasa-2/fructosa bifosfatasa. La insulina también fomenta la desfosforilación de la piruvato cinasa, de forma que aumenta la actividad de esta enzima. También incrementa la actividad de la piruvato deshidrogenasa, que convierte el piruvato en acetil CoA, una pieza esencial en la síntesis de ácidos grasos. La insulina reprime la expresión del gen de la enzima gluconeogénica **PEPCK**, que convierte el piruvato en fosfoenolpiruvato, mediante la transferencia de oxaloacetato-malato-oxaloacetato fuera de la mitocondria. Al reprimir la PEPCK, la insulina bloquea el ciclo fútil de piruvato ↔ fosfoenolpiruvato.

4. *Aumento de la síntesis de TG* (pasos 6-8; fig. 38-18). Cuando existe una gran cantidad de glucosa y AA, el exceso de acetil CoA no se emplea para la síntesis hepática de ATP. En lugar de ello, se transfiere el acetil CoA desde las mitocondrias al citosol en forma de citrato, que posteriormente se convierte de nuevo en acetil CoA y oxaloacetato mediante la acción de la enzima citosólica **ATP-citrato liasa**. La insulina aumenta la expresión del gen de la ATP-citrato liasa mediante el factor de transcripción SREBP-1C. Cuando está en el citoplasma, el acetil CoA puede incorporarse a la síntesis de ácidos grasos. El primer paso consiste en la conversión de acetil CoA en malonil CoA, mediante la enzima **acetil-CoA carboxilasa**. La insulina estimula la expresión del gen de esta última enzima mediante el factor de transcripción SREBP-1C. La insulina también induce la desfosforilación de la acetil-CoA carboxilasa, que activa esta enzima. Por último, la insulina también incrementa de forma indirecta la actividad de la acetil-CoA carboxilasa mediante la activación alostérica por citrato, dado que induce las vías (sobre todo, la glucólisis) que generan una elevada concentración de citrato.

El malonil CoA se convierte en el ácido graso de 16 carbonos palmitato mediante adiciones repetitivas de grupos acetilo (aportados por el malonil CoA) por el **complejo de la ácido graso sintasa (FAS)**. La expresión del gen *FAS* se estimula por la insulina mediante la acción del factor de transcripción SREBP-1C. La síntesis de palmitato también requiere NADPH. Una fuente importante de NADPH es la **derivación de las pentosas fosfato**. La primera reacción de esta vía convierte la G6P en 6-fosfogluconato mediante la acción de la enzima **G6P deshidrogenasa (G6PD)** y genera NADPH. La insulina incrementa la expresión del gen de la G6PD mediante el factor de transcripción SREBP-1C. La insulina estimula también la **palmitoil-CoA desaturasa**, que produce ácidos grasos insaturados.

Al activar los pasos que culminan con la generación de malonil CoA, la insulina inhibe de forma indirecta la oxidación de los AGL. El malonil CoA inhibe la actividad de la CPT-I y, como consecuencia de ello, los AGL que se sintetizan no pueden ser transportados a las mitocondrias para sufrir la oxidación beta. Por ello, el incremento de malonil CoA evita que se produzcan ciclos fútiles de síntesis de AGL y la oxidación de los mismos.

Los AGL se convierten en TG a nivel hepático, y pueden almacenarse en el hígado o transportarse al tejido adiposo y muscular en forma de VLDL. La síntesis de TG requiere la presencia de G3P. A nivel hepático, la G3P se consigue gracias a la glucólisis inducida por insulina o la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A NIVEL CELULAR

SREBP-2 se descubrió como un factor de transcripción localizado en la membrana del retículo endoplásmico (RE). Cuando existen concentraciones elevadas de colesterol intracelular, SREBP-2 se mantiene en el RE gracias a una proteína sensible a los lípidos, denominada SCAP (proteína activadora de la degradación de SREBP). Cuando se deplecionan los esteroles, SCAP acompaña a SREBP-2 hacia el Golgi, en el que se produce su degradación secuencial por proteasas y su posterior liberación al citoplasma. Entonces, SREBP-2 se trasloca en el núcleo y aumenta la transcripción de genes implicados en la síntesis y captación de colesterol. Un miembro de esta familia de factores de transcripción descubierto recientemente es **SREBP-1C**, que se expresa mucho en los tejidos adiposo y hepático. A diferencia de SREBP-2, este factor estimula los genes implicados en la síntesis de ácidos grasos y TG. La regulación de SREBP-1C se produce a nivel de la transcripción del gen que la codifica, y se induce su degradación por los ácidos grasos poliinsaturados y su activación por la vía MAPK.

Los **receptores del activador de proliferación de los peroxisomas (PPAR)** pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares de hormonas que incluyen también los receptores de hormonas esteroideas y de hormonas tiroideas. PPAR forma heterodímeros con los **receptores X del retinoide** (RXR). A diferencia de los receptores para hormonas esteroideas y tiroideas, los PPAR se unen a ligandos en el rango micromolar (es decir, con menor afinidad). Los PPAR se unen a los ácidos grasos saturados e insaturados, además de prostanoides naturales y sintéticos. **PPARγ** se expresa de forma intensa en el tejido adiposo y, en menor grado, en el músculo esquelético y el hígado. Sus ligandos naturales incluyen varios ácidos grasos poliinsaturados. PPARγ regula varios genes que estimulan el almacenamiento de grasas. También actúa de forma sinérgica con SREBP-1C para estimular la diferenciación de los adipocitos a partir de los preadipocitos. La deficiencia tisular específica de PPARγ en ratones y las mutaciones negativas dominantes de PPARγ en los seres humanos originan una **lipodistrofia** (es decir, la falta de tejido adiposo maduro), lo que determina depósitos de TG en el músculo y el hígado (la denominada esteatosis), resistencia a la insulina, diabetes e hipertensión. Las **tiazolidinedionas** son ligandos exógenos para el PPARγ. Aunque inducen un aumento del peso, una concentración moderada de estos compuestos aumenta de forma significativa la sensibilidad a la insulina. PPARγ también estimula la secreción de **adiponectina**, que fomenta la oxidación de los lípidos en el músculo y la grasa, aumentando la sensibilidad a la insulina. El **PPARα** se expresa de forma abundante en el hígado y, en menor grado, en los músculos esquelético y cardíaco y en el riñón. PPARα fomenta la captación y oxidación de los AGL, comportándose como una molécula antiesteatósica. Los **fibratos** son ligandos exógenos para el PPARα, y se emplean para reducir los depósitos de TG a nivel muscular y hepático, lo que mejora también la sensibilidad a la insulina. Un tercer miembro, el **PPARδ**, también fomenta la oxidación de los ácidos grasos en el tejido adiposo y muscular. Este compuesto induce el desarrollo de fibras musculares oxidativas de contracción lenta y aumenta la potencia muscular. PPARδ tiene un efecto positivo sobre el metabolismo de las lipoproteínas, porque incrementa la producción de las apoproteínas apo A y del número de partículas de HDL.

Otro miembro de la familia de factores de transcripción sensibles a los lípidos es el **receptor X hepático (LXR)**, constituido por LXRα y LXRβ. LXRα se expresa principalmente en el tejido adiposo, el hígado, el intestino y el riñón, mientras que LXRβ se expresa de forma ubicua. Los LXR se relacionan con los PPAR porque son miembros de la familia de receptores nucleares de hormonas y forman heterodímeros con RXR. Los LXR perciben el colesterol. En situaciones que cursan con un incremento de las concentraciones de colesterol, los LXR regulan al alza la expresión de las proteínas de la casete ligadoras de ATP (ABC). Cuando existe un exceso de colesterol, los LXR aumentan también la expresión de la proteína ABC en el tubo digestivo, lo que fomenta la salida de colesterol de los enterocitos hacia la luz para su excreción. Las mutaciones en estos transportadores (ABCG5 y ABCG8) producen la **sitosterolemia**, que se caracteriza por una absorción excesiva de colesterol y esteroles vegetales. A nivel hepático, los LXR fomentan la conversión del colesterol a ácidos biliares para su excreción, o a ésteres de colesterol para almacenamiento. En este último caso, los LXR aumentan la expresión de SREBP-1C, de forma que aumentan los acil grasos CoA necesarios para la esterificación.

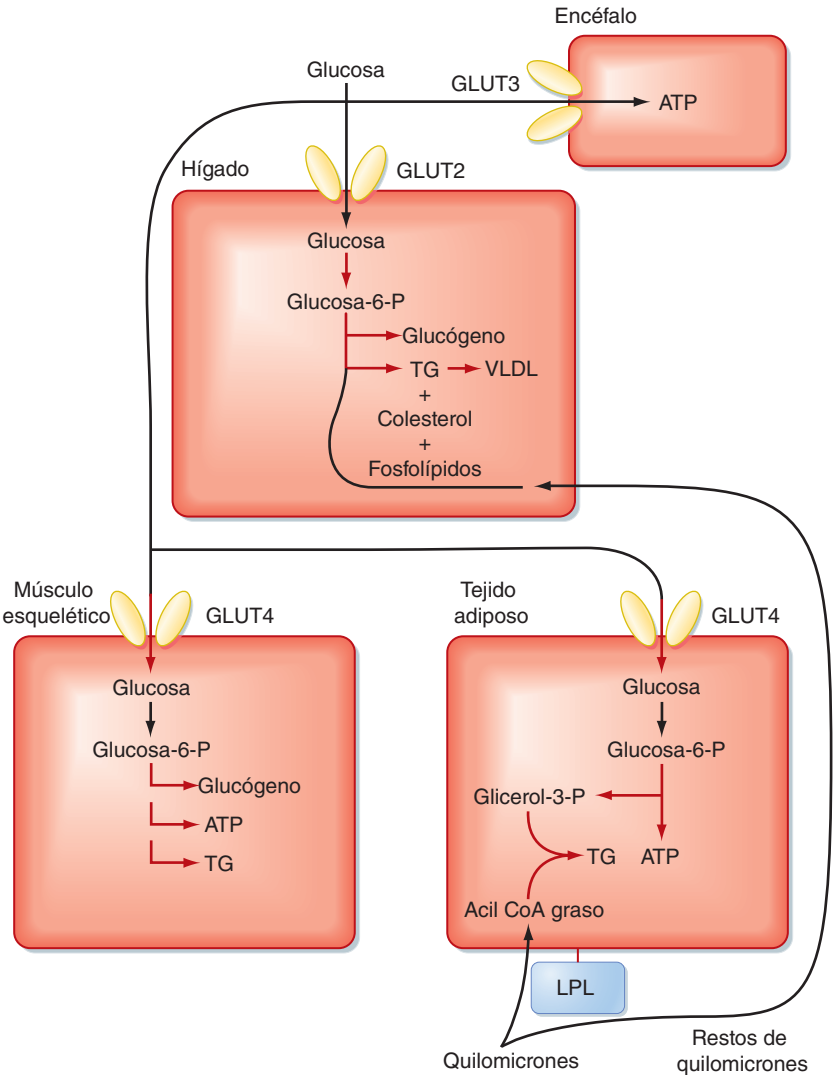
fosforilación de glicerol mediante la enzima **glicerol cinasa**. La insulina fomenta de forma aguda la degradación de la apoproteína apo B-100 de las VLDL. Esta acción evita que el hígado segregue VLDL durante las comidas cuando la sangre es rica en quilomicrones. Por tanto, los lípidos sintetizados como respuesta a la insulina durante una comida se liberan en forma de VLDL durante el período interdigestivo, y es una fuente importante de energía para los músculos esquelético y cardíaco.

Insulina y utilización de la glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo

La glucosa que no es captada por el hígado contribuye al incremento posprandial de la glucemia en la circulación periférica (fig. 38-20). La **tolerancia a la glucosa** alude a la capacidad de un individuo para reducir al mínimo el incremento de la glucemia tras una comida. Uno de los principales mecanismos mediante los cuales la insulina induce la tolerancia a la glucosa es la activación de los transportadores de glucosa en el músculo esquelético. La insulina estimula la traslocación de los transportadores de tipo GLUT4 existentes en la membrana celular, e induce el almacenamiento de glucosa en el músculo mediante la estimulación de la síntesis de glucógeno. Sin embargo, la cantidad relativa de glucosa empleada en la recuperación de los depósitos de glucógeno frente a la empleada en producir energía depende del grado de actividad física que el individuo realiza durante o poco después de la comida.

La insulina también estimula la captación dependiente de GLUT4 de glucosa con la consiguiente glucólisis en el tejido adiposo (v. fig. 38-20). El tejido adiposo emplea la glucólisis para cubrir sus necesidades energéticas y también para la producción de G3P, necesaria para la re-

http://booksmedicos.org



● **Figura 38-20.** Reparto de la glucosa y los TG durante el período digestivo (cociente insulina/glucagón elevado). Las vías que se resaltan están estimuladas por la insulina.

esterificación de los AGL en TG. Como sucede en el músculo esquelético y en el hígado, una ingesta excesiva de hidratos de carbono también puede inducir una lipogénesis estimulada por la insulina en el tejido adiposo.

Insulina y almacenamiento de los lípidos ingeridos en el tejido adiposo

La insulina estimula la expresión de la **LPL** en las células adiposas y su migración hacia la vertiente apical de los endotelios en los capilares adiposos (v. fig. 38-20). Esta acción de la insulina induce la liberación de los AGL de los quilomicrones del tejido adiposo. La insulina también estimula la traslocación de las proteínas transportadoras de ácidos grasos a la membrana celular, lo que facilita el desplazamiento de los AGL al interior de los adipocitos y su activación mediante la conversión en acil CoA graso. La insulina también estimula la glucólisis en los adipocitos, lo que genera la G3P necesaria para la reesterificación de los AGL en TG. La insulina inhibe la **lipasa sensible a hormonas.**

Insulina y síntesis de proteínas

La insulina induce la síntesis de proteínas en el músculo y en el tejido adiposo, porque induce la captación de AA y la traducción del ARNm. La insulina inhibe la proteólisis. Aunque el hígado emplea AA para la síntesis de ATP,

APLICACIÓN CLÍNICA

La **diabetes mellitus** es una enfermedad en la que se encuentra una concentración de insulina insuficiente, asociada o no a una capacidad inadecuada de los tejidos para mantener unas concentraciones normales de glucosa plasmática. Aunque el diagnóstico de diabetes depende sobre todo de la glucemia, la diabetes también altera el equilibrio de las concentraciones circulantes de los lípidos y las lipoproteínas (es decir, **dislipemia**). Cuando se produce el ayuno normal (es decir, no se ingieren calorías durante por lo menos 8 horas), las glucemias deben ser inferiores a 110 mg/dl. Se dice que un paciente sufre una alteración del control de la glucosa cuando la glucemia en ayunas oscila entre 110 y 126 mg/dl, y se establece el diagnóstico de diabetes cuando la glucemia en ayunas supera 126 mg/dl en dos días consecutivos. Otra aproximación al diagnóstico de la diabetes es la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Tras una noche de ayuno, se administra al paciente una embolada de glucosa (en general, 75 g) por vía oral, y se mide la glucemia a las 2 horas. La glucemia a las 2 horas superior a 200 mg/dl durante dos días consecutivos es suficiente para establecer el diagnóstico de diabetes.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA *(cont.)*

El diagnóstico de diabetes también se debe sospechar si el paciente presenta síntomas asociados a esta enfermedad y una glucemia fuera del período de ayuno superior a 200 mg/dl.

Actualmente, la diabetes mellitus se clasifica en **tipo 1 (DM1)** y **tipo 2 (DM2**). La DM2 es la más frecuente con diferencia, y representa el 90% de los casos diagnosticados. Sin embargo, la DM2 suele ser una enfermedad progresiva, que no se diagnostica durante varios años en un porcentaje importante de los pacientes. La DM2 se asocia a menudo con obesidad visceral y falta de ejercicio; de hecho la DM2 está adquiriendo tintes de epidemia en todo el mundo. Se reconocen, en general, muchas causas para la aparición de una DM2 en un individuo determinado, y se asocian con defectos en la capacidad de los órganos diana de responder a la insulina (es decir, **resistencia a la insulina**), además de a cierto grado de **deficiencia de las células** β. La sensibilidad a la insulina se puede alterar a nivel del receptor (RI) o a nivel de la transmisión de señales tras el receptor. Parece que la DM2 es consecuencia de la resistencia a la insulina, seguida de una hiperinsulinemia reactiva, pero, al final, de una **hipoinsulinemia relativa** (es decir, se libera una cantidad de insulina inadecuada para compensar la resistencia de los órganos terminales; fig. 38-21) con **insuficiencia de las células** β.

Las causas de base para la resistencia a la insulina son distintas según los pacientes, pero las tres causas más importantes de resistencia a la insulina en la obesidad son:

1. Menor capacidad de la insulina para aumentar la captación de glucosa mediada por GLUT4, sobre todo en el músculo esquelético. Esta función, que forma parte de forma específica de la regulación **glucometabólica** de la insulina, se puede deber a una acumulación excesiva de TG en el músculo en los individuos obesos. La excesiva ingesta de calorías induce una hiperinsulinemia, y esto inicialmente determina una captación excesiva de glucosa por el músculo esquelético. Igual que sucede en el hígado, el exceso de calorías en forma de glucosa fomenta la lipogénesis y, mediante la generación de malonil CoA, la represión de la oxidación de acil CoA grasos. Los productos intermedios de la síntesis de ácidos grasos y TG, como el diacilglicerol y las ceramidas, pueden acumularse y estimular las vías de transmisión de señales (p. ej., las vías dependientes de la proteincinasa C), que se oponen a la transmisión de señales de los RI o las proteínas SRI, o ambas. Por tanto, la resistencia a la insulina en el músculo esquelético de los pacientes obesos puede deberse a la **lipotoxicidad**.
2. Menor capacidad de la insulina para reprimir la producción hepática de glucosa. El hígado elabora glucosa mediante glucogenólisis a corto plazo y gluconeogénesis a largo plazo. La capacidad de la insulina para reprimir enzimas hepáticas clave de estas dos vías (fig. 38-18) se atenúa en los individuos con resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina en el hígado se puede deber también a la lipotoxicidad en los obesos (**hígado graso** o **esteatosis hepática**). Es posible que el tejido adiposo visceral afecte a la transmisión de señales por parte de la insulina a nivel hepático de varias formas, además de por la lipotoxicidad. Por ejemplo, el tejido adiposo visceral libera la citocina **factor de necrosis tumoral** α **(TNF-α)**, que antagoniza de forma demostrada las vías de transmisión de señales de la insulina. Además, los TG del tejido adiposo visceral tienen una velocidad de recambio elevado (posiblemente, por su rica inervación simpática), de forma que el hígado queda expuesto a altas concentraciones de AGL, lo que agrava todavía más la lipotoxicidad hepática.
3. Incapacidad de la insulina para reprimir la lipasa sensible a hormonas o aumentar la LPL en el tejido adiposo (o ambos). Una elevación de la LSL o una reducción de la LPL son factores esenciales en la dislipidemia asociada con la resistencia a la insulina y la diabetes. Aunque los factores que causan la resistencia a las acciones de la insulina sobre las LSL y la LPL no se conocen del todo, existen pruebas de un aumento de la producción de factores paracrinos diabetogénicos en el tejido adiposo, como el TNF-α. La dislipemia se caracteriza por hipertrigliceridemia con grandes partículas de VLDL ricas en TG que se producen a nivel hepático. Dado su rico contenido en TG, las VLDL grandes y las IDL se digieren con gran eficiencia, dando origen a las partículas de LDL pequeñas densas, que son muy aterogénicas. Además, HDL capta el exceso de TG, intercambiándolo por ésteres de colesterol, lo que parece acortar la semivida circulante de HDL y de las proteínas apo A. Por tanto, existen concentraciones menores de partículas HDL, que normalmente son protectoras frente a la enfermedad vascular.

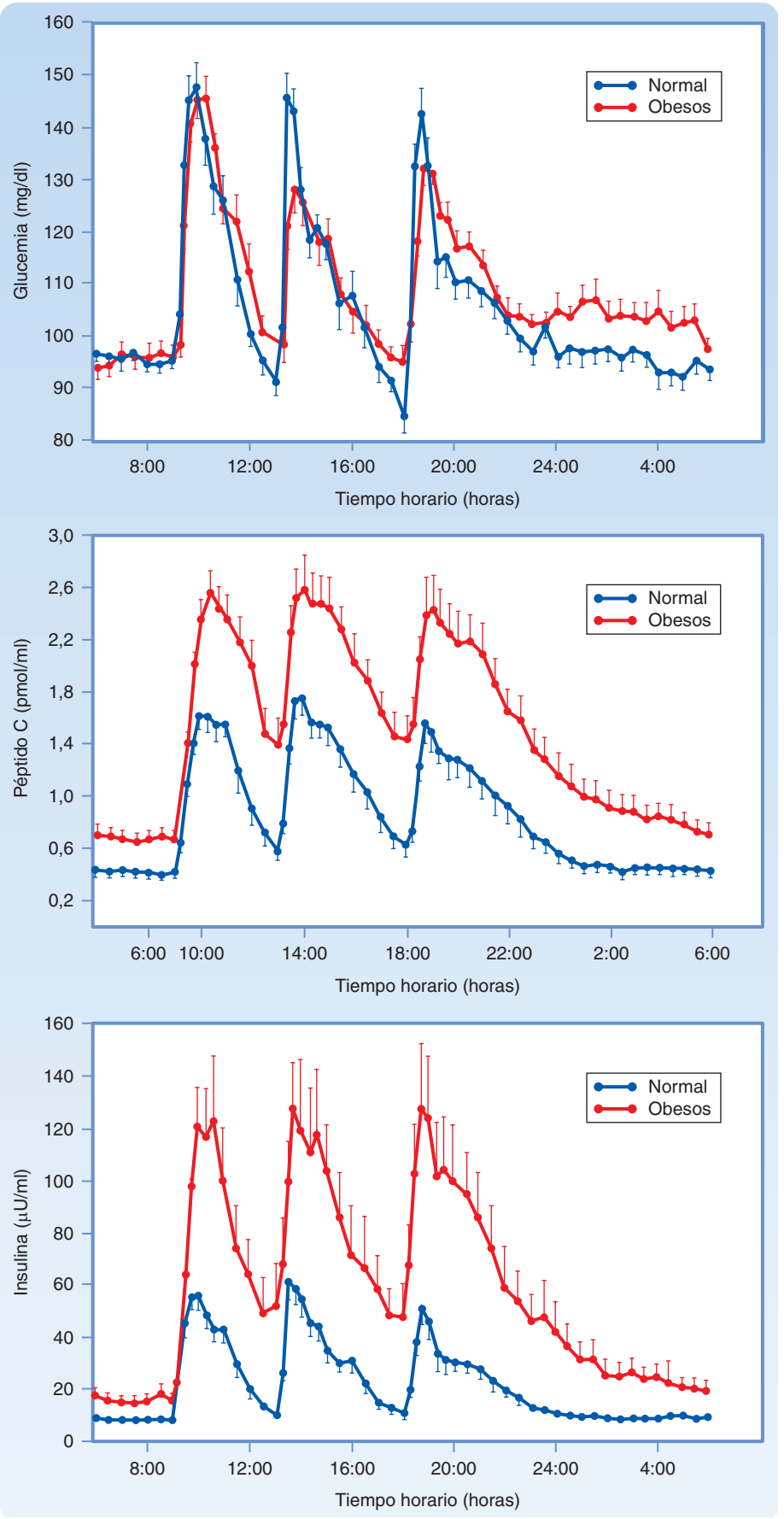
La **diabetes mellitus de tipo 1** se caracteriza por la destrucción, casi siempre por mecanismo autoinmunitario, de las células β. La DM1 se denomina también «diabetes mellitus dependiente de insulina».

Las características de la DM1 incluyen las siguientes:

1. Los pacientes con DM1 necesitan insulina exógena para mantener su vida y evitar la cetosis; prácticamente, su páncreas no produce nada de insulina.
2. Se encuentran lesiones patológicas de las células β-pancreáticas. La insulinitis con infiltración pancreática por células mononucleares es una característica al principio del proceso. Las citocinas pueden participar en la destrucción precoz del páncreas.
3. Los pacientes con DM1 muestran tendencia al desarrollo de cetosis.
4. El 90% de los casos comienzan durante la infancia, sobre todo entre los 10 y 14 años de edad. Esta observación llevó a denominar a este trastorno «diabetes juvenil», pero este término ya no se utiliza porque la DM1 puede producirse en cualquier momento de la vida, aunque el patrón clásico sea el inicio juvenil.
5. Es frecuente reconocer autoanticuerpos frente a las células de los islotes cuando se inicia la enfermedad. Si se induce una DM1 por un virus, estos autoanticuerpos serán transitorios. En ocasiones, los autoanticuerpos persisten a largo plazo, sobre todo cuando existen otras enfermedades autoinmunitarias asociadas.

Aproximadamente el 50% de los casos de DM1 se asocian con problemas en el complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6. Se relaciona con una frecuencia aumentada de determinados alelos del antígeno leucocitario humano (HLA). Los tipos de HLA DR3 y DR4 son los que más se asocian con la diabetes.

http://booksmedicos.org



● **Figura 38-21.** Perfiles de la glucemia plasmática, el péptido C y la insulina durante 24 horas en personas de peso normal (*líneas azules*) y obesos (*líneas rojas*). Obsérvese el incremento paralelo en cada comida, la rápida recuperación de los valores basales y las respuestas exageradas de las células β en la obesidad. (Datos tomados de Polonsky K y cols.: J Clin Invest 81:442, 1988.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la insulina también estimula la síntesis de proteínas durante el período digestivo y atenúa la actividad de las enzimas del ciclo de la urea en el hígado.

LIBERACIÓN DE ENERGÍA DURANTE EL PERÍODO INTERDIGESTIVO O EL AYUNO PROLONGADO

El hígado y el cociente glucagón/insulina elevado durante el ayuno

Las concentraciones en sangre de los nutrientes disminuyen a las pocas horas de la comida, lo que reduce la secreción de insulina. Esto atenúa los efectos estimuladores e inhibidores de la insulina sobre los tejidos hepático, muscular y adiposo. La reducción de la insulina también alivia la inhibición de la secreción de glucagón. Por tanto, el hígado se expone a un cociente glucagón/insulina cada vez más alto durante el período interdigestivo y el ayuno, y ello tiene los siguientes efectos sobre el metabolismo hepático:

1. Se activa la glucógeno fosforilasa por la proteincinasa A (PKA) y por la fosforilasa cinasa (paso 2; fig. 38-18). Por el contrario, la glucógeno sintasa se inhibe mediante fosforilación, de forma que la glucogenólisis supera a la síntesis de glucógeno, y esto apoya la producción hepática de glucosa durante unas 12 horas tras el comienzo del ayuno.
2. Las enzimas gluconeogénicas aumentan por encima de las glucolíticas (pasos 1, 3, 4 y 5; fig. 38-18). El glucagón aumenta la PEPCK a nivel de la transcripción, al tiempo que inhibe la piruvato cinasa mediante fosforilación. El aumento del cociente entre el glucagón y la insulina también aumenta la fructosa-1,6-bifosfatasa y la G6Pasa, al tiempo que inhibe las enzimas opuestas fosfofructocinasa 1 y glucocinasa, respectivamente. La gluconeogénesis predomina después de la glucogenólisis como principal forma de producción de glucosa hepática, y sigue manteniendo la glucemia durante días de ayuno prolongado.
3. La lipogénesis se inhibe, en parte, por la inhibición dependiente de la fosforilación de la carboxilasa de acetil CoA y la activación de la enzima opuesta, la malonil CoA descarboxilasa (paso 6; fig. 38-18). La reducción de malonil CoA también alivia la inhibición sobre el transportador CPT-I (paso 7; fig. 38-18), lo que permite un transporte más eficiente de los acil CoA grasos a las mitocondrias. El hígado puede emplear los AGL para producir energía, pero también para la síntesis de cuerpos cetónicos (v. fig. 38-4). La cetogénesis ayuda a la glucosa de la sangre, porque el encéfalo puede emplear cuerpos cetónicos tras varios días de ayuno.

Metabolismo hepático

Cuando se agota el glucógeno hepático, el hígado empieza a realizar gluconeogénesis para mantener la glucemia. Sin embargo, la capacidad hepática de generar glucosa depende de la capacidad del hígado para obtener una cantidad de sustratos suficiente (AA, lactato y glicerol) para el proceso de gluconeogénesis. Estos sustratos se originan principalmente en el músculo esquelético y el tejido adiposo (fig. 38-22). La mayor parte del glucagón se inactiva en el hígado, de forma que esta hormona tiene poco efecto sobre el tejido adiposo. El músculo carece de receptores para el glucagón. Por tanto, la liberación de los sustratos gluconeogénicos se estimula por la combinación de ausencia de insulina y elevación de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina. La adrenalina y la noradrenalina se liberan como respuesta a una hipoglucemia crónica mediante mecanismos autónomos originados en el hipotálamo. Las catecolaminas amplifican los efectos hepáticos del glucagón, y se consideran las principales hormonas contrarreguladoras (o neurotransmisor, en el caso de la noradrenalina) en el músculo esquelético y el tejido adiposo.

En el músculo esquelético, un cociente alto entre las catecolaminas y la insulina induce un aumento de la proteólisis, con reducción de la síntesis de proteínas (v. fig. 38-22). Esto se traduce en la liberación de AA gluconeogénicos y cetogénicos. Como el músculo esquelético desvía la utilización de los AGL para la producción de energía durante el ayuno, la piruvato deshidrogenasa se inhibe por la cantidad relativamente abundante de acetil CoA generada mediante beta oxidación. Por tanto, más piruvato se convierte en lactato, que se libera para que el hígado lo emplee en la gluconeogénesis.

En el tejido adiposo, un cociente elevado entre catecolaminas e insulina estimula la fosforilación de la **lipasa sensible a hormonas** y las **proteínas perilipinas** que rodean las gotículas de grasa. La perilipinas fosforiladas se separan de la superficie de contacto entre los TG y el citoplasma, y permiten el acceso de la lipasa sensible a hormonas, que se activa mediante fosforilación. La desesterificación completa de los TG da lugar a AGL y glicerol (v. fig. 38-22). Los AGL circulan en la sangre en forma de complejos AGL-albúmina y se emplean en diversos tejidos (como músculo esquelético, hígado y tejido adiposo) para la producción de energía. Esta utilización de los AGL, sobre todo en el músculo esquelético, tiene un importante papel «**ahorrador de glucosa**», de forma que los AGL compiten por las enzimas implicadas en la oxidación de la glucosa, lo que determina que el músculo y otros tejidos consuman menos glucosa. Un cociente catecolaminas/insulina elevado también reduce la capacidad del músculo esquelético para captar glucosa mediante los transportadores GLUT4. Por tanto, la acción ahorradora de glucosa de los AGL aumenta de forma indirecta la disponibilidad de glucosa en la sangre para las células que son consumidoras obligadas de la misma.

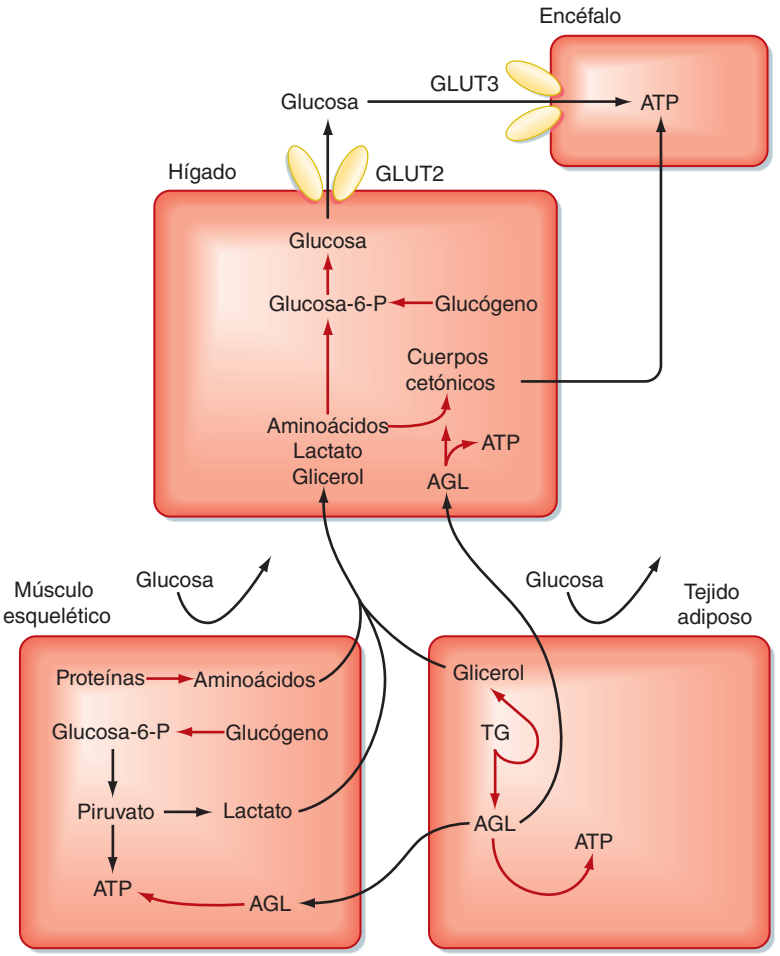
Tras varios días de ayuno, el cerebro puede emplear los cuerpos cetónicos circulantes (v. fig. 38-22). Esta capacidad reduce las demandas sobre el hígado para que mantenga la glucemia normal.

En resumen, durante el ayuno el músculo esquelético y el tejido adiposo contribuyen de forma directa a la glucemia mediante la liberación de sustratos gluconeogénicos (lactato, AA, glicerol) y de forma indirecta por la liberación de AGL, que permiten al músculo esquelético y a otros tejidos consumir menos glucosa. Por último, la liberación de los AGL y de AA cetogénicos estimula la cetogénesis hepática.

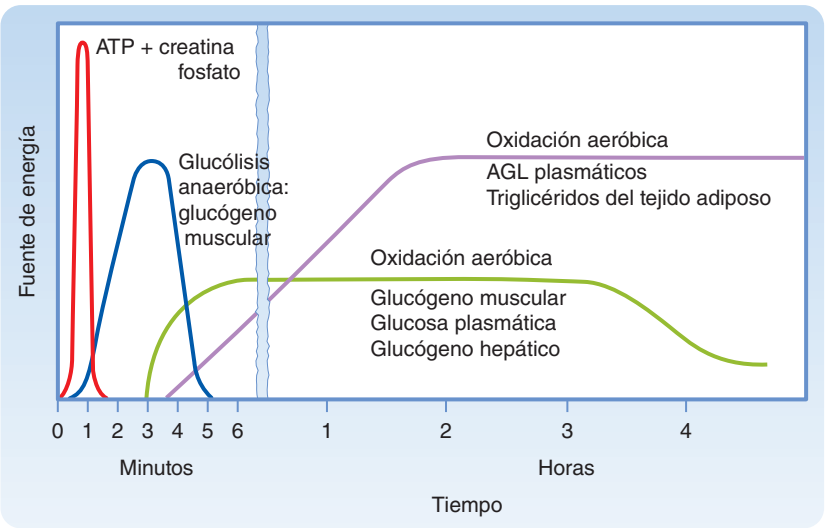
LIBERACIÓN DE ENERGÍA DURANTE EL EJERCICIO

La respuesta metabólica al ejercicio se parece a la respuesta observada durante el ayuno, porque predomina la movilización y generación de combustible para la oxidación. El tipo y la cantidad de sustrato que se consume dependen de la intensidad y duración del ejercicio (fig. 38-23). Cuando se

http://booksmedicos.org



● **Figura 38-22.** Utilización de la glucosa, los TG y las proteínas durante el período interdigestivo o de ayuno (bajo cociente insulina/glucagón). Los pasos resaltados son estimulados por el glucagón, la adrenalina/noradrenalina o por ambos.



● **Figura 38-23.** Fuentes de energía durante el ejercicio. Obsérvese el consumo secuencial de los enlaces de fosfato ricos en energía, glucógeno, glucosa circulante y AGL circulantes. Estos últimos predominan durante el ejercicio mantenido.

realiza un ejercicio muy intenso de corta duración (p. ej., una carrera de 10-15 s de duración), la creatina fosfato y el ATP almacenados aportan energía a una velocidad aproximada de 50 kcal/m. Cuando se agotan estas reservas, es posible mantener un ejercicio adicional intenso durante un máximo de 2 minutos mediante la degradación del glucógeno muscular a G6P, ya que la glucólisis aporta la energía necesaria (a una velocidad de 30 kcal/m). Esta fase anaerobia no se limita por la depleción de glucógeno muscular sino por la rápida acumulación de ácido láctico en el músculo que practica el esfuerzo y en la sangre.

Tras varios minutos de ejercicio anaerobio exhaustivo, se puede generar una deuda de oxígeno de 10-12 l. Esta deuda se debe «pagar» antes de poder repetir el ejercicio. Se necesitan 6-8 litros de oxígeno para poder sintetizar de nuevo glucosa a partir del ácido láctico acumulado en el hígado u oxidarlo a CO_2. Se necesitan unos 2 litros de oxígeno para recuperar los depósitos muscu-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

lares normales de ATP y creatina fosfato. Otros 2 litros más de oxígeno recuperan la cantidad que suele existir habitualmente en los pulmones y líquidos corporales, y el oxígeno ligado a la mioglobina y la hemoglobina.

Cuando se practica ejercicio de forma menos intensa, pero durante más tiempo, es necesaria la oxidación aeróbica de los sustratos para producir la energía necesaria (a una velocidad máxima de 12 kcal/m). Los sustratos de la circulación se añaden al glucógeno muscular (v. fig. 38-23). Pasados unos pocos minutos, la captación de glucosa del plasma aumenta de forma muy importante, hasta 30 veces en algunos grupos musculares. Aunque la captación de la glucosa en el músculo en reposo está regulada por la insulina, y este efecto aumenta algo durante el ejercicio, el principal incremento del transporte de glucosa hacia el músculo en este momento es independiente de la insulina. Durante el ejercicio, las concentraciones de glucosa y ATP intracelulares disminuyen inicialmente, y las concentraciones de AMP aumentan. El AMP estimula después de forma importante el transporte de glucosa al activar la AMP cinasa. Para contrarrestar este drenaje de la glucosa extracelular y mantener una glucemia normal, se debe producir un aumento de hasta cinco veces la producción hepática de glucosa. Inicialmente, esto se consigue en gran medida mediante glucogenólisis. De hecho, es posible mejorar el rendimiento administrando una dieta rica en hidratos de carbono durante varios días antes de la realización de un ejercicio prolongado (p. ej., correr una maratón), dado que así aumentan los depósitos de glucógeno tanto musculares como hepáticos. Sin embargo, cuando se realiza un ejercicio de más duración, la gluconeogénesis cada vez adquiere mayor importancia, porque se agotan los depósitos de glucógeno hepático. Para mantener la gluconeogénesis, se liberan cada vez más AA por la proteólisis muscular, y se estimula la captación porcentual hepática de los mismos. Las actividades de las enzimas gluconeogénicas más importantes, como PEPCK, aumentan y se induce la transcripción de sus genes. Estos acontecimientos están coordinados por un aumento de la actividad nerviosa simpática y por los efectos relativos del cociente entre el glucagón y la insulina.

Al final, los ácidos grasos liberados de los TG en el tejido adiposo se convierten en el principal sustrato energético, y su aporte supone dos terceras partes de las necesidades durante el ejercicio mantenido. El aumento de las concentraciones de AMP descrito en las primeras fases activa la AMP cinasa, que fosforila y reduce en gran medida la actividad de la enzima acetil CoA carboxilasa. Por tanto, disminuyen las concentraciones de malonil CoA, un producto generado por la carboxilación de acetil CoA. Esta reducción libera la inhibición de la CPT por malonil CoA, y esto fomenta la entrada de ácidos grasos a las mitocondrias, en las que su oxidación aporta la energía para el trabajo muscular mantenido. Salvo por el aumento de las concentraciones circulantes de piruvato y lactato, que se deben a la importante inducción de la glucólisis, el patrón de los cambios de los demás sustratos plasmáticos es similar al inducido por el ayuno, pero se produce en un tiempo mucho más corto. Durante la recuperación del ejercicio, deben reponerse los depósitos de glucógeno muscular y hepático, para lo que se necesita un aporte de energía. También se requiere algo de energía durante este período para reciclar los AGL no consumidos a los TG.

APLICACIÓN CLÍNICA

Existen varias enfermedades que afectan a la función muscular y a la capacidad de practicar ejercicio, relacionadas con defectos genéticos en los pasos generadores de energía. *a)* En la **enfermedad de McArdle** o **deficiencia de fosforilasa muscular** no resulta posible degradar el glucógeno a G6P con rapidez, de forma que se produce dolor y debilidad incluso con ejercicios cortos. La alteración de la glucólisis por falta de sustrato se demuestra por la falta de elevación de las concentraciones de lactato en la vena de drenaje tras la realización de ejercicios musculares anaeróbicos con el antebrazo por oclusión del aflujo arterial. *b)* En la **enfermedad de Von Gierke** o **deficiencia de G6Pasa** se altera la liberación de glucosa hepática, lo que limita el aporte de glucosa durante las primeras fases del ejercicio. *c)* Las deficiencias de las enzimas de la β oxidación carnitina o CPT (necesarias para transferir los AGL a las mitocondrias) impiden el uso eficiente de los AGL. Esto limita la capacidad de realizar ejercicio, y produce debilidad y dolor muscular. Los trastornos b) y c) también pueden ser causa de hipoglucemia en ayuno, porque disminuyen la producción hepática de glucosa.

LEPTINA Y TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo no es contiguo, sino que se extiende por todo el organismo. Existen dos tipos de tejido adiposo: el **tejido adiposo pardo (TAP)** y el **tejido adiposo blanco (TAB)**. El TAP tiene un papel importante en la termogénesis en los recién nacidos, pero está reducido en los adultos. El TAB desempeña tres papeles generales. En primer lugar, el TAB se emplea para el amortiguamiento (p. ej., en las órbitas que rodean los globos oculares). En segundo lugar, la inmensa mayoría del TAB se emplea como depósito metabólico, al que se puede recurrir para liberar AGL y glicerol en situaciones de ayuno. En tercer lugar, el TAB que participa en el almacenamiento de nutrientes realiza también funciones como órgano endocrino clásico.

El TAB está constituido por varios tipos celulares. La célula que almacena TG es el **adipocito**. Estas células se desarrollan durante el embarazo a partir de los preadipocitos. Este proceso de diferenciación de los adipocitos, que puede continuar durante toda la vida, se fomenta por varios factores de transcripción. Uno de ellos es la **proteína 1C que se une al elemento regulador de los esteroles**. SREBP-1C regula los genes implicados en la síntesis de AGL y TG. SREBP-1C se activa por los lípidos y también por la insulina y por varios factores de crecimiento y citocinas. Otro factor de transcripción importante en la grasa blanca es **PPARγ.** PPARγ activado induce la expresión de los genes implicados en el depósito de los TG, de forma que un aumento del consumo de alimento induce la activación de SREBP-1C y PPARγ, lo que aumenta la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos pequeños y la regulación al alza de las enzimas de estas células que permiten el depósito del exceso de grasa. Las **tiazolidinedionas** son activadores farmacológicos de PPARγ que se utilizan para tratar la resistencia a la insulina y la DM2.

El tejido adiposo produce factores endocrinos y paracrinos, incluidas adiponectina, TNF-α, resistina, interleucina-6, angiotensinógeno y la proteína estimuladora de la acetila-

http://booksmedicos.org

ción. La importancia de estos factores en las personas no se conoce, por lo que no se analizan de forma detallada.

Leptina

La **leptina** es una proteína derivada de los adipocitos, que transmite señales al hipotálamo sobre el grado de depósito graso y la situación nutricional, lo que permite controlar la conducta alimentaria y el gasto energético. Los ratones y las personas con una deficiencia de leptina desarrollan una obesidad mórbida. Estos hallazgos generaron esperanzas iniciales sobre el uso del tratamiento con leptina para combatir la obesidad mórbida. Sin embargo, la administración de leptina a los pacientes con obesidad inducida por la dieta no ha conseguido efectos anorexígenos o inductores del consumo de energía significativos. De hecho, los pacientes obesos tienen unas concentraciones circulantes endógenas de leptina elevadas y parecen tener **resistencia frente a la leptina**.

La leptina es importante en la liporregulación en los tejidos periféricos. La leptina protege los tejidos periféricos (es decir, hígado, músculo esquelético y cardíaco, células beta) frente a la acumulación de demasiados lípidos, porque dirige el exceso de ingesta calórica destinada al depósito hacia el tejido adiposo. Esta acción de la leptina, que se opone a la acción lipogénica de la insulina, contribuye de forma importante a mantener la sensibilidad a la insulina (definida por la captación de glucosa dependiente de la insulina) en los tejidos periféricos. La leptina también se comporta como una señal de que el cuerpo tiene suficientes reservas de energía para asegurar la reproducción y permitir la eritropoyesis, la linfopoyesis y la mielopoyesis. Por ejemplo, las mujeres que padecen anorexia nerviosa tienen concentraciones de leptina extremadamente bajas, y esto se traduce en una reducción de los esteroides ováricos, con amenorrea (falta de hemorragia menstrual), anemia por escasa producción de eritrocitos y disfunción inmunitaria.

Estructura, síntesis y secreción

La leptina es una proteína de 16 kDa, secretada por los adipocitos maduros, que se relaciona a nivel estructural con las citocinas. Por tanto, en ocasiones se denomina **adipocitocina**. Las concentraciones circulantes de leptina guardan una relación directa con la obesidad y el estado nutricional. La producción de leptina aumenta por la insulina, que prepara al organismo para el reparto adecuado de los nutrientes que ingresa. La leptina se inhibe por el ayuno y el adelgazamiento, y por las señales lipolíticas (p. ej., aumento de AMPc y agonistas β_3).

La obesidad inducida por la dieta, la edad avanzada y la DM2 se asocian con resistencia a la leptina. Por tanto, los mecanismos que eliminan la transmisión de señales por la leptina son posibles dianas terapéuticas.

Depósito de energía

La cantidad de energía que almacena un individuo depende de la ingesta calórica y de las calorías que consume cada día. En muchos individuos existe un equilibrio entre los aportes y el consumo, de forma que el peso permanece relativamente constante. Sin embargo, la abundancia de alimentos baratos ricos en grasa y en hidratos de carbono, junto con una vida más sedentaria, está contribuyendo a la pandemia de la obesidad y sus secuelas patológicas, como la DM2 y la enfermedad cardiovascular.

La energía almacenada se encuentra principalmente en forma de grasa, y existen variaciones importantes entre los individuos en la cantidad y el porcentaje de peso corporal que corresponde al tejido adiposo. El 25% aproximadamente de la variación de la grasa corporal total parece debida a factores genéticos. Una influencia genética sobre la masa grasa se confirma por: *a)* la tendencia de la masa corporal de los hijos adoptados a relacionarse con la de sus padres biológicos, más que con la de los padres adoptivos; *b)* el mayor parecido de los depósitos adiposos en los gemelos monocigóticos (idénticos), independientemente de que se críen juntos o separados, que en los gemelos fraternos (dicigóticos); *c)* la mayor correlación entre el incremento del peso corporal y la grasa abdominal en los gemelos idénticos que en los gemelos fraternos cuando se les administra un exceso calórico, y *d)* el descubrimiento de varios genes responsables de la obesidad.

Además, el entorno durante la gestación influye de forma muy importante sobre la masa corporal del adulto. El efecto de la dieta materna sobre el peso y la composición corporal de sus descendientes se denomina **programación fetal**. El bajo peso al nacimiento se relaciona con un riesgo aumentado de obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes. Estos hallazgos indican que la eficiencia del metabolismo fetal es plástica, y puede modificarse por el ambiente intrauterino. El desarrollo de un metabolismo «hambriento» resultaría beneficioso para un individuo de una madre mal nutrida que vaya a vivir en una situación de infranutrición crónica.

Índice de masa corporal

El índice de masa corporal (IMC) es una medida de la obesidad. El IMC de un individuo se calcula como:

● Ecuación 38-1

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)}/\text{talla (m)}^2$$

El IMC de los individuos sanos oscila entre 20 y 25. Un IMC superior a 25 indica que el individuo tiene sobrepeso, y un IMC superior a 30 indica obesidad. Tener sobrepeso o ser obeso constituye un factor de riesgo para múltiples enfermedades, incluida resistencia a la insulina, dislipemia, diabetes, enfermedad cardiovascular e hipertensión.

El TAB se divide en grasa subcutánea e intraabdominal (visceral). El TAB intraabdominal alude, sobre todo, a la grasa mesentérica y del epiplón, y es el depósito menos abundante. Estos depósitos reciben distintas irrigaciones que se drenan de una forma fundamentalmente distinta, en el sentido de que el retorno venoso de la grasa intraabdominal se dirige principalmente hacia el sistema porta hepático. Por tanto, los AGL intraabdominales se eliminan principalmente por el hígado, mientras que la grasa subcutánea es el principal origen de los AGL para el músculo durante el ejercicio y el ayuno. La regulación del tejido adiposo intraabdominal y subcutáneo es distinta. La grasa abdominal está muy inervada por neuronas autónomas, y se recambia a mayor velocidad. Además, existen diferencias entre estos dos depósitos en relación con la producción hormonal y la actividad enzimática.

Los varones suelen acumular grasa en los depósitos intraabdominales (**obesidad androide [forma de manzana]**), mientras que las mujeres lo hacen en los depósitos subcutáneos, sobre todo en las nalgas y glúteos (**obesidad ginoide [forma de pera]**). Es evidente que el exceso de grasa abdominal supone un factor de riesgo más importante de las patologías antes mencionadas. Por tanto, otro indicador de la composición corporal es

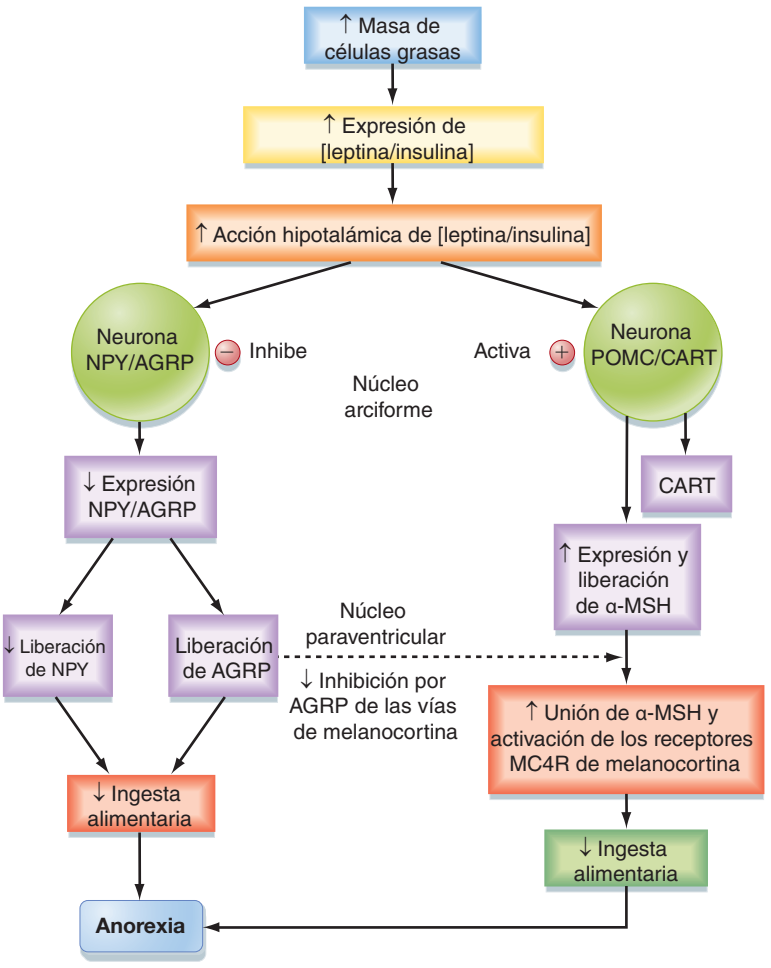
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el cociente entre el perímetro de la cintura (medido en centímetros alrededor del punto más estrecho entre la cadera y las costillas cuando se mira al paciente desde delante tras espirar) y el perímetro de las caderas (medidas en el punto en que los glúteos tienen el máximo diámetro vistos desde un lado). El **cociente cintura-cadera** puede ser un mejor indicador de la grasa corporal que el IMC, sobre todo porque se relaciona con el riesgo de desarrollar enfermedades. Un cociente superior a 0,95 en los hombres y a 0,85 en las mujeres se relaciona con un riesgo significativamente aumentado de desarrollar diabetes o enfermedad cardiovascular.

● Tabla 38-3.
Moduladores de la conducta alimentaria

Estimulan la conducta orexígena	Inhiben la conducta anorexígena
Neuropéptido Y (NPY)	Leptina
Péptido relacionado con agouti (AGRP)	Insulina
Hormona concentradora de melanina (MCH)	Hormona estimuladora de los melanocitos α (α-MSH)
Orexina A y B (hipocretina 1 y 2)	Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
Galantina	Urocortina
Noradrenalina	Transcrito regulado por cocaína-anfetamina (CART)
Grelina	GLP-1
Cortisol	Colecistocinina (CCK)
	Interleucina-1β
	Serotonina
	Enterostatina
	Calcitonina
	Bombesina

En estos últimos años, se han relacionado numerosas hormonas y neuropéptidos con la regulación crónica y aguda del apetito, la saciedad y el consumo de energía en las personas (tabla 38-3). Un modelo simplificado implica a dos hormonas peptídicas, la leptina y la insulina (fig. 38-24). La leptina actúa por lo menos sobre dos tipos neuronales en el núcleo arciforme del hipotálamo. En el primer tipo, la leptina reprime la producción del **neuropéptido Y (NPY)**, un potente estimulador de la conducta orientada a buscar alimento (ingesta de energía) e inhibidor del gasto de energía. La noradrenalina, otro estimulante del apetito, se localiza en el mismo lugar que el NPY en algunas de estas neuronas. Al mismo tiempo, la leptina reprime la producción del péptido relacionado con el agouti (AGRP), un antagonista endógeno que actúa sobre MC4R, un receptor hipotalámico para el péptido anorexígeno hormona estimuladora de los melanocitos α (α-MSH), que inhibe la ingesta de alimento. En otro tipo de neurona del núcleo arciforme, la leptina estimula la producción de los productos de la pro-opiomelanocortina (POMC), uno de los cuales es la α-MSH, y también la producción del transcrito regulado por cocaína-anfetaminas (CART), productos ambos que inhiben la ingesta alimentaria. Por tanto, la leptina reduce el consumo de alimento y aumenta el gasto energético mediante la estimulación de α-MSH y CART, con inhibición simultánea de NPY y el antagonista de α-MSH, AGRP (v. fig. 38-24). Estos neuropéptidos de segundo orden se transmiten e interac-



● Figura 38-24. Concepto actual sobre los efectos cerebrales de la leptina. Una neurona diana transmite el péptido proorexígeno NPY y el péptido AGRP, que antagoniza los efectos anorexígenos del péptido α-MSH. La expresión neuronal de estos dos genes se inhibe por la leptina. Otra neurona diana transmite α-MSH, sintetizado por la expresión del gen POMC, y CART. Esta actividad neuronal se estimula por la leptina. Los efectos acumulados de estas cuatro acciones se traducen en una reducción de la ingesta alimentaria. (Modificado de Schwartz MW y cols: Nature 404:661, 2000.)

http://booksmedicos.org

cionan con los receptores en las neuronas del núcleo paraventricular hipotalámico (neuronas de la «saciedad») y del núcleo lateral del hipotálamo (neuronas del «hambre»). A su vez, estas neuronas hipotalámicas generan señales que coordinan la conducta alimentaria y la actividad del sistema nervioso autónomo (sobre todo, el flujo simpático) con distintas acciones endocrinas sobre la glándula tiroides, la reproducción y el crecimiento.

Otro regulador de la ingesta de alimentos y de los depósitos corporales de energía es la **hormona concentradora de melanina (MCH)**. Este neuropéptido aumenta la necesidad de consumir alimento y el tejido adiposo porque antagoniza el efecto saciador de la α-MSH a nivel distal por la interacción entre la α-MSH y su receptor MC4R. La importancia probable de esta molécula se demuestra porque es el único regulador cuya ablación mediante la eliminación del gen produce realmente delgadez.

Para mantener el equilibrio global de la energía, el sistema debe ser capaz de equilibrar la ingesta específica de nutrientes con el gasto, por ejemplo, el aporte de hidratos de carbono (CHO) con su oxidación. Esto puede explicar cierto grado de especificidad en las respuestas de los neuropéptidos y neurotransmisores frente a las comidas. La serotonina produce saciedad cuando se ingiere glucosa. Las hormonas digestivas, como la colecistocinina y GLP-1 (v. tabla 38-3), producen saciedad por sus efectos humorales, pero su producción local a nivel encefálico puede participar en la regulación de los nutrientes y las calorías. La hormona **grelina,** recientemente descubierta, es un péptido acetilado con una potente

APLICACIÓN CLÍNICA

La hiperglucemia aumenta la toxicidad celular y la concentración de glucosa intracelular, sobre todo en las células endoteliales de la retina, riñones y capilares de los nervios periféricos. Esta **glucotoxicidad** altera la función celular mediante varios mecanismos, que pueden contribuir a los cambios patológicos y, entre ellos, se incluye el aumento de la síntesis de **polioles, hexosaminas** y **diacilglicerol** (que activa la proteína cinasa C). Aunque se desconocen los mecanismos exactos mediante los cuales la acumulación intracelular de estas moléculas altera la función celular normal, la interpretación actual es que estos cambios aumentan el **estrés oxidativo** dentro de la célula. Además, la **glucación no enzimática** de las proteínas a nivel intracelular genera **productos finales de la glucación avanzada (PFGA)**. Los PFGA intracelulares tienen una función alterada, mientras que los PFGA secretados hacia la matriz extracelular interaccionan de forma anómala con otros componentes de la matriz y receptores de la matriz en las células. Por último, algunos de los PFGA segregados interaccionan con los receptores en los macrófagos y las células endoteliales. Los **receptores para los PFGA** endoteliales (**RPFGA**) inducen la expresión de los genes proinflamatorios.

Un producto circulante de la glucación que tiene gran importancia es la **hemoglobina A_{1C}** (**HbA_{1C}**), que es un marcador útil de la regulación a largo plazo de la glucosa. Un hematíe tiene una semivida de 120 días; cuando se produce la glucación, la hemoglobina sigue glucada durante el resto de la vida del hematíe. El porcentaje de HbA_{1C} que existe en una persona no diabética es bajo. Sin embargo, los diabéticos que tienen períodos prolongados de hiperglucemia (8-12 semanas) tienen unas concentraciones de HbA_{1C} altas; por tanto, la determinación de estas concentraciones es útil a nivel clínico para determinar si se cumple el tratamiento.

1. Los diabéticos suelen desarrollar **retinopatía** (es decir, alteraciones de la retina). Estas retinopatías son la principal causa de ceguera de nueva aparición en los adultos no jubilados en Estados Unidos. La hiperglucemia determina una concentración de glucosa intracelular alta en las células endoteliales y los pericitos (células de soporte de los capilares) en la retina. Esto se debe a la incapacidad de estas células para adaptarse a la hiperglucemia reduciendo la expresión de GLUT2. La elevación de la glucosa intracelular pone en marcha múltiples mecanismos que, al final, ocasionan una **disfunción de las células endoteliales**, con la consiguiente reducción de la producción de óxido nítrico, aumento de la resistencia vascular, cambios inducidos por hipertensión y muerte celular. Estos cambios microvasculares provocan microaneurismas, aumento de la permeabilidad capilar, pequeñas hemorragias en la retina y una proliferación microvascular excesiva. La retinopatía proliferativa se debe a alteraciones del flujo de sangre hacia la retina, con la consiguiente hipoxia tisular. La posterior degeneración vascular puede ocasionar una hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y glaucoma neurovascular, y todos estos factores pueden provocar una importante pérdida de visión.
2. Las lesiones de los nervios periféricos (**neuropatía**) pueden ser consecuencia de las lesiones metabólicas, oxidativas o inmunitarias de las neuronas o las células de Schwann. Además, los microvasos de los nervios periféricos presentan cambios similares a los descritos en la retinopatía, y puede tratarse de un acontecimiento simultáneo a la neuropatía o ser causante de la misma. Las células de Schwann (células de soporte implicadas en la mielinización) se encuentran entre las que acumulan sorbitol de forma demostrada como respuesta a la hiperglucemia. Los diabéticos pueden experimentar una pérdida de sensibilidad, parestesias e incluso dolor por las lesiones neurológicas. Los diabéticos también desarrollan una neuropatía de los nervios autónomos, que puede ser origen de muchos síntomas a distintos niveles de los sistemas orgánicos, como la disfunción eréctil, la hipotensión postural o la intolerancia al calor. La pérdida sensitiva es más llamativa en las extremidades, sobre todo en la parte inferior de las piernas y pies. Esto plantea problemas especialmente graves a los diabéticos, porque al perder la sensibilidad cutánea en los pies, no se dan cuenta de que los zapatos les hacen daño, y esto produce lesiones con más facilidad. La mala circulación periférica exacerba este problema. Como la capacidad de cicatrización en los diabéticos está alterada, las úlceras de los pies pueden ser una amenaza importante.
3. La diabetes es una causa frecuente de reducción de la función renal (**nefropatía**), y es la principal causa de nefropatía terminal en América del Norte. La nefropa-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tía diabética clínica o franca se caracteriza por la excreción de más de 300 mg de albúmina en la orina de 24 horas (**albuminuria**) y un deterioro progresivo de la función renal. Se desarrollan nefropatías por los cambios microvasculares a nivel de los capilares glomerulares. La membrana basal del capilar glomerular se engruesa y, en consecuencia, las paredes son más gruesas, las luces se estenosan (**glomerulosclerosis**) y las células de soporte mesangiales se expanden. La mala filtración renal también inactiva el sistema renina-angiotensina, lo que induce hipertensión.

4. Los diabéticos desarrollan aterosclerosis acelerada (**macroangiopatía**). Estos pacientes muestran más riesgo de sufrir una enfermedad coronaria e infarto de miocardio que los individuos no diabéticos. Muchos diabéticos con una enfermedad coronaria tienen factores de riesgo adicionales, como hipertensión, obesidad abdominal, resistencia a la insulina y dislipemia. Este conjunto de factores se ha descrito como **síndrome metabólico** (denominado también **síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina y síndrome dismetabólico cardiovascular**). Algunas de las consecuencias de la obesidad visceral, la resistencia a la insulina y la dislipemia se han comentado anteriormente.
5. Los **problemas visuales no retinianos** se deben al aumento de la glucemia y de la osmolaridad de la sangre; el volumen del cristalino cambia, y esto altera la visión. Los diabéticos suelen tener cataratas, y la acumulación de sorbitol y proteínas glucosiladas se ha propuesto como un mecanismo inductor de la formación de las cataratas.

actividad orexígena, que se produce en las células de las glándulas oxínticas gástricas. Las concentraciones plasmáticas de grelina aumentan en las personas 1-2 horas antes de las comidas normales. Las concentraciones plasmáticas de grelina disminuyen hasta valores mínimos de forma brusca una hora después de la comida. Parece que la grelina estimula la ingesta de alimento mediante la interacción con su receptor en las neuronas hipotalámicas que expresan NPY.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Las células elaboran ATP para cubrir sus necesidades energéticas. El ATP se elabora mediante la glucólisis y en el ciclo de los ATC acoplado a la fosforilación oxidativa.
2. Las células pueden oxidar hidratos de carbono (sobre todo, en forma de glucosa), AA y AGL para elaborar el ATP. Además, el hígado es capaz de producir cuerpos cetónicos, que otros tejidos pueden oxidar para obtener energía en tiempos de ayuno.
3. Algunos tipos celulares tienen una limitación en el tipo de sustratos energéticos que pueden oxidar para conseguir su energía. El encéfalo suele depender de forma exclusiva de la glucosa para obtenerla. Por tanto, es preciso mantener la glucemia por encima de 60 mg/dl para que el sistema nervioso autónomo y el central puedan funcionar con normalidad. Por el contrario, una glucemia demasiado elevada (p. ej., glucemia en ayunas superior a 110 mg/dl) induce glucotoxicidad, y es responsable de las complicaciones a largo plazo de la diabetes.
4. El páncreas endocrino produce las hormonas insulina, glucagón, somatostatina, gastrina y polipéptido pancreático.
5. La insulina es una hormona anabolizante que se segrega en tiempos de exceso de aporte de nutrientes. Permite al organismo emplear los hidratos de carbono como fuente de energía y almacenar nutrientes.
6. Los principales estímulos para la secreción de insulina son el aumento de la glucemia y de algunos AA. La activación de los receptores colinérgicos (muscarínicos) también aumenta la secreción de insulina, mientras que la activación de los receptores α_2-adrenérgicos inhibe dicha secreción. El tubo digestivo libera hormonas de tipo incretina, que estimulan la secreción pancreática de insulina. GLP-1 y GIP potencian de forma especialmente potente la estimulación dependiente de glucosa de la secreción de insulina.
7. La insulina se liga al receptor para la insulina, que se relaciona con múltiples vías implicadas en los efectos metabólicos y sobre el crecimiento de esta sustancia.
8. Durante el período digestivo, la insulina actúa sobre el hígado fomentando el atrapamiento de la glucosa como G6P. La insulina también aumenta la glucogénesis, la glucólisis y la síntesis hepática de ácidos grasos y regula el metabolismo hepático, tanto mediante la regulación de la expresión génica como por fenómenos de desfosforilación tras la traducción.
9. La insulina aumenta la captación de glucosa mediada por GLUT4 en el músculo y el tejido adiposo. Aumenta la glucogénesis, la glucólisis y, en presencia de un exceso de calorías, la lipogénesis en el músculo y el tejido adiposo. La insulina aumenta la captación muscular de AA y la síntesis de proteínas. También aumenta la esterificación de ácidos grasos y la actividad de la lipoproteína lipasa, y reduce la actividad de la lipasa sensible a hormonas en los adipocitos.
10. El glucagón es una hormona catabólica. Su secreción aumenta durante los períodos cortos de privación de alimento, y actúa movilizando las reservas de nutrientes. También moviliza el glucógeno, la grasa e incluso las proteínas.
11. El glucagón se libera como respuesta a una reducción de la glucemia (y, por tanto, de la insulina) y al aumento de las concentraciones de AA séricos y las señales β-adrenérgicas.
12. El glucagón se liga al receptor para el glucagón, que está vinculado con las vías dependientes de PKA. El principal órgano diana para el glucagón es el hígado. El glucagón aumenta la producción hepática de glucosa al aumentar la glucogenólisis y gluconeogénesis. Aumenta también la β-oxidación de los ácidos grasos y la cetogénesis.
13. El glucagón regula el metabolismo hepático mediante la regulación de la expresión génica y por vías dependientes de PKA tras la traducción.

http://booksmedicos.org

14. Los principales factores contrarreguladores en el músculo y el tejido adiposo son la hormona suprarrenal adrenalina y el neurotransmisor simpático noradrenalina. Estos dos factores actúan mediante receptores adrenérgicos de tipo β_2 y β_3 aumentando las concentraciones de AMPc. La adrenalina y la noradrenalina estimulan la glucogenólisis y la oxidación de acil grasos en el músculo, y aumentan la lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo.

15. La diabetes mellitus se clasifica en tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2). La DM1 se caracteriza por la destrucción de las células beta pancreáticas, y se precisa insulina exógena para tratarla. La DM2 se puede deber a numerosos factores, pero en general se caracteriza por la resistencia frente a la insulina asociada con cierto grado de deficiencia de las células beta. Los pacientes con una DM2 pueden necesitar insulina exógena en algún momento para poder mantener su glucemia.

16. La DM2 asociada con la obesidad está adquiriendo en la actualidad tintes de epidemia en todo el mundo, y se caracteriza por una resistencia a la insulina secundaria a lipotoxicidad, hiperinsulinemia y producción de citocinas inflamatorias en el tejido adiposo. La DM2 suele asociarse con obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y arteriopatía coronaria. Esta constelación de factores de riesgo se denomina síndrome metabólico.

17. Los principales síntomas de la diabetes mellitus incluyen hiperglucemia, poliuria, polidipsia, polifagia, atrofia muscular, depleción de electrólitos y cetoacidosis (en la DM1).

18. Las complicaciones a largo plazo de una diabetes mal controlada se relacionan con el exceso de glucosa intracelular (glucotoxicidad), sobre todo a nivel de la retina, el riñón y los nervios periféricos. Este daño determina retinopatía, nefropatía y neuropatía.

19. El tejido adiposo realiza una función endocrina, sobre todo en relación con la homeostasia de la energía. Las hormonas producidas en el tejido adiposo incluyen la leptina y la adiponectina. La leptina actúa sobre el hipotálamo para inducir saciedad.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Regulación hormonal del metabolismo del calcio y el fosfato

El calcio (Ca^{++}) y el fosfato son esenciales para la vida humana, porque desempeñan importantes papeles estructurales en los tejidos duros (p. ej., huesos y dientes) y son reguladores de las vías metabólicas y de la transmisión de señales. En la sangre, la mayor parte del fosfato se encuentra en la forma ionizada del ácido fosfórico, que se denomina **fosfato inorgánico** (P_i). Las dos fuentes principales de Ca^{++} y P_i circulante son la dieta y el esqueleto (fig. 39-1). Dos hormonas, la **1,25-dihidroxivitamina D** (también denominada **calcitriol**) y la **hormona paratiroidea (PTH)**, regulan la absorción intestinal de Ca^{++} y P_i y la liberación de estos compuestos hacia la circulación tras la reabsorción ósea. Los principales procesos para eliminar el Ca^{++} y el P_i de la sangre son la excreción renal y la formación de hueso (v. fig. 39-1). Ambos procesos son regulados por 1,25-dihidroxivitamina D y PTH. Otras hormonas y factores de crecimiento paracrinos regulan la homeostasia del Ca^{++} y el P_i.

PAPELES CRUCIALES DEL CALCIO Y EL FOSFATO EN LA FISIOLOGÍA CELULAR

El calcio es un elemento esencial de la dieta. Además de conseguir el Ca^{++} de la dieta, las personas tienen un extenso depósito (> 1 kg) de Ca^{++} en los huesos, de donde puede ser reclutado para mantener una calcemia normal en los tiempos de limitación dietética y cuando aumentan las necesidades, como sucede en el embarazo o en la lactancia. Existen tres formas de Ca^{++} circulante (tabla 39-1): Ca^{++} libre ionizado, Ca^{++} ligado a proteínas y Ca^{++} en forma de complejos con aniones (fosfatos, HCO_3^- y citrato). La forma ionizada representa aproximadamente el 50% del calcio circulante total, y como esta forma es tan importante para muchas funciones celulares, existe un control muy estricto de la [Ca^{++}] tanto intracelular como extracelular. El Ca^{++} circulante está sometido a control hormonal directo, y en condiciones normales se mantiene dentro de valores relativamente estrechos. La presencia de poco calcio (**hipocalcemia**; [Ca^{++}] sérico total inferior a 8,5 mg/dl [4,2 mEq/l]) o de un exceso de calcio (hipercalcemia; [Ca^{++}] sérico total superior a 10,5 mg/dl [5,2 mEq/l]) en la sangre puede causar muchas alteraciones fisiopatológicas, que incluyen disfunción neuromuscular, disfunción del SNC, insuficiencia renal, calcificación de las partes blandas y patología esquelética.

P_i es también un elemento fundamental de la dieta, y se almacena en grandes cantidades en forma de complejos con el Ca^{++}. La mayor parte del P_i circulante se encuentra en forma ionizada libre, pero parte del P_i (< 20%) circula como una forma ligada a proteínas o en forma de complejos con cationes (v. tabla 39-1). Dado que las partes blandas contienen 10 veces más P_i que Ca^{++}, se pueden producir lesiones tisulares (p. ej., lesiones por aplastamiento, con muerte masiva de células musculares) en la **hiperfosfatemia**, dado que el incremento de los complejos de P_i y Ca^{++} causa una hipocalcemia aguda.

P_i es un elemento intracelular fundamental. De hecho, los enlaces de alta energía de fosfato del ATP son responsables del mantenimiento de la vida. La fosforilación y desfosforilación de las proteínas, lípidos, segundos mensajeros y cofactores son pasos reguladores clave de numerosas vías de transmisión de señales y metabólicas, y el fosfato sirve también como esqueleto para los ácidos nucleicos.

REGULACIÓN FISIOLÓGICA DEL CALCIO Y EL FOSFATO: HORMONA PARATIROIDEA Y 1,25-DIHIDROXIVITAMINA D

La **PTH** y la **1,25-dihidroxivitamina D** son las dos hormonas más importantes a nivel fisiológico implicadas en el mantenimiento de las [Ca^{++}] y [P_i] normales en las personas. Como tales, suelen denominarse **hormonas calciotrópicas**. La estructura, síntesis y secreción de estas dos hormonas y sus receptores se comentan en primer lugar. En la siguiente sección se analizarán de forma detallada las acciones de PTH y 1,25-dihidroxivitamina D sobre tres lugares clave para la homeostasia de Ca^{++}/P_i (intestino, hueso y riñón).

Glándulas paratiroides

El tipo de célula que predomina en el parénquima de las glándulas paratiroides son las **células principales** (fig. 39-2).

Hormona paratiroidea

La PTH es la principal hormona protectora frente a la hipocalcemia. Las dianas principales de su acción son los huesos y los riñones. La PTH también interviene en un circuito de alimentación anterógrada positiva mediante la estimulación de la producción de 1,25-dihidroxivitamina D.

Estructura, síntesis y secreción

La PTH se segrega en forma de un polipéptido de 84 aminoácidos, y se sintetiza como una **prepro-PTH** que, posteriormente, se degrada mediante proteólisis a **pro-PTH** en el retículo endoplásmico, y luego a PTH en el Golgi y en las vesículas secretoras. A diferencia de la proinsulina, toda la pro-PTH intracelular se convierte en condiciones

http://booksmedicos.org

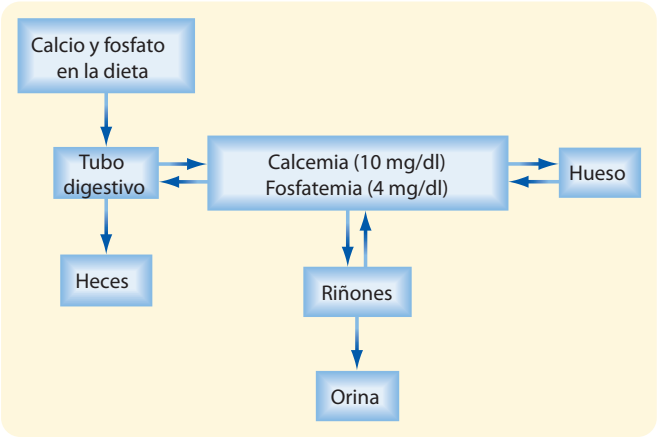


Figura 39-1. Flujo diario de Ca^{++} y Pi.

Tabla 39-1. Formas de Ca^{++} y Pi en el plasma

Ión	mg/dl	Ionizado	Ligado a proteínas	En forma de complejos
Ca^{++}	10	50%	45%	5%
P_i	4	84%	10%	6%

El Ca^{++} está ligado (es decir, forma complejos) a diversos aniones en el plasma, como HCO_3^-, citrato y SO_4^{-2}. P_i forma complejos con diversos cationes, incluidos Na^+ y K^+ (Tomado de Koeppen BM, Stanton BA: Renal Physiology, 4.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

A NIVEL CELULAR

La PTH se degrada por proteólisis en los fragmentos N y C terminales sin actividad biológica, que se excretan por el riñón. Los antiguos ensayos para determinar la PTH detectaban tanto la PTH 1-84 intacta como los fragmentos C terminales inactivos, y medían tanto la PTH activa como la inactiva, especialmente en los pacientes con enfermedad renal. Las pruebas actuales para la determinación de la PTH utilizan dos anticuerpos, que reconocen los epitopos de ambos extremos de la molécula, lo que permite medir de forma más precisa la forma intacta 1-84 de la PTH.

normales en PTH antes de ser segregada. La semivida de la PTH es corta (< 5 minutos).

La principal señal que estimula la secreción de PTH es una $[Ca^{++}]$ circulante baja (fig. 39-3). La $[Ca^{++}]$ extracelular es percibida por la célula principal de la glándula paratiroides gracias a un **receptor sensor de Ca^{++} (CaSR)**. El exceso de Ca^{++} extracelular en la glándula paratiroides se liga a CaSR y activa vías de transmisión de señales que reprimen la secreción de PTH.

Aunque el CaSR se liga al Ca^{++} extracelular con una afinidad relativamente baja, el CaSR resulta extremadamente sensible a los cambios de la $[Ca^{++}]$ extracelular. Una reducción de 0,2 mEq/l de la $[Ca^{++}]$ en sangre aumenta las concentraciones de PTH circulante de las basales (5% de la máxima) a su nivel máximo (fig. 39-4). Por tanto, el CaSR regula la producción de PTH como respuesta a fluctuaciones sutiles de $[Ca^{++}]$ cada minuto.

La producción de PTH también se regula a nivel de la transcripción génica (v. fig. 39-3). El gen para la PTH se reprime por un **elemento de respuesta al calcio** dentro de

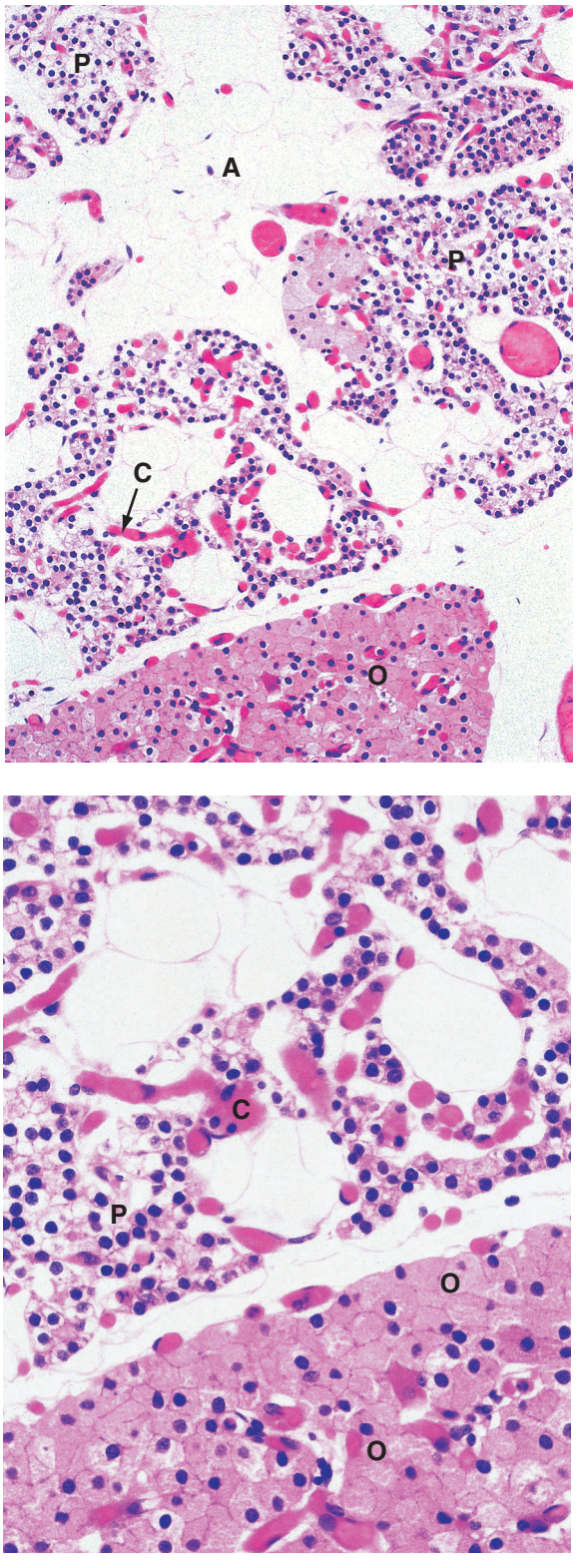
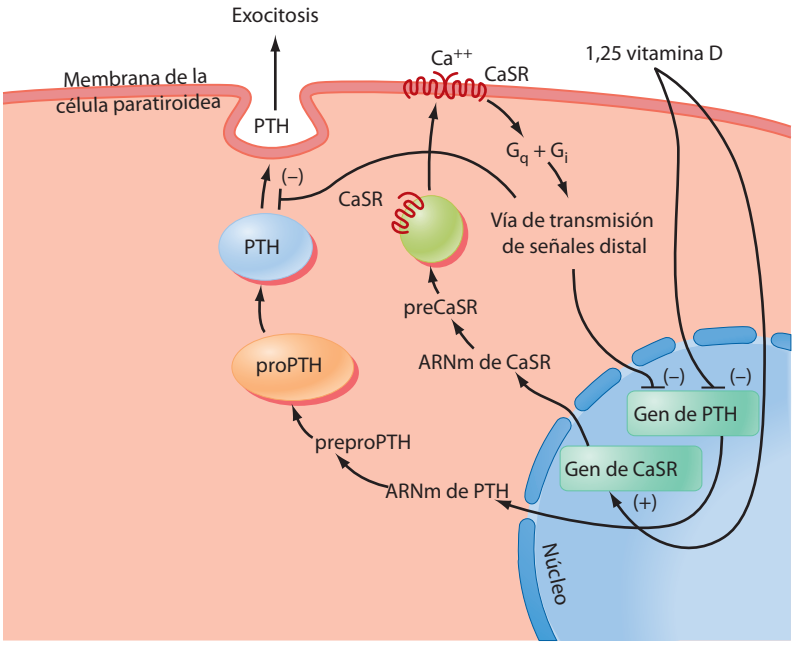
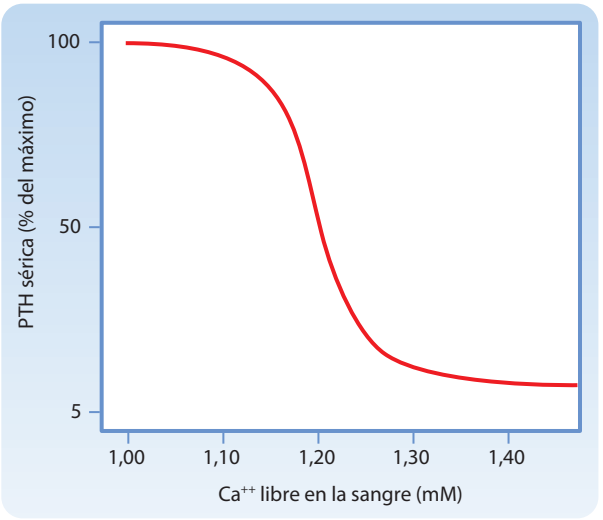


Figura 39-2. **A** y **B,** Histología de las glándulas paratiroides. A: tejido adiposo dentro de las glándulas paratiroides; C: capilares; O: células oxífilas; P: células principales. (Tomado de Young B y cols: Wheater's Functional Histology, 5.ª ed, Filadelfia, Churchill Livingstone, 2006.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 39-3.** Regulación de la expresión génica de PTH y su secreción. (Modificado de Porterfield SP, White BA. Endocrine Physiology, 3ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)



● **Figura 39-4.** Curva dosis-respuesta de la secreción de Ca^{++}/PTH. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

APLICACIÓN CLÍNICA

Los pacientes con una **hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar (HHBF)** o **hiperparatiroidismo grave neonatal** son, respectivamente, heterocigotos u homocigotos para las mutaciones que inactivan el CaSR. En estos pacientes, el CaSR no consigue inhibir de forma adecuada la secreción de PTH como respuesta a un aumento de la concentración de Ca^{++} en la sangre. El CaSR también interviene de forma directa en la reabsorción renal de Ca^{++}. La hipocalciuria (es decir, una excreción de Ca^{++} inadecuadamente escasa en presencia de una $[Ca^{++}]$ circulante elevada) en los pacientes con HHBF se debe a una menor capacidad del CaSR para controlar la calcemia y responder aumentando la excreción urinaria de Ca^{++}.

A NIVEL CELULAR

La **PTHrP** es una hormona peptídica paracrina producida por varios tejidos. La PTHrP se expresa también en varios tejidos en desarrollo, incluida la placa de crecimiento de los huesos y las glándulas mamarias, y puede desempeñar varios papeles en los adultos (p. ej., la regulación de las contracciones uterinas). Los 30 aminoácidos del extremo N terminal de la PTHrP tienen una importante homología estructural con la PTH. Por ello, la PTHrP se liga y transmite señales a través del receptor para PTH/PTHrP. La PTHrP no se regula por el Ca^{++} circulante y, habitualmente, no interviene en la homeostasia de Ca^{++}/Pi en los adultos. Sin embargo, algunos tumores segregan una cantidad alta de PTHrP, que sería responsable de la **hipercalcemia asociada con los tumores malignos** y de los síntomas parecidos al hiperparatiroidismo.

la región promotora del gen. Por tanto, la vía de transmisión de señales que se activa por la unión del Ca^{++} al CaSR en último término condiciona la represión de la expresión del gen de PTH y su síntesis. El gen de PTH también se reprime por la 1,25-dihidroxivitamina D (que actúa a través de los elementos de respuesta a la vitamina D; v. más adelante). La capacidad de la 1,25-dihidroxivitamina D de regular la expresión del gen de la PTH se refuerza por la regulación coordinada al alza de la expresión del gen CaSR por los elementos de respuesta positiva a la vitamina D en la región promotora del gen de CaSR (v. fig. 39-3).

Receptor de la hormona paratiroidea. Como el receptor de PTH también se liga al péptido relacionado con la PTH (PTHrP), suele denominarse **receptor PTH/PTHrP**. Este receptor se expresa en los osteoblastos del hueso y en los túbulos proximal y distal del riñón, y es el receptor encargado de mediar las acciones sistémicas de la PTH. Sin embargo, el receptor PTH/PTHrP también se expresa en muchos órganos en desarrollo, en los que el PTHrP realiza una importante función paracrina.

http://booksmedicos.org

Vitamina D

La **vitamina D** es una prohormona que debe sufrir dos reacciones de hidroxilación sucesivas para convertirse en la forma activa **1,25-dihidroxivitamina D** (fig. 39-5). La vitamina D desempeña un papel fundamental en la absorción del Ca^{++} y, en menor medida, de P_i, a nivel del intestino delgado. La vitamina D también regula la remodelación del hueso y la reabsorción renal de Ca^{++} y P_i.

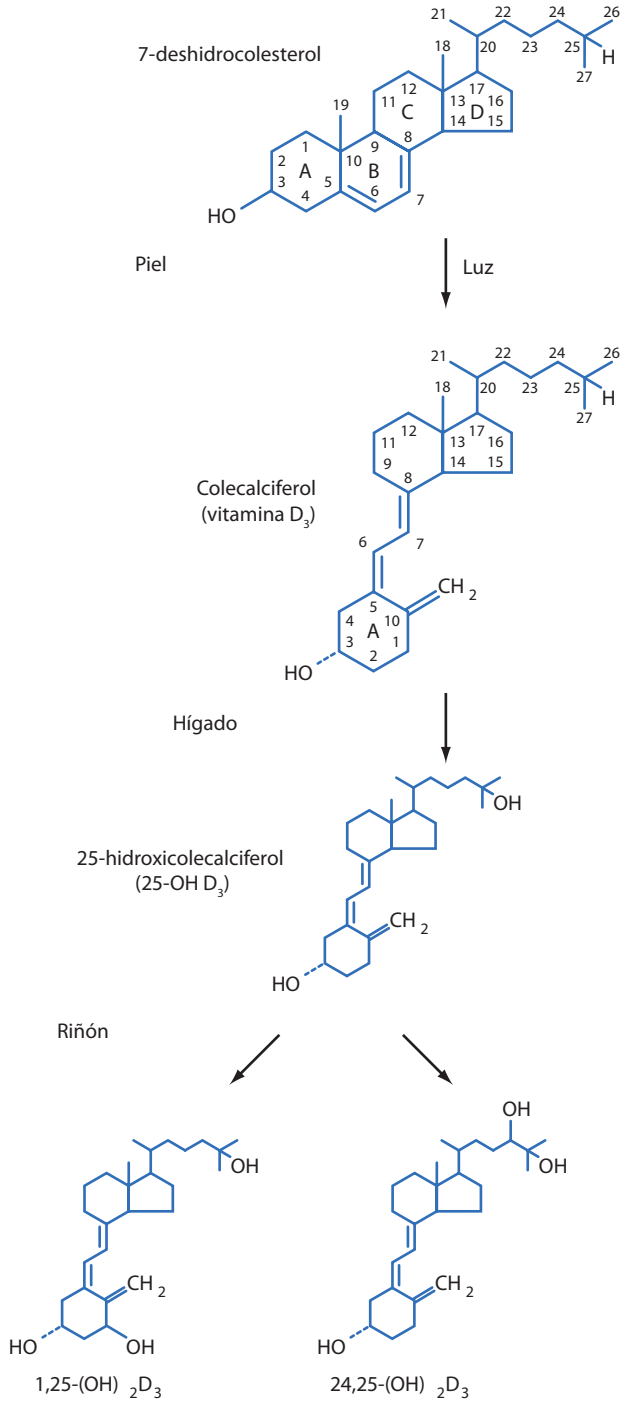
Estructura, síntesis y transporte de los metabolitos activos de la vitamina D

La **vitamina D_3** (también denominada **colecalciferol**) se sintetiza mediante la conversión del 7-deshidrocolesterol por la luz ultravioleta B (UVB) en las capas más basales de la piel (fig. 39-6). Por tanto, la vitamina D_3 se conoce también como **secoesteroide**, que es una clase de esteroides en la que uno de los anillos del colesterol está abierto (v. fig. 39-5). La **vitamina D_2** se produce en las plantas. La vitamina D_3 y, en menor medida, la vitamina D_2 se absorben a partir de la dieta y tienen una eficacia similar cuando se convierten en las formas hidroxiladas activas. El equilibrio entre la vitamina D_3 sintetizada de forma endógena y dependiente de UVB y la absorción de las formas dietéticas de vitamina D tiene importancia en algunas situaciones. Los individuos cuya piel tiene mucha melanina en la epidermis y que viven a grandes latitudes convierten menos 7-deshidrocolesterol en vitamina D_3, de forma que dependen más de las fuentes dietéticas de vitamina D_2. Los productos lácteos están enriquecidos en vitamina D_3, pero no todos los individuos toleran o toman bien estos productos. Los ancianos sedentarios institucionalizados que no salen a la calle y que no consumen lácteos presentan un riesgo especialmente alto de desarrollar una **deficiencia de vitamina D_3**.

La vitamina D_3 se transporta por la sangre desde la piel al hígado. Las vitaminas D_3 y D_2de la dieta llegan al hígado de forma directa transportadas por la circulación portal, y de forma indirecta con los quilomicrones (v. fig. 39-6). En el hígado, las vitaminas D_2 y D_3 se hidroxilan en el carbono 25 para dar lugar a la **25-hidroxivitamina D** (en este momento, ya no se distingue entre los metabolitos D_3 y D_2 porque son igual de potentes). La 25-hidroxivitamina D hepática se expresa en una cantidad constante y relativamente alta, de forma que las concentraciones circulantes reflejan en gran medida la cantidad de precursor disponible para la 25-hidroxilación. Dado que el grupo hidroxilo en el carbono 25 representa el segundo grupo hidroxilo de la molécula, la 25-hidroxivitamina D se denomina también **calcifediol**.

La 25-hidroxivitamina D se hidroxila todavía más en los túbulos proximales renales (v. figs. 39-5 y 39-6). La hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D en la posición 1 da lugar a la **1,25-dihidroxivitamina D**, que es la forma más activa de vitamina D. La hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D en la posición 24 da lugar a **24,25-dihidroxivitamina D**.

La vitamina D y sus metabolitos circulan en la sangre ligadas principalmente a la **proteína transportadora de vitamina D (DBP)**. La DBP es una glucoproteína sérica sintetizada en el hígado. La DBP se liga a más del 85% de 1,25-dihidroxivitamina D y 24,25-dihidroxivitamina D. Dada la unión a otras proteínas, sólo el 0,4% de la 1,25-dihidroxivitamina D circula como hormona libre. La DBP transporta la vitamina D muy lipófila en la sangre, y constituye un reservorio para la vitamina D, que protege al

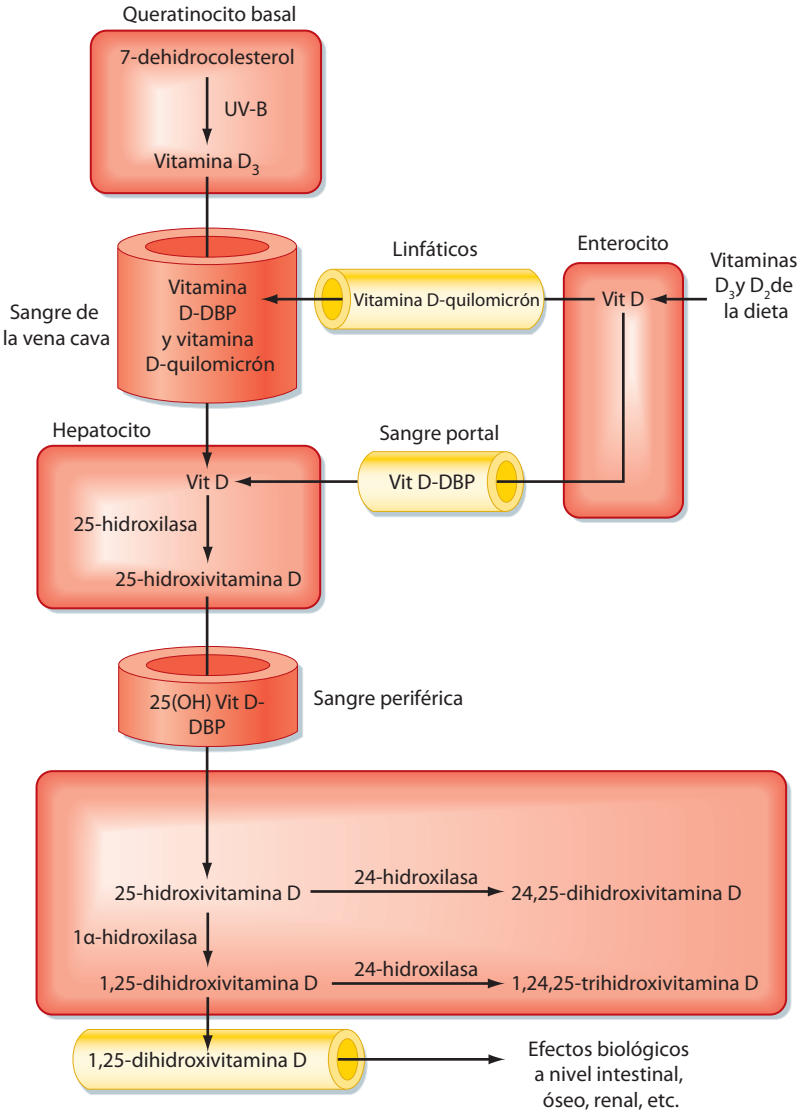


● **Figura 39-5.** Biosíntesis de la 1,25-dihidroxivitamina D. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

organismo de una deficiencia de esta sustancia. Los metabolitos de la vitamina D ligados a la DBP tienen una semivida circulante de horas.

La enzima 1α-hidroxilasa renal (codificada por el gen *Cyp1α*) está muy regulada a nivel de la transcripción (fig. 39-7). La 1,25-dihidroxivitamina D inhibe la expresión de la 1α-hidroxilasa y estimula la 24-hidroxilasa. El Ca^{++} es un importante regulador de la 1α-hidroxilasa renal. Una [Ca^{++}] circulante baja estimula de forma indi-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 39-6.** Metabolismo de la vitamina D. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

recta a la 1α-hidroxilasa renal al aumentar las concentraciones de PTH, mientras que la [Ca^{++}] elevada inhibe la actividad de esta enzima de forma directa por el CaSR en el túbulo proximal. Una dieta pobre en P_i también estimula la actividad 1α-hidroxilasa renal de forma independiente de la PTH.

Receptor de la 1,25-dihidroxivitamina D

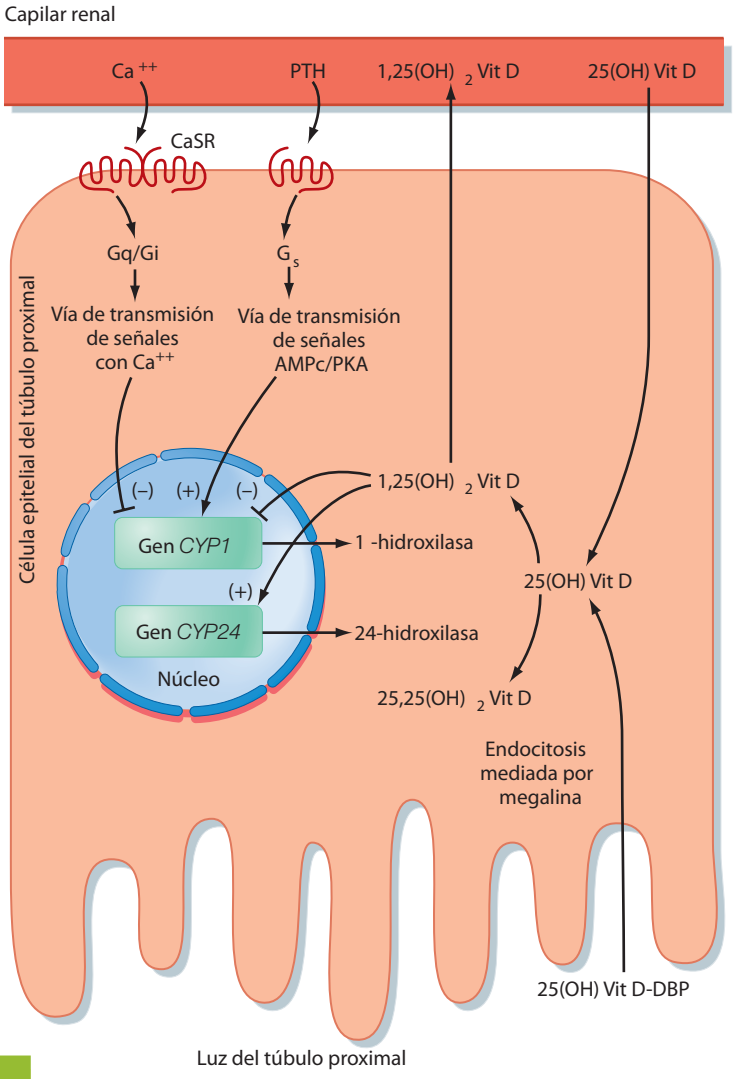
La 1,25-dihidroxivitamina D ejerce sus acciones principalmente mediante la unión al **receptor nuclear para la vitamina D (VDR)**, que es miembro de la familia de receptores hormonales nucleares. El VDR es un factor de transcripción, que se une a secuencias de ADN (**elementos de respuesta a la vitamina D**) como un heterodímero con el **receptor X del retinoide** (RXR)**.** Por tanto, la principal acción de la 1,25-dihidroxivitamina D es regular la expresión génica en los tejidos diana, incluidos el intestino delgado, el hueso, los riñones y las glándulas paratiroides.

Las acciones genómicas de la 1,25-dihidroxivitamina D, mediadas por VDR, tienen lugar en un período de horas o días. La 1,25-dihidroxivitamina D también tiene efectos rápidos (de segundos a 10 minutos). Por ejemplo, la 1,25-dihidroxivitamina D induce una absorción rápida de Ca^{++} por el duodeno (**transcaltaquia**). El VDR también se expresa en la membrana plasmática de las células, y se relaciona con las vías de transmisión de señales rápidas (p. ej., proteína G, fosfatidilinositol-3'-cinasa). Los actuales modelos moleculares han llevado al desarrollo de ligandos que se unen de forma específica a los VDR de localización nuclear o de membrana, lo que ha abierto la vía para el tratamiento selectivo de los trastornos relacionados con las acciones rápidas o lentas de la 1,25-dihidroxivitamina D con análogos sintéticos de la vitamina D.

REGULACIÓN DE LA [CA^{++}] Y [P_i] EN EL INTESTINO DELGADO Y EL HUESO

En la tabla 39-2 se resume la regulación de las [Ca^{++}] y [P_i] por acción de la PTH y la 1,25-dihidroxivitamina D en el intestino delgado, el hueso y las glándulas paratiroides, regulación que se comenta en los siguientes párrafos. Se pueden encontrar más detalles sobre el abordaje renal del Ca^{++} en el capítulo 35.

http://booksmedicos.org



● **Figura 39-7.** Regulación de la expresión renal del gen Cyp1α por Ca^{++} y hormonas. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

A NIVEL CELULAR

Las principales acciones de la **calcitonina** afectan al hueso y al riñón. La calcitonina reduce la $[Ca^{++}]$ y la $[P_i]$ principalmente porque inhibe la reabsorción del hueso. Sin embargo, este efecto sólo se observa cuando las concentraciones circulantes son muy elevadas. No se producen complicaciones por el defecto o exceso de calcitonina en las personas. Por este motivo, parece poco probable que la calcitonina desempeñe un papel fisiológico importante. El interés médico por la calcitonina se debe a que es posible emplear formas potentes de esta sustancia de forma terapéutica en el tratamiento de los trastornos óseos. La calcitonina también resulta un marcador histoquímico útil para el carcinoma medular de tiroides.

El **receptor de calcitonina** guarda una relación estrecha con el receptor de PTH/PTHrP. A diferencia de este receptor, el de calcitonina se expresa en los osteoclastos. La calcitonina actúa con rapidez y de forma directa sobre los osteoclastos y suprime la reabsorción del hueso. La **enfermedad de Paget** se caracteriza por un recambio excesivo del hueso, que depende de unos osteoclastos grandes y anormales. Como estos osteoclastos conservan el receptor para la calcitonina, pueden emplearse formas activas de esta sustancia para suprimir esta actividad aberrante de los osteoclastos en los enfermos con este proceso.

Transporte de Ca^{++} y P_i en el intestino delgado

La ingesta diaria de Ca^{++} puede variar, pero en general los norteamericanos consumen 1,5 g de Ca^{++} diario. Unos 200 mg de esta cantidad se absorben en la parte proximal del intestino delgado. Es importante que la absorción de Ca^{++} se estimule por la 1,25-dihidroxivitamina D, de forma que es más eficiente en presencia de menos cantidad de Ca^{++} en la dieta.

El Ca^{++} se absorbe del duodeno y el yeyuno por una vía transcelular regulada por el Ca^{++} y por hormonas, y también a través de una vía pasiva paracelular. En la figura 39-8 se resume la vía transcelular de absorción del Ca^{++}. El desplazamiento del calcio desde la luz del tubo digestivo al enterocito, que se favorece por los gradientes químico y eléctrico, se facilita por unos **canales del calcio epiteliales**, denominados **TRPV5** y **TRPV6**. Dentro de las células, los iones Ca^{++} se ligan a la **calbindina-D_{9K}**, que mantiene una $[Ca^{++}]$ baja a nivel del citoplasma, y esto permite conservar un gradiente de $[Ca^{++}]$ favorable entre la luz y el enterocito. La calbindina-D_{9K} también desempeña un papel importante en el transporte apical-basolateral del calcio, que se realiza a través de la membrana basolateral en contra de un gradiente electroquímico gracias a la **ATPasa de calcio (PMCA)**. El **intercambio sodio/calcio**

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 39-2. Acciones de la PTH y la 1,25-dihidroxivitamina D sobre la homeostasia del Ca^{++}/P_i

	Intestino delgado	Hueso	Riñón	Glándula paratiroides
PTH	Ausencia de acción directa	Induce el crecimiento y la supervivencia de los osteoblastos Regula la producción de M-CSF, RANKL y OPG por los osteoblastos Las concentraciones elevadas de forma crónica inducen la liberación neta de Ca^{++} y P_i del hueso	Estimula la actividad de la 1α-hidroxilasa Estimula la reabsorción de Ca^{++} en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y en el túbulo distal Inhibe la reabsorción de P_i en las nefronas proximales (reprime la expresión de NPT2a)	Ausencia de acción directa
1,25-dihidroxivitamina D	Aumenta la absorción de Ca^{++} por incrementar la expresión de los canales TRPV, de la calbindina-D y de PMCA Aumenta de forma marginal la absorción de P_i	Sensibiliza los osteoblastos frente a la PTH Regula la producción de osteoide y la calcificación	Acciones mínimas sobre la reabsorción de Ca^{++} Induce la reabsorción de P_i en las nefronas proximales (estimula la expresión de NPT2a)	Inhibe de forma directa la expresión de los genes de la PTH Estimula de forma directa la expresión del gen *CaSR*

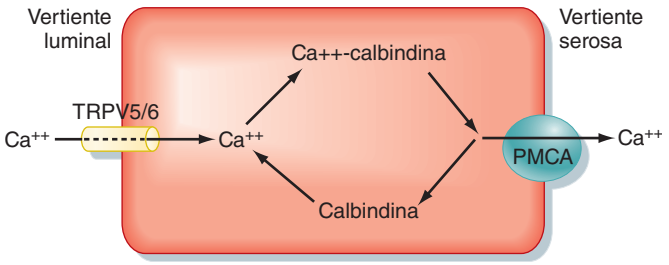


Figura 39-8. Absorción intestinal de Ca^{++} a través de la vía transcelular. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

Na^+-Ca^{++} (NCX) también contribuye a la salida del calcio de los enterocitos. La 1,25-dihidroxivitamina D estimula la expresión de todos los componentes implicados en la absorción del calcio a nivel del intestino delgado.

La fracción del P_i de la dieta que se absorbe a nivel yeyunal permanece relativamente constante con valores del 70%, y se encuentra sometida a un control hormonal menor por la 1,25-dihidroxivitamina D. El proceso limitante para la absorción transcelular de P_i es el transporte a través del borde en cepillo apical, que está mediado por el **cotransportador Na^+-P_i (NPT2).**

Manejo de Ca^{++} y P_i en el hueso

El hueso almacena una gran cantidad de Ca^{++} y P_i. Cuando un adulto alcanza la masa ósea máxima, el esqueleto experimenta una remodelación continua gracias a la actividad concertada de las células óseas. Los procesos de **formación ósea (acreción)** y su **destrucción** están en equilibrio en las personas sanas, activas y bien nutridas. Del kilogramo de calcio inmovilizado en el hueso, unos 500 mg (es decir, el 0,5% de todo el Ca^{++} esquelético) se movilizan y depositan cada día en el hueso. Sin embargo, el proceso de remodelación ósea puede modularse para conseguir una pérdida o un incremento netos de Ca^{++} y P_i en la sangre, y responde a la actividad física (o a la falta de ella), la dieta, la edad y la regulación hormonal. Dado que la integridad ósea depende por completo del Ca^{++} y el Pi, la disregulación crónica de las $[Ca^{++}]$ y $[P_i]$ o de las hormonas que regulan dichas concentraciones induce cambios patológicos a nivel óseo.

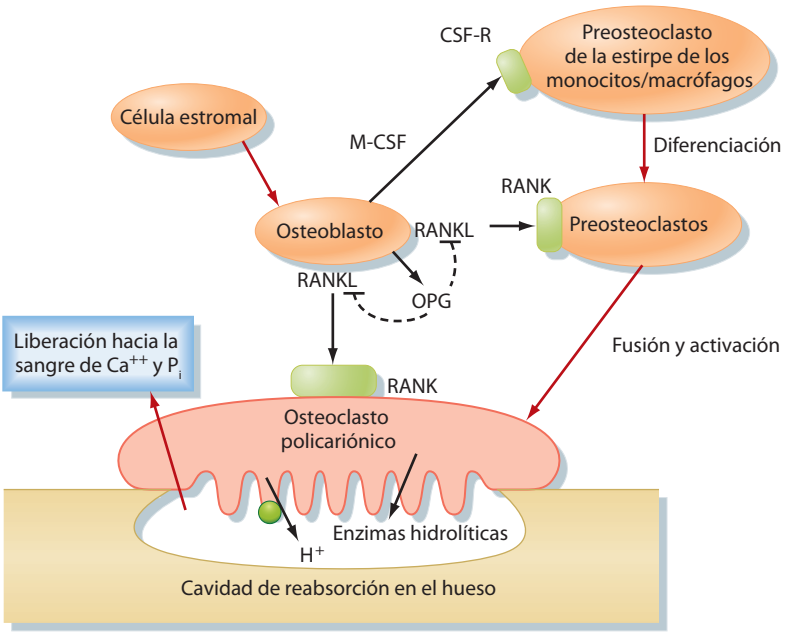
FISIOLOGÍA DEL HUESO

El proceso de biogénesis, crecimiento y remodelamiento óseos es complejo y supera el ámbito de este capítulo. En esta sección, se analizan las características clave para comprender el papel del hueso adulto en la regulación hormonal del metabolismo de Ca^{++}/P_i.

En los adultos, el remodelamiento del hueso implica: *a)* la destrucción del hueso preformado, con liberación de Ca^{++}, P_i y fragmentos hidrolizados de la matriz proteinácea (llamada **osteoide**) a la sangre, y *b)* la síntesis de osteoide nuevo en el lugar de reabsorción, con posterior calcificación del mismo, sobre todo gracias al Ca^{++} y el P_i procedentes de la sangre. El remodelamiento del hueso se produce de forma continua en unos 2 millones de sitios concretos, y afecta a unas subpoblaciones de células óseas denominadas **unidades multicelulares básicas**.

Las células implicadas en el remodelamiento óseo pertenecen a dos clases fundamentales: células que inducen la formación del hueso (**osteoblastos**) y células que inducen su reabsorción (**osteoclastos**). El proceso de remodelamiento óseo está muy integrado (fig. 39-9). Los osteoblastos expresan factores que inducen la diferenciación de los osteoclastos a partir de células de la estirpe monocito/macrófago, y después activan por completo la función de los osteoclastos. Los osteoblastos liberan el **factor estimulador de las colonias de monocitos (M-CSF)**, que induce los procesos de diferenciación más precoces que culminan en la formación de precursores de los osteoclastos. M-CSF actúa también de forma coordinada con otro factor, **RANKL**, que debe su nombre a **r**eceptor **a**ctivador **N**F-κB) del **l**igando para estimular la génesis de osteoclastos. RANKL se liga a su receptor **RANK** en las membranas de los precursores de los osteoclastos e induce su formación. Este proceso implica la agregación y fusión de varios precursores de osteoclastos, y da lugar a una célula policariónica fusionada, el osteoclasto. El perímetro de la membrana del osteoclasto que afronta el hueso se adhiere con firmeza a éste y sella la zona de contacto entre osteoclasto y hueso (v. fig. 39-9). La membrana celular del osteoclasto que mira hacia el hueso segrega enzimas hidrolíticas y HCl. El entorno rico en enzimas ácidas disuelve los cristales calcificados y libera Ca^{++} y P_i hacia la

http://booksmedicos.org



● Figura 39-9. Regulación por los osteoblastos de la diferenciación y la función de los osteoclastos. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

A NIVEL CELULAR

La importancia del sistema RANK/RANKL/OPG se pone de manifiesto por las mutaciones en los genes humanos que codifican RANK y OPG, que se asocian con deformidades óseas. La pérdida de RANKL en ratones produce **osteopetrosis** (una densidad ósea excesiva) por pérdida de los osteoclastos. Por el contrario, la pérdida de OPG determina **osteoporosis** (reducción de la densidad ósea), porque existe un gran número de osteoclastos muy activos.

APLICACIÓN CLÍNICA

En los individuos con una deficiencia de vitamina D, el osteoide no se calcifica bien y el hueso está débil. La deficiencia de vitamina D produce hipocalcemia e hipomagnesemia, y reduce la absorción digestiva de calcio y P_i. La reducción de la [Ca^{++}] sérica estimula la secreción de PTH, lo que aumenta la excreción de P_i a nivel renal y agrava la pérdida de P_i sérico. Dado que el producto Ca^{++}/P_i sérico está bajo, se producen alteraciones en la mineralización del hueso, y aumenta la desmineralización. En los niños esta situación genera **raquitismo**, de forma que el crecimiento de los huesos largos es anormal, y el hueso debilitado se arquea en las extremidades y determina también el colapso de la parrilla costal. En los adultos, la deficiencia de vitamina D induce **osteomalacia**, que se caracteriza por un osteoide poco calcificado, con dolor, mayor riesgo de fracturas y colapso vertebral. El aumento secundario de la PTH puede ocasionar osteoporosis.

sangre. A las 2 semanas, aproximadamente, los osteoclastos reciben una señal distinta de los osteoblastos vecinos. Esta señal corresponde a la **osteoprotegerina (OPG)**, que es un receptor señuelo soluble para RANKL (v. fig. 39-9). Esta señal termina la señal inductora de la osteoclastogénesis de los osteoblastos.

Durante la fase inversa, los osteoblastos emigran hacia la zona reabsorbida (que ahora está vaciada por los osteoclastos) y empiezan a depositar osteoide. Algunos de los componentes del osteoide inducen su calcificación, un proceso que consume el Ca^{++} y el P_i de la sangre. Conforme los osteoblastos se rodean y quedan atrapados dentro del hueso, se convierten en **osteocitos**, que se quedan colocados dentro de unos espacios pequeños, llamados lagunas de Havers. Los osteocitos siguen interconectados gracias a prolongaciones celulares que se encuentran dentro de canalículos y que forman uniones comunicantes con las prolongaciones de las células adyacentes. Las nuevas capas de hueso concéntricas, junto con los osteocitos interconectados y el conducto central, se llaman en conjunto **osteona**. La función o funciones exactas de los osteocitos no están claras de momento, aunque existen datos de un posible papel en la percepción del estrés mecánico sobre los huesos.

Como hormona calciotrópica, la PTH es la principal reguladora endocrina del remodelamiento óseo en los adultos. El receptor PTH/PTHrP se expresa en los osteblastos, pero no en los osteoclastos. Por tanto, la PTH estimula de forma directa la actividad de los osteblastos, y, de forma indirecta, la actividad de los osteoclastos mediante los factores paracrinos derivados de los osteoblastos (p. ej., M-CSF, RANKL). La administración intermitente de dosis bajas de PTH induce la supervivencia de los osteoblastos y las funciones anabólicas óseas, aumenta la densidad ósea y reduce el riesgo de fracturas en las personas. Por el contrario, unas concentraciones altas de PTH de forma mantenida desplazan el equilibrio hacia un aumento relativo de la actividad de los osteoclastos, lo que aumenta el recambio óseo y reduce la densidad ósea.

La regulación del remodelado óseo por parte de la PTH requiere unas concentraciones normales de 1,25-dihidroxivitamina D. En las personas con deficiencia de vitamina D, la curva de secreción Ca^{++}-PTH se desplaza hacia la derecha. Por tanto, las concentraciones normales de Ca^{++} son menos eficaces para suprimir la secreción

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de PTH, y esto se traduce en un aumento de las concentraciones de PTH y del recambio óseo. El VDR se expresa en los osteoblastos, y se necesitan concentraciones normales de 1,25-dihidroxivitamina D para coordinar la producción y la calcificación del osteoide.

REGULACIÓN FISIOLÓGICA INTEGRADA DEL METABOLISMO DEL CA^{++}/P_i

Respuesta de la hormona paratiroidea y la 1,25-dihidroxivitamina D frente a una hipocalcemia

La respuesta integrada de PTH y 1,25-dihidroxivitamina D ante una hipocalcemia se muestra en la figura 39-10. La $[Ca^{++}]$ baja en sangre es detectada por el CaSR de las células principales de la paratiroides, y esto estimula la secreción de PTH. A nivel renal, la PTH aumenta la reabsorción de Ca^{++} en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y el túbulo distal. La hipocalcemia estimula también la reabsorción de calcio mediante la activación de CaSR y, en menor medida, por el aumento de las concentraciones de 1,25-dihidroxivitamina D. La PTH inhibe la NPT2, de forma que aumenta la excreción de P_i. Esta pérdida relativa de P_i incrementa la $[Ca^{++}]$ ionizada en la sangre. A nivel óseo, la PTH estimula la secreción de RANKL en los osteoblastos, lo que, a su vez, determina un rápido aumento de la actividad de los osteoclastos, con mayor reabsorción de hueso y liberación de Ca^{++} y P_i hacia la sangre.

En una fase más lenta de la respuesta frente a la hipocalcemia, la PTH y las bajas $[Ca^{++}]$ estimulan de forma directa la expresión de 1α-hidroxilasa (CYP1α) en el túbulo renal proximal, lo que aumenta las concentraciones de 1,25-dihidroxivitamina D. En el intestino delgado, la 1,25-dihidroxivitamina D estimula la absorción de Ca^{++}. Estos efectos se producen en un período de horas o días, e implican un aumento de la expresión de los canales del calcio TRPV5 y TRPV6, calbindina-D_{9K} y PMCA. La 1,25-dihidroxivitamina D también estimula la liberación por los osteoblastos de RANKL, lo que amplifica el efecto de la PTH.

La 1,25-dihidroxivitamina D, junto con CaSR, desempeña un papel importante en el mecanismo de retroalimentación negativa. La PTH aumentada estimula la producción de 1,25-dihidroxivitamina D, que inhibe la expresión del gen de PTH de forma directa o indirecta mediante la regulación al alza de CaSR. La 1,25-dihidroxivitamina D también reprime la 1α-hidroxilasa renal, al tiempo que aumenta la actividad de la 24-hidroxilasa. Por tanto, conforme se normaliza la $[Ca^{++}]$, disminuye la secreción de PTH y la actividad de la 1α-hidroxilasa.

Regulación por las hormonas esteroideas gonadales y suprarrenales

Las **hormonas esteroideas gonadales** y **suprarrenales** tienen un profundo efecto sobre el metabolismo del Ca^{++} y el P_i, y sobre el hueso. El **estradiol-17β** (**E_2**; v. capítulo 43) tiene efectos anabólicos y calciotrópicos, y estimula la absorción intestinal de calcio. El E_2 también es uno de los más potentes reguladores de la función de los osteoblastos y los osteoclastos. Los estrógenos inducen la supervivencia de los osteoblastos y la apoptosis de los osteoclastos, de forma que estimulan la formación ósea por encima de la reabsorción. En las mujeres posmenopáusicas, la deficiencia de estrógenos se traduce en una fase inicial de pérdida rápida de hueso, que dura unos 5 años, y que se sigue de una segunda fase de pérdida más lenta de hueso, que determina hipocalcemia por una absorción ineficiente del calcio y una pérdida renal del mismo. Esto puede asociarse con un hiperparatiroidismo secundario, que agrava todavía más la pérdida de hueso. Los **andrógenos** también ejercen efectos anabólicos y calciotrópicos, aunque algunos se deben a la conversión periférica de la testosterona en E_2 (v. capítulo 43).

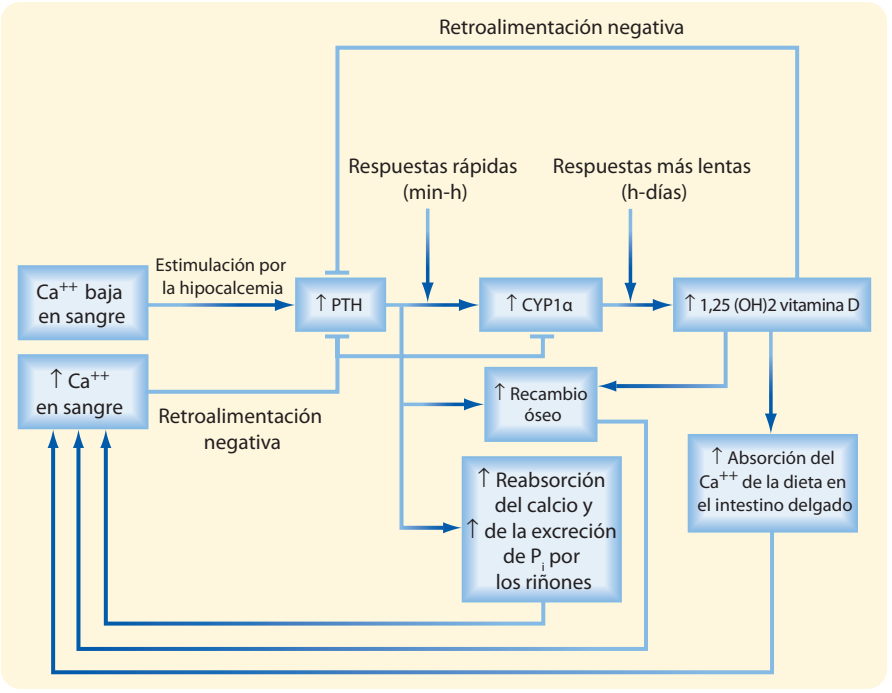


Figura 39-10. Respuesta integrada ante una hipocalcemia. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

El **hiperparatiroidismo primario** se debe a una producción excesiva de PTH en las glándulas paratiroides. Con frecuencia, se debe a un **adenoma** aislado que se limita a una de las glándulas paratiroideas.

Los pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen una [Ca^{++}] elevada en suero y, en la mayoría de casos, una reducción del [Pi] sérico. La **hipercalcemia** es consecuencia de la desmineralización ósea, del aumento de la absorción digestiva de calcio (mediada por la 1,25-dihidroxivitamina D) y del aumento de la reabsorción renal de calcio. Los principales síntomas de este trastorno se relacionan de forma directa con el aumento de la reabsorción ósea, la hipercalcemia y la **hipercalciuria.** La elevada [Ca^{++}] sérica reduce la excitabilidad neuromuscular. Los pacientes con hiperparatiroidismo suelen presentar trastornos psicológicos, sobre todo depresión. Otros síntomas neurológicos incluyen fatiga, confusión mental y, cuando las concentraciones son muy elevadas (> 15 mg/dl), incluso coma. La hipercalcemia puede producir parada cardíaca y formación de úlceras pépticas, porque el calcio aumenta la secreción de gastrina. Es frecuente la aparición de cálculos renales (**nefrolitiasis**), porque la hipercalcemia acaba determinando hipercalciuria, y el aumento de la eliminación de P_i produce **fosfaturia**. El aumento de la [Ca^{++}] y [P_i] en la orina aumentan la tendencia a la precipitación de las sales de Ca^{++}/P_i en las partes blandas renales. Cuando la [Ca^{++}] sérica supera los 13 mg/dl, en presencia de una concentración de fosfato normal, se supera el **producto de solubilidad** Ca^{++}/P_i. Entonces, se forman sales de Ca^{++}/P_i insolubles, lo que determina la calcificación de las partes blandas, por ejemplo en los vasos, la piel, los pulmones y las articulaciones.

Los pacientes con hiperparatiroidismo muestran datos de aumento del recambio óseo, por ejemplo, aumento de las concentraciones de hidroxiprolina en la orina, que indican un aumento de la reabsorción ósea. La hidroxiprolina es un aminoácido que se encuentra de forma característica en el colágeno de tipo I. Cuando se degrada el colágeno, aumenta la excreción urinaria de hidroxiprolina. Aunque el hiperparatiroidismo acaba produciendo **osteoporosis** (pérdida de hueso tanto osteoide como mineral), éste no es siempre el síntoma inicial. Sin embargo, resulta evidente la desmineralización ósea.

A diferencia de los esteroides gonadales, los **glucocorticoides** (p. ej., el **cortisol**) inducen la reabsorción ósea y la pérdida renal de calcio, al tiempo que inhiben la absorción intestinal del calcio. Los pacientes que reciben tratamiento con dosis altas de un glucocorticoide (p. ej., como antiinflamatorios e inmunosupresores) pueden sufrir una osteoporosis inducida por glucocorticoides.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. La [Ca^{++}] sérica está determinada por la velocidad de absorción del calcio en el tubo digestivo, la formación y reabsorción de hueso y la excreción renal. La [Ca^{++}] sérica se mantiene habitualmente dentro de valores estrechos.
2. La [P_i] sérica está determinada por la velocidad de absorción del P_i en el tubo digestivo, la salida y entrada en las partes blandas, la formación y reabsorción ósea y la excreción renal. La [P_i] suele fluctuar entre valores relativamente amplios.
3. Las principales hormonas fisiológicas reguladoras de las [Ca^{++}] y [P_i] séricas son PTH y 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol).
4. La vitamina D se sintetiza a partir del 7-deshidrocolesterol en la piel en presencia de la luz UVB. Se hidroxila a 25-hidroxicolecalciferol en el hígado, y se activa por una 1α-hidroxilasa renal a 1,25-dihidroxivitamina D.
5. La 1,25-dihidroxivitamina D estimula la absorción intestinal de Ca^{++} y también aumenta de forma débil la absorción de P_i.
6. La entrada y salida de Ca^{++} y P_i del hueso está determinada por las actividades relativas de los osteoblastos y los osteoclastos.
7. El receptor PTH/PTHrP se expresa en los osteoblastos, pero no en los osteoclastos. La PTH induce la diferenciación, proliferación y supervivencia de los osteoblastos, y la administración intermitente de PTH estimula la formación de hueso.
8. La 1,25-dihidroxivitamina D se liga a VDR en los osteoblastos para aumentar la diferenciación de los osteoblastos, inducir la secreción de los componentes del osteoide y sensibilizar a los osteoblastos frente a la acción de la PTH.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

El hipotálamo y la glándula hipófisis

La **hipófisis** (también denominada **glándula pituitaria**) es una estructura endocrina pequeña (de unos 0,5 g de peso), pero compleja, localizada en la base del prosencéfalo (fig. 40-1). Está constituida por un componente epitelial, llamado **adenohipófisis**, y una estructura neural, denominada **neurohipófisis**. La adenohipófisis está constituida por cinco tipos celulares, que segregan seis hormonas. La neurohipófisis libera varias neurohormonas. Todas las funciones endocrinas de la hipófisis se regulan por el hipotálamo y mediante circuitos de retroalimentación positiva y negativa.

ANATOMÍA

La valoración microscópica de la hipófisis muestra dos tipos de tejido distintos: epitelial y neural (fig. 40-2). La porción epitelial de la hipófisis humana se conoce como **adenohipófisis**. La adenohipófisis forma la parte anterior de la hipófisis, y se suele denominar **lóbulo anterior de la hipófisis**, y las hormonas que produce se llaman **hormonas hipofisarias anteriores**. La adenohipófisis se divide en tres partes: *a)* la **parte distal**, que constituye el 90% de la adenohipófisis; *b)* la parte tuberal, que rodea el tallo, y *c)* la **parte intermedia**, que sufre una regresión y no se describe en los adultos.

La porción neural de la hipófisis se denomina **neurohipófisis**, y es un crecimiento en sentido descendente del hipotálamo. La parte más baja de la neurohipófisis se llama **parte nerviosa**, que también se conoce como **lóbulo posterior de la hipófisis** (o sencillamente, «**hipófisis posterior**»). En el extremo superior de la neurohipófisis existe una prominencia a modo de embudo denominada **eminencia mediana**. El resto de la neurohipófisis que se extiende desde la eminencia mediana hacia la parte nerviosa se llama **infundíbulo**. El infundíbulo y la porción tuberal forman el denominado tallo hipofisario, que es la conexión física entre el hipotálamo y la hipófisis (fig. 40-2).

La hipófisis (lóbulo anterior y posterior) se sitúa dentro de una depresión en el hueso esfenoides, llamada **silla turca**. En general, los cánceres de la hipófisis sólo pueden crecer en una dirección, que es hacia el encéfalo y contra los nervios ópticos. Por tanto, cualquier aumento de tamaño de la hipófisis suele asociarse con problemas visuales, mareos o ambos. La silla turca queda separada del encéfalo por una membrana que se conoce como **diafragma de la silla**.

LA NEUROHIPÓFISIS

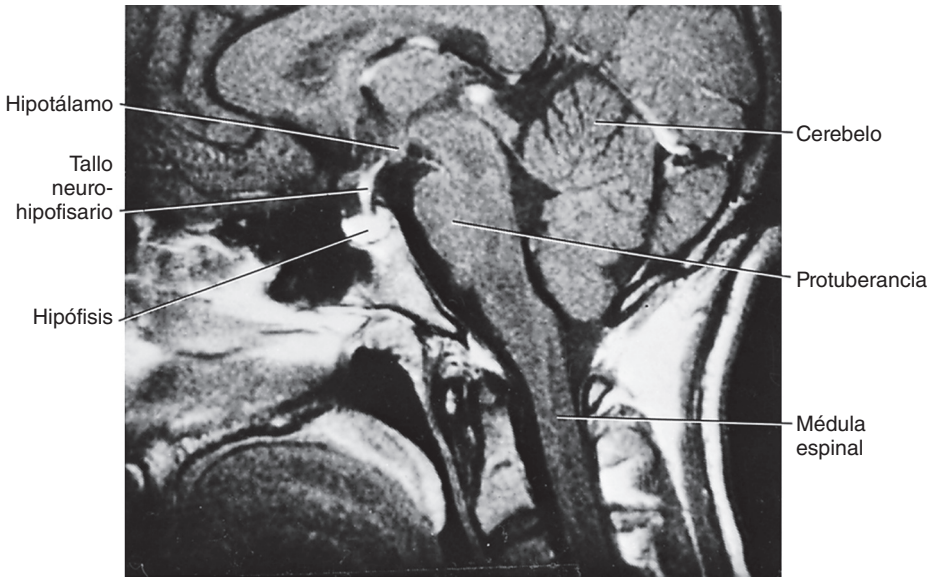
La parte nerviosa es una estructura **neurovascular** que es el lugar donde se liberan las neurohormonas adyacentes a un rico lecho de capilares fenestrados. Las hormonas peptídicas que se liberan son la **hormona antidiurética** (**ADH** o arginina vasopresina) y la **oxitocina**. Los cuerpos celulares de las neuronas que se proyectan hacia la parte nerviosa se localizan en los **núcleos supraóptico (NSO)** y **paraventricular (NPV)** del **hipotálamo** (en este contexto, el término «núcleo» alude a una colección de cuerpos neuronales que se localizan dentro del SNC, mientras que «ganglio» se refiere a una colección de cuerpos neuronales situada fuera del SNC). Los cuerpos celulares de estas neuronas se describen como **magnocelulares** (cuerpos celulares grandes) y proyectan axones por el tallo infundibular como **tractos hipotalamohipofisarios**. Estos axones terminan en la parte nerviosa (fig. 40-3). Además de las prolongaciones y terminaciones axonales de los NSO y NPV, existen células de soporte parecidas a la glía, que se denominan **pituicitos**. La neurohipófisis o hipófisis posterior está muy vascularizada, y los capilares están fenestrados, lo que facilita la difusión de hormonas hacia los vasos.

Síntesis de ADH y oxitocina

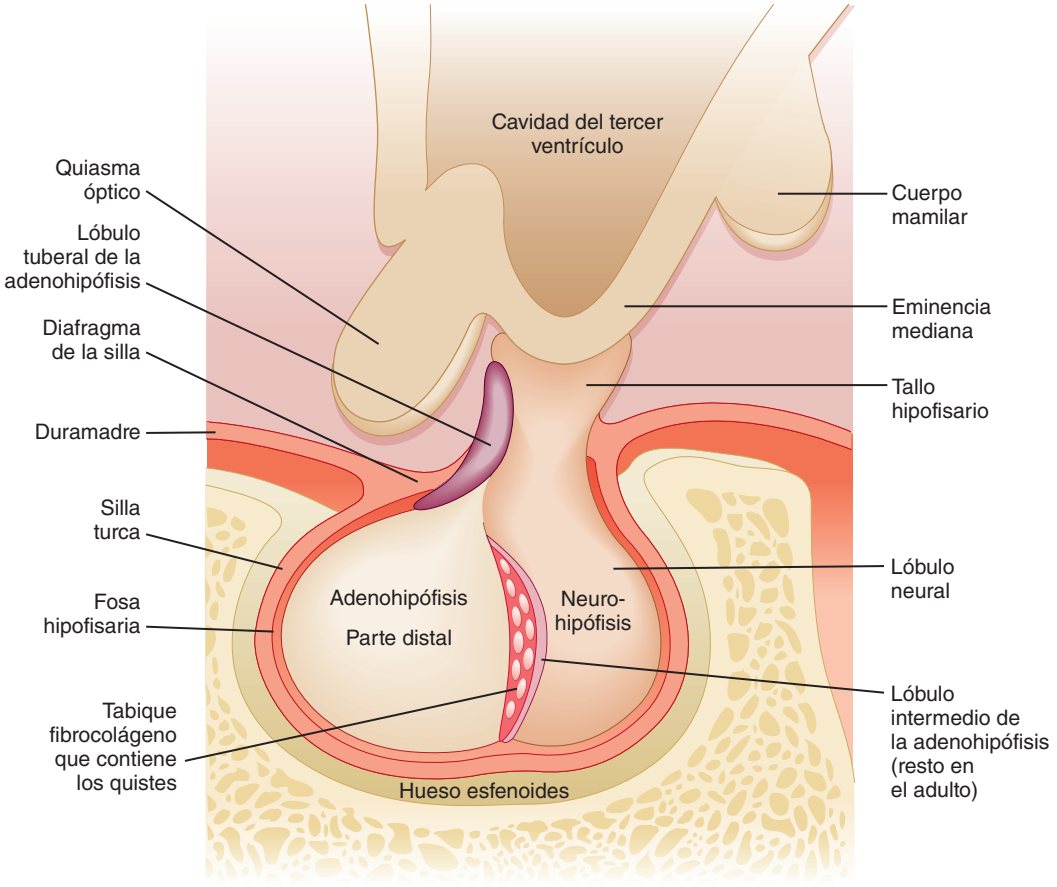
La ADH y la oxitocina son nonapéptidos (nueve aminoácidos) de estructura similar, que sólo se distinguen en dos aminoácidos. Tienen una actividad solapada limitada. La ADH y la oxitocina se sintetizan como preprohormonas (fig. 40-4). Cada prohormona alberga la estructura de la oxitocina o de la ADH y un péptido cosecretado, que puede ser la **neurofisina I** (asociada a la ADH) o la **neurofisina II** (asociada a la oxitocina). Estas preprohormonas se denominan **preprovasofisina** y **preprooxifisina**. El péptido señal N se separa cuando el péptido se transporta al retículo endoplásmico. La prohormona se almacena dentro del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi en un gránulo secretor rodeado por una membrana en los cuerpos celulares de los NSO y NPV (fig. 40-5). Los gránulos secretores son transportados por vía intraaxonal a través de un mecanismo de transporte dependiente de ATP «rápido» (es decir, milímetros por hora) a lo largo del tallo infundibular hasta las terminaciones axonales en la parte nerviosa. Durante el tránsito al gránulo secretor, las prohormonas se degradan mediante proteólisis, y dan lugar a cantidades equimolares de hormona y neurofisina. Los gránulos secretores que contienen péptidos procesados por completo se almacenan en las terminaciones de los axones. Se pueden reconocer las zonas de ensanchamiento axonal por almacenamiento de los gránulos secretores con microscopio óptico y se denominan **cuerpos de Herring.**

La ADH y la oxitocina se liberan en la parte nerviosa como respuesta a estímulos que se detectan principalmente en el cuerpo celular y las dendritas de las neuronas del NSO y NPV del hipotálamo. Los estímulos se producen principalmente en forma de neuro-

http://booksmedicos.org



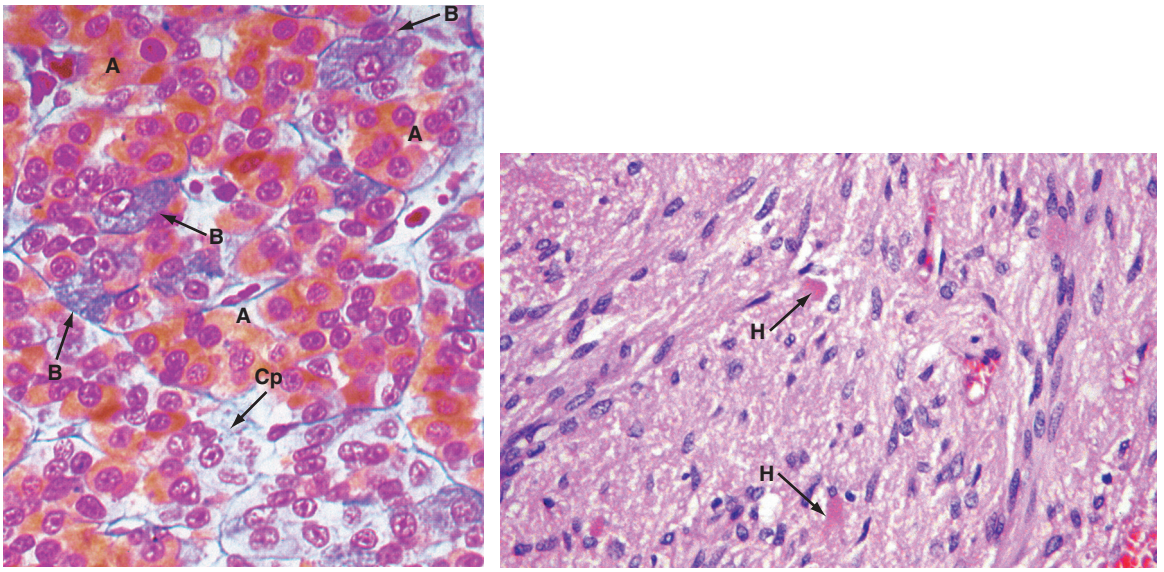
● **Figura 40-1.** Sección transversal de la cabeza que muestra la proximidad del hipotálamo y la hipófisis, y su conexión a través del tallo neurohipofisario (pituitario).



A

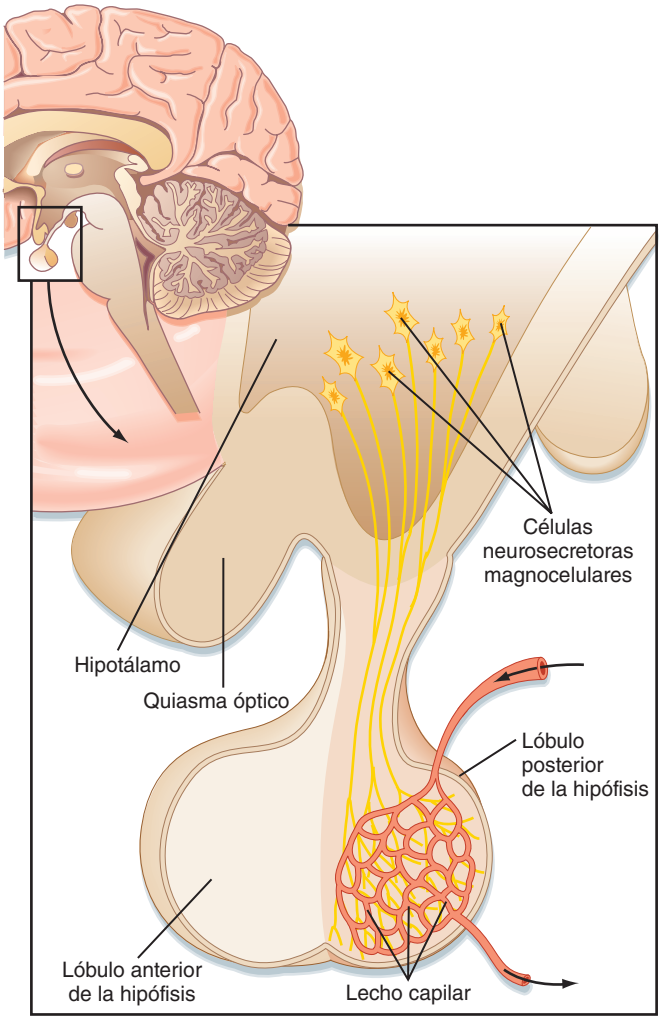
● **Figura 40-2.** **A**, Estructura macroscópica de la hipófisis. La hipófisis está situada debajo del hipotálamo y conectada con éste mediante el tallo hipofisario. La glándula se localiza dentro de la silla turca, una fosa dentro del seno esfenoides, y se cubre por un reflejo de la duramadre, el diafragma de la silla. La parte distal constituye la mayor parte de la adenohipófisis. (Modificado de Stevens A. En: Lowe JS [dirs]: Human Histology, 3.ª ed., Filadelfia, Elsevier, 2005.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



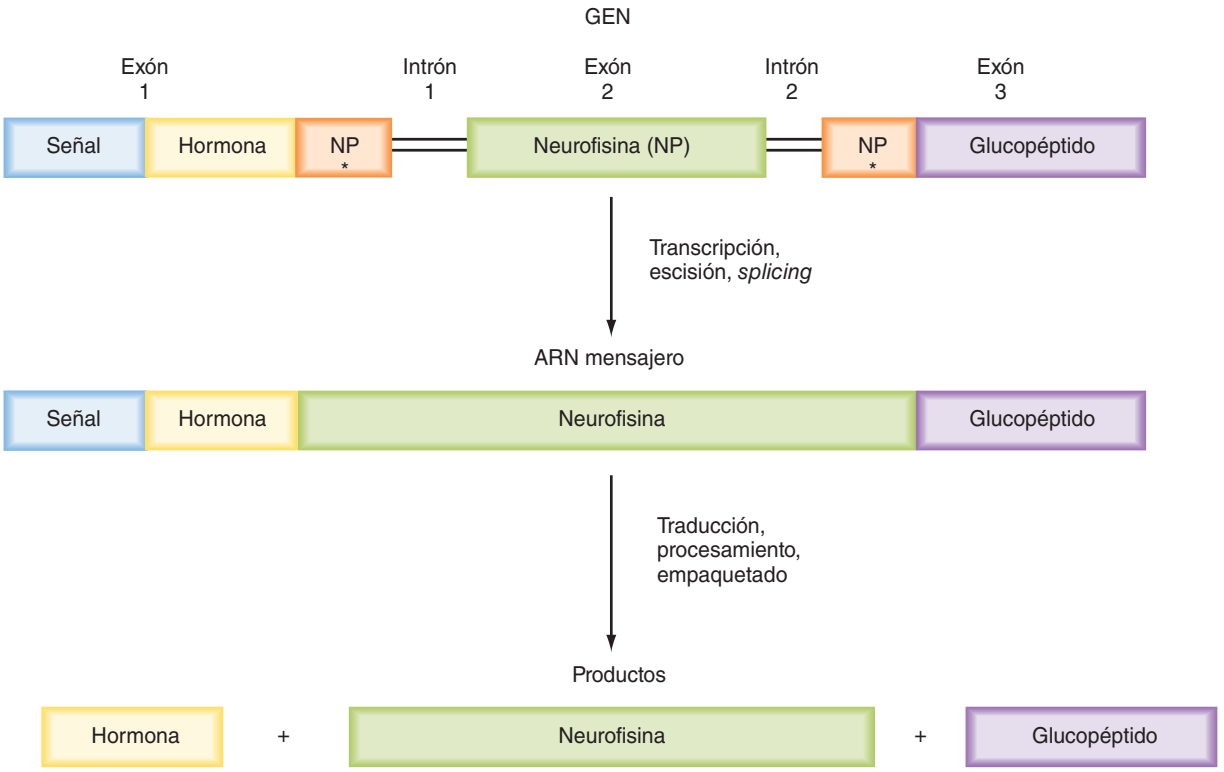
B C

● **Figura 40-2** (*cont.*) **B**, La parte distal se origina en un tejido epitelial compuesto por las células acidófilas (A) (somatotropas y lactotropas) y basófilas (B) (tirotropas, gonadotropas y corticotropas). La neurohipófisis deriva del tejido neural, y su aspecto histológico recuerda a los nervios amielínicos (**C**). Cp: cromófobas; H: cuerpos de Herring. (De Young B y cols. [dirs]: Wheater's Functional Histology, 5.ª ed., Filadelfia, Churchill Livingstone, 2006.)



● **Figura 40-3.** Las neuronas magnocelulares del hipotálamo (núcleos paraventricular y supraóptico) proyectan sus axones por la prolongación infundibular y terminan en la parte nerviosa (lóbulo posterior), donde liberan sus hormonas (ADH u oxitocina) en el lecho capilar. (Modificado de Larsen PR y cols. [dirs]: Williams Textbook of Endocrinology, 10.ª ed., Filadelfia, Saunders, 2003.)

http://booksmedicos.org



● **Figura 40-4.** Síntesis y procesamiento de la preprovasopresina o la preproxitocina.

transmisores liberados en las interneuronas hipotalámicas. Cuando los estímulos son suficientes, las neuronas se despolarizan y el potencial de acción se propaga por el axón. En las terminaciones axonales, el potencial de acción aumenta la [Ca^{++}] intracelular, y esto determina una respuesta de secreción ante el estímulo con exocitosis de la ADH o de la oxitocina, además de neurofisinas, hacia el líquido extracelular en la parte nerviosa (fig. 40-5). Las hormonas y las neurofisinas penetran en la circulación periférica, y ambas se pueden medir en la sangre.

Acciones y regulación de la ADH y la oxitocina

La ADH actúa principalmente sobre los riñones y conserva agua (antidiuresis). Las acciones de la ADH y la regulación de su secreción se han descrito en el capítulo 34. La oxitocina ejerce su acción principalmente sobre el útero gestante (inducción del parto) y las células mioepiteliales de la mama (bajada de la leche durante la lactancia). Las acciones y la regulación de la oxitocina se comentan en el capítulo 43.

LA ADENOHIPÓFISIS

La parte distal está constituida por cinco tipos de células endocrinas, que producen seis hormonas (tabla 40-1). Dadas las características histológicas de los tipos celulares, las células corticotropas, tirotropas y gonadotropas se denominan **basófilas** hipofisarias, mientras que las somatotropas y lactotropas se llaman **acidófilas** hipofisarias (v. fig. 40-2, *B*).

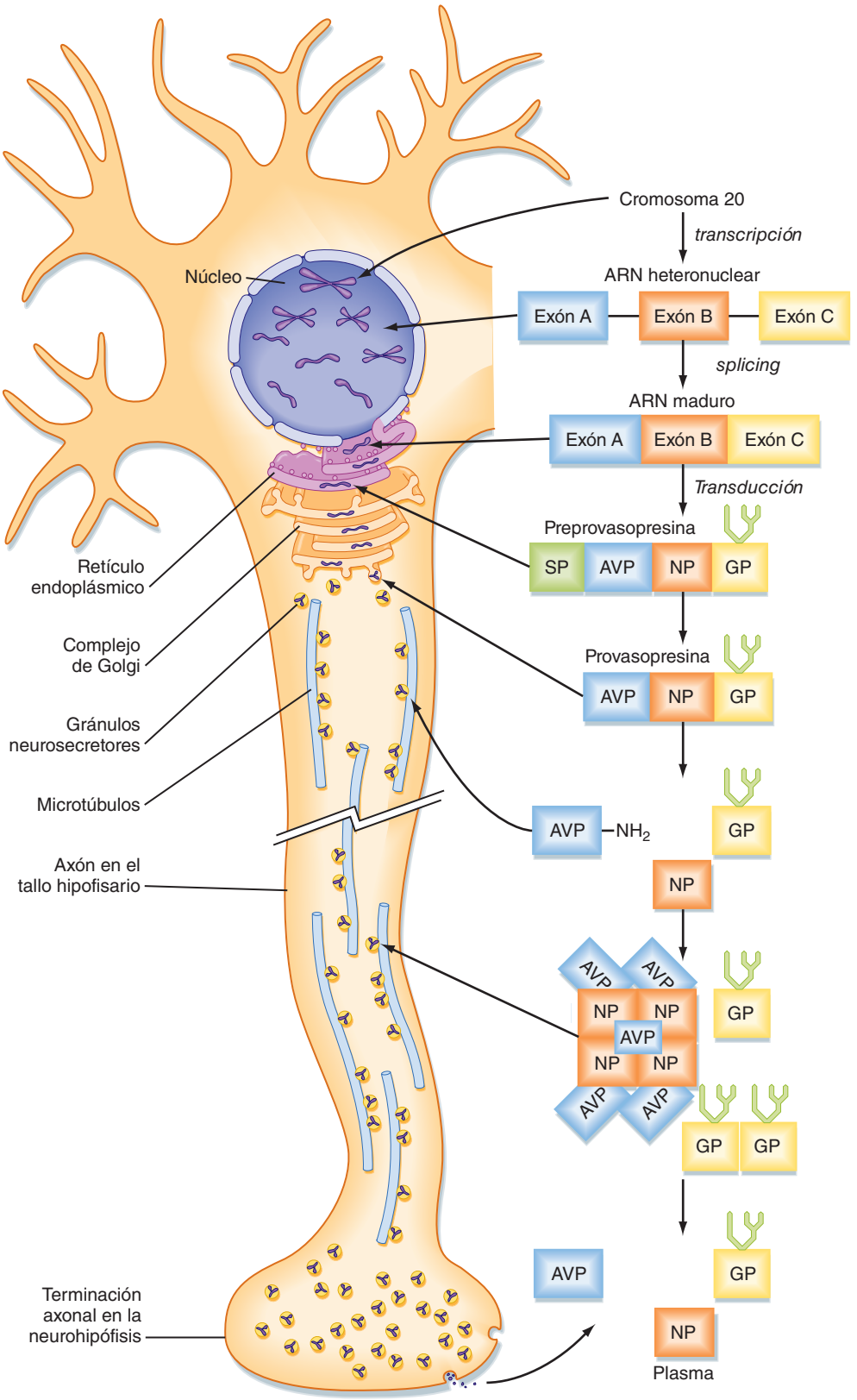
APLICACIÓN CLÍNICA

Dado que las hormonas de la neurohipófisis se sintetizan en el hipotálamo en lugar de en la hipófisis, la **hipofisectomía** (resección de la hipófisis) no altera de forma permanente la síntesis y secreción de estas hormonas. Nada más realizarse la hipofisectomía, la secreción de hormonas se reduce. Sin embargo, en un período de semanas, el extremo proximal seccionado de la vía sufre cambios histológicos, y se forman pituicitos alrededor de las terminaciones nerviosas. Se observan vacuolas secretoras y se reinicia la secreción de hormonas en el extremo proximal. La secreción hormonal puede incluso normalizarse. Por el contrario, las lesiones en las partes más proximales del tallo hipofisario pueden ocasionar la pérdida de cuerpos neuronales en los NPV y NSO.

Ejes endocrinos

Antes de comentar las hormonas concretas de la adenohipófisis, es importante comprender la organización estructural y funcional de la adenohipófisis con los **ejes endocrinos** (que se comentan brevemente en el capítulo 37; v. también tabla 40-1 y fig. 40-6). Cada eje endocrino tiene tres niveles de células endocrinas: *a)* neuronas hipotalámicas; *b)* células de la adenohipófisis, y *c)* glándulas endocrinas periféricas. Las neuronas hipotalámicas liberan **hormonas liberadoras específicas** (XRH), que estimulan la secreción de unas **hormonas trópicas específicas hipofisarias** (XTH). En

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● Figura 40-5. Síntesis, procesamiento y transporte de la preprovasopresina. La ADH humana (también denominada arginina vasopresina o AVP) se sintetiza en los cuerpos de las células magnocelulares hipotalámicas y se empaqueta en gránulos de neurosecreción. Durante el transporte intraxonal de los gránulos por la prolongación infundibular hacia la parte nerviosa, la provasopresina se escinde mediante la acción proteolítica en la hormona activa (AVP = ADH), neurofisina (NP) y una glucoproteína C terminal (GP). La NP se dispone en tetrámeros que se unen a cinco moléculas de AVP. Los tres fragmentos se secretan en las terminaciones axonales de la parte nerviosa (neurohipófisis) y entran en la circulación sistémica. Sólo la AVP (ADH) tiene actividad biológica. (Modificado de Larsen PR y cols. [dir]: Williams Textbook of Endocrinology, 10.ª ed., Filadelfia, Saunders, 2003.)

http://booksmedicos.org

A NIVEL CELULAR

Se han realizado importantes avances en la comprensión de la diferenciación de las cinco células endocrinas de la parte distal a partir de una célula precursora. El factor de transcripción del homeodominio **Prop-1** se expresa poco después de la formación de la bolsa de Rathke y da origen a las líneas celulares de las células somatotropas, lactotropas, tirotropas y gonadotropas. En los seres humanos, algunas mutaciones poco frecuentes del gen Prop-1 determinan un tipo de **deficiencia de hormonas hipofisarias combinada.** Estos individuos muestran enanismo por falta de GH, retraso mental por hipotiroidismo e infertilidad por ausencia de gonadotropinas. Se ha identificado en ratones un producto específico de un gen hipofisario, que se expresa más tarde y se denomina **Pit-1.** Pit 1 y su homólogo en los humanos **POUF1** también son factores de transcripción de homeodominio. POUF1 es absolutamente necesario para la diferenciación de las células tirotropas, somatotropas y lactotropas, y estimula de forma directa la transcripción y expresión de TSH, GH y prolactina. Los individuos afectados por mutaciones de POUF1 sufren enanismo y retraso mental. El factor de transcripción huérfano relacionado con el receptor nuclear de hormonas, **factor esteroidogénico 1 (SF-1)**, se identificó originalmente en la corteza suprarrenal y las gónadas como regulador de la expresión de los genes de las enzimas esteroidogénicas. Sin embargo, SF-1 se expresa también en neuronas GnRH del hipotálamo y en las gonadotropas hipofisarias. SF-1 regula la transcripción de LH y FSH. Las mutaciones del gen SF-1 alteran la función suprarrenal y gonadal, incluida la pérdida de gonadotropas en la hipófisis. **Tpit** es un factor de transcripción implicado en la diferenciación de las células corticotropas. Tpit interacciona con otros factores de transcripción para inducir la diferenciación de células corticotropas y la expresión del gen POMC (v. más adelante). Las mutaciones del gen Tpit humano determinan una **deficiencia aislada de ACTH** (es decir, no se afectan otros tipos celulares que también expresan el gen POMC). Esto se traduce en una forma de **insuficiencia suprarrenal secundaria**, que necesita tratamiento de sustitución con glucocorticoides toda la vida (v. capítulo 42).

algunos casos, la producción de la hormona trópica hipofisaria está regulada de forma secundaria por la **hormona inhibidora de la liberación** (XIH). Las hormonas trópicas hipofisarias actúan después sobre unas glándulas endocrinas periféricas diana, y estimulan la liberación por parte de las mismas de las hormonas periféricas (X). Esta hormona periférica X realiza dos funciones generales: regula algunos aspectos de la fisiología humana y controla mediante retroalimentación negativa la hipófisis y el hipotálamo para inhibir la producción y secreción de las hormonas trópicas y liberadoras, respectivamente (v. fig. 40-6).

El nivel de regulación hipotalámico es de tipo neurohormonal. Existen colecciones de cuerpos neuronales (denominados **núcleos**) en diversas regiones del hipotálamo, y se conocen de forma colectiva como región **hipofisotrópica** (es decir, estimuladora de la hipófisis o pituitaria) del hipotálamo. Estos núcleos se distinguen de las neuronas magnocelulares del NPV y NSO, que se proyectan hacia la parte nerviosa, donde tienen cuerpos neuronales pequeños o **parvicelulares** que proyectan sus axones hacia la eminencia mediana. Las neuronas parvicelulares segregan **hormonas liberadoras** desde sus terminaciones axonales en la eminencia mediana (fig. 40-7). Las hormonas liberadoras entran en un plexo primario de capilares fenestrados y después pasan a un segundo plexo capilar localizado en la parte distal a través de los **vasos porta hipotalamohipofisario** (un vaso «porta» se define como un vaso que empieza y termina en los capilares sin atravesar el corazón). En el plexo capilar secundario, las hormonas liberadoras salen de los vasos mediante difusión, y se ligan a sus receptores específicos en los distintos tipos celulares concretos dentro de la parte distal. La unión neurovascular (es decir, el tallo hipofisario) entre el hipotálamo y la hipófisis es algo frágil y puede romperse por un traumatismo físico, cirugía o enfermedad hipotalámica. La lesión del tallo con el consiguiente aislamiento funcional de la adenohipófisis condiciona un deterioro de la producción de todas las hormonas trópicas de la adenohipófisis, salvo la prolactina (v. más adelante).

Las células de la adenohipófisis forman el nivel intermedio del eje endocrino. La adenohipófisis segrega hormonas proteicas denominadas **hormonas trópicas: ACTH, FSH, LH, TSH, GH** y **PRL** (v. tabla 40-1). Con unas pocas excepciones, las hormonas trópicas se unen a los receptores correspondientes en las glándulas endocrinas periféricas. Dada esta disposición, las hormonas trópicas hipofisarias no suelen regular de forma directa las respuestas fisiológicas (v. capítulo 37).

Los ejes endocrinos tienen las siguientes características importantes:

1. La actividad de un eje específico se mantiene habitualmente en un **nivel determinado**, variable de un individuo a otro, por lo general dentro de unos valores normales. Este nivel depende principalmente de la integración entre la estimulación hipotalámica y la retroalimentación negativa por las hormonas periféricas. Es importante recordar que la retroalimentación negativa no depende de forma primaria de las respuestas fisiológicas reguladas por el eje endocrino específico, sino de la acción de la hormona periférica sobre el hipotálamo y la hipófisis (v. fig. 40-6). Por tanto, si se produce una reducción de la concentración de hormona periférica, aumentará la secreción de las hormonas liberadoras hipotalámicas y de las hormonas trópicas hipofisarias. Al aumentar la concentración periférica de la hormona, el hipotálamo y la hipófisis reducirán la secreción por la retroalimentación negativa. Aunque determinados parámetros fisiológicos neuroendocrinos (p. ej., una hipoglucemia aguda) pueden regular algunos ejes endocrinos, estos ejes funcionan de forma semiautónoma con respecto a los cambios fisiológicos que inducen. Esta configuración implica que una hormona periférica (p. ej., la hormona tiroidea) puede regular múltiples sistemas orgánicos sin que ellos ejerzan una regulación mediante retroalimentación negativa competitiva sobre

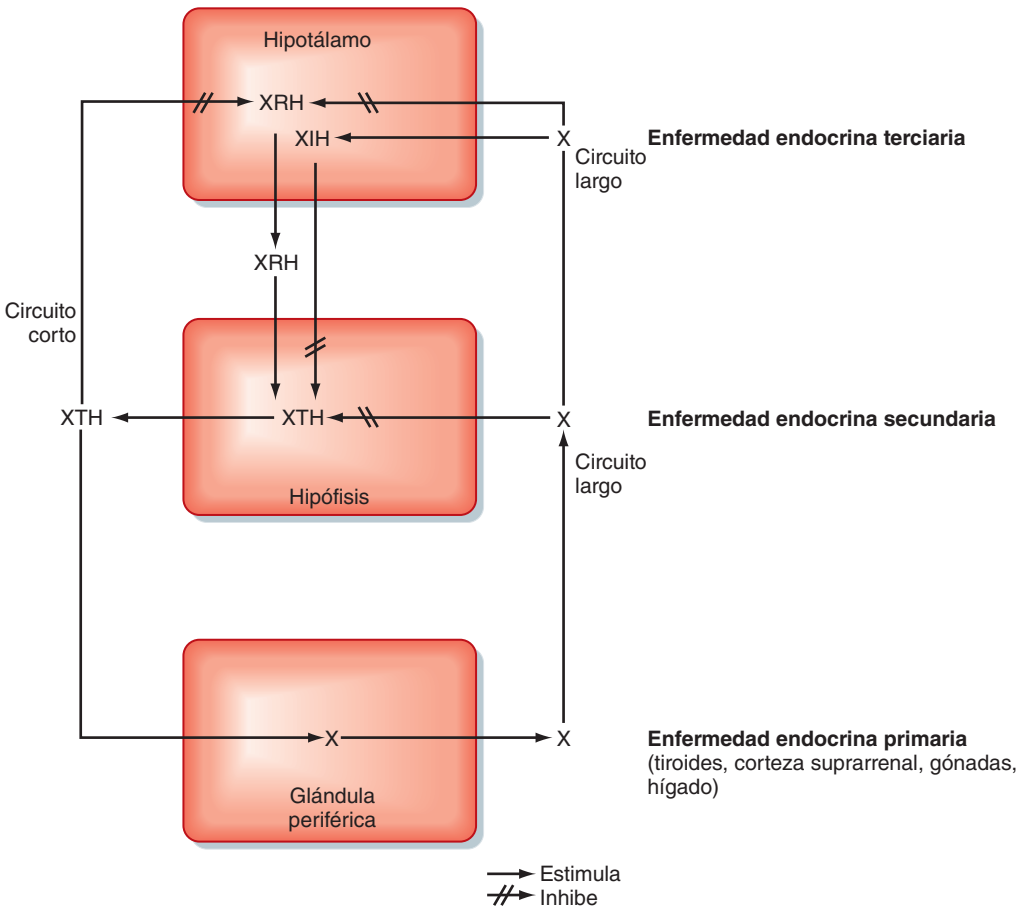
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

● Tabla 40-1.
Tipos celulares de la adenohipófisis: producción y acción hormonal, regulación hipotalámica y regulación mediante retroalimentación

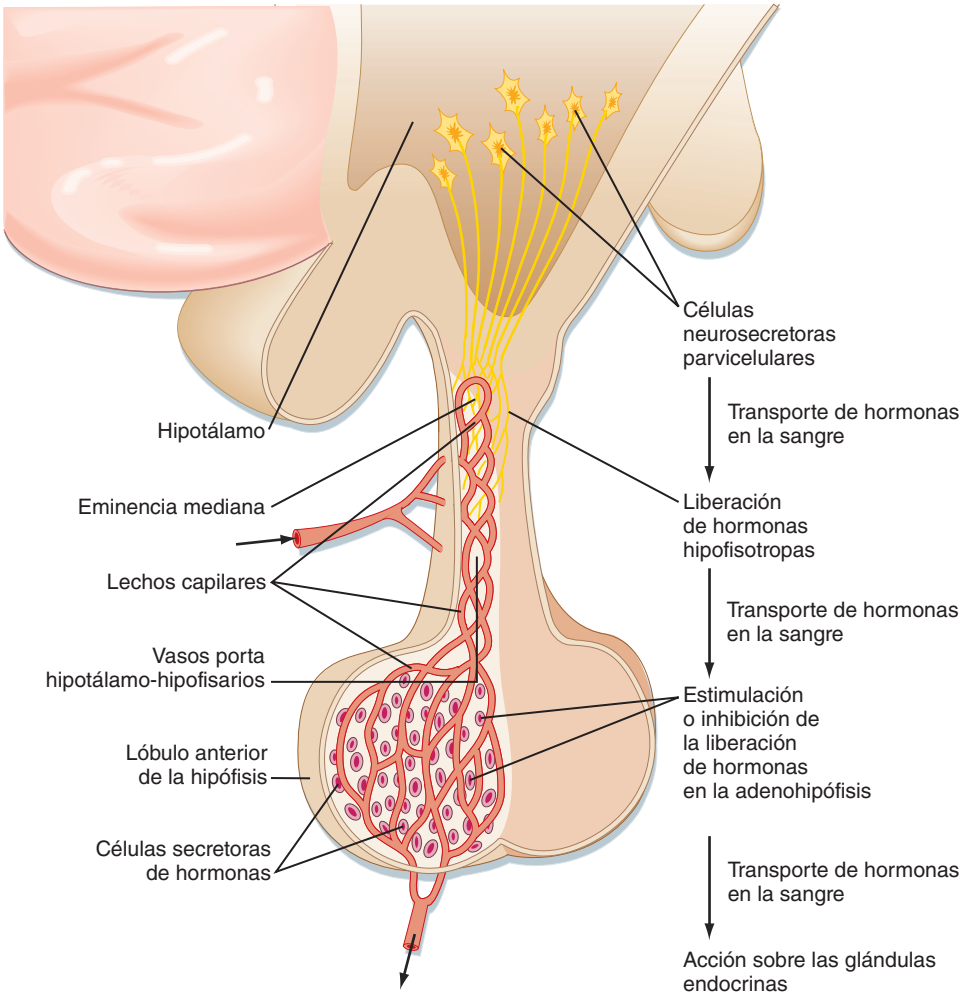
	Basófilas		Acidófilas		
	Corticotropas	*Tirotropas*	*Gonadotropas*	*Somatotropas*	*Lactotropas*
Regulación hipotalámica primaria	Hormona liberadora de corticotropina (CRH), péptido de 41 aminoácidos, estimulador	Hormona liberadora de tirotropina (TRH); tripéptido, estimulador	Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); decapéptido, estimulador	Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH); péptido de 44 aminoácidos, estimulador Somatostatina, tetradecapéptido, inhibidor	Dopamina (catecolamina), inhibidor ¿Factor liberador de PRL?, estimulador
Hormona trópica secretada	Hormona adrenocorticotropa (ACTH); proteína de 4,5 kDa	Hormona estimuladora del tiroides (TSH); hormona glucoproteica de 28 kDa	Hormona estimuladora de los folículos y hormona luteinizante (FSH, LH); hormonas glucoproteicas de 28 y 33 kDa	Hormona del crecimiento (GH): proteína de unos 22 kDa	Prolactina (PRL); proteína de unos 23 kDa
Receptor	MC2R (GPCR ligado a G_s)	Receptor de TSH (GPCR ligado a G_s)	Receptores de FSH y LH (GPCR ligados a G_s)	Receptor de GH (receptor de citocinas ligado a JAK/STAT)	Receptor de PRL (receptor de citocinas ligado a JAK/STAT)
Glándula endocrina diana	Zonas fasciculada y reticular de la corteza suprarrenal	Epitelio tiroideo	Ovario (teca y granulosa*) Testículos (células de Leydig y Sertoli)	Hígado (pero también acciones directas, sobre todo efectos metabólicos)	Ausencia de glándula endocrina diana; no forma parte de ningún eje endocrino
Hormona periférica implicada en la retroalimentación negativa	Cortisol	Triyodotironina	Estrógenos**, progesterona, testosterona e inhibina***	IGF-1 GH (asa corta)	Ninguna

*Tanto las células foliculares como las células de la granulosa y la teca luteinizadas.
**Los estrógenos también tienen un efecto de retroalimentación positiva en mujeres.
***La inhibina inhibe de forma selectiva la liberación de FSH en las células gonadotropas.



● Figura 40-6. Circuitos de retroalimentación negativa que regulan la secreción hormonal en un eje típico hipotálamo-hipófisis-glándula periférica. X: hormona de la glándula periférica; XIH: hormona hipotalámica inhibidora: XRH: hormona liberadora hipotalámica; XTH: hormona trópica hipotalámica.

http://booksmedicos.org

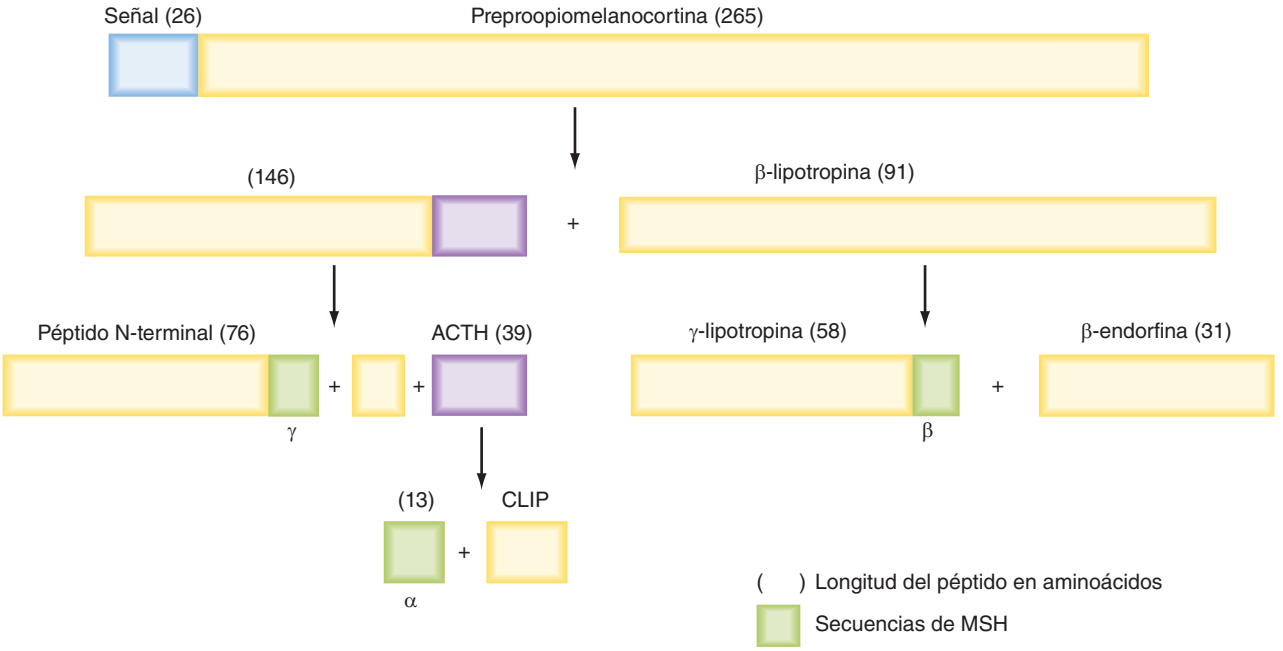


● **Figura 40-7.** Vínculo neurovascular entre el hipotálamo y el lóbulo anterior (parte distal) de la hipófisis. Las neuronas neurosecretoras «hipofisotrópicas» parvicelulares dentro de diversos núcleos hipotalámicos proyectan axones hacia la eminencia mediana, donde segregan hormonas liberadoras (RH). Las RH fluyen por el tallo hipofisario en los vasos porta hipotálamo-hipofisarios hacia la adenohipófisis. Las RH (y las hormonas inhibidoras de la liberación; v. texto) regulan la secreción de las hormonas trópicas en los cinco tipos celulares de la adenohipófisis. (De Larsen PR y cols. [dir]: Williams Textbook of Endocrinology, 10.ª ed., Filadelfia, Saunders, 2003.)

la hormona. A nivel clínico, esta autonomía parcial supone que muchos aspectos de la fisiología del individuo quedan a merced de si existen alteraciones en un eje específico.

2. Las neuronas hipotalámicas hipofisiotropas suelen segregarse de forma **pulsátil**, y se adaptan a ritmos diarios y estacionales mediante los estímulos originados en el SNC. Además, los núcleos hipotalámicos reciben diversos aportes neuronales de los niveles más altos y más bajos del encéfalo. Estos estímulos pueden ser a corto plazo (p. ej., infecciones o estrés de diversos tipos) o a largo plazo (p. ej., el comienzo de la función reproductora en la pubertad). Por tanto, la inclusión del hipotálamo en un eje endocrino permite integrar una gran cantidad de información para determinar o modificar el punto de ajuste concreto para el eje (o ambas cosas). Desde un punto de vista clínico ello indica que existen una amplia gama de estados neurogénicos complejos que pueden alterar la función hipofisaria. El **enanismo hipofisario** es un ejemplo sorprendente en el cual los niños que reciben malos tratos o se ven sometidos a un estrés emocional intenso experimentan una velocidad de crecimiento menor como consecuencia de una menor producción de hormona del crecimiento en la hipófisis.
3. Unas concentraciones de una hormona periférica anormalmente elevadas o disminuidas (p. ej., de la hormona tiroidea) pueden deberse a un defecto en la glándula endocrina periférica (es decir, la tiroides), la hipófisis o el hipotálamo. Estas lesiones se denominan **trastornos endocrinos primarios, secundarios** y **terciarios**, respectivamente (v. fig. 40-6). Un conocimiento exhaustivo de las relaciones de retroalimentación dentro de un eje permite al médico determinar la localización del defecto. Las deficiencias endocrinas primarias suelen ser las más graves, porque suelen asociarse con una ausencia completa de la hormona periférica.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 40-8.** El transcrito original del gen de la proopiomelanocortina contiene estructuras de múltiples compuestos bioactivos. ACTH: hormona adrenocorticotropa; CLIP: péptido intermedio similar a la corticotropina; MSH: hormona estimuladora de los melanocitos. Obsérvese que la ACTH es el único péptido bioactivo liberado por las corticotropas humanas.

Función endocrina de la adenohipófisis

La adenohipófisis está constituida por los siguientes tipos de células endocrinas: **corticotropas, tirotropas, gonadotropas, somatotropas** y **lactotropas** (v. tabla 40-1).

Corticotropas

Las corticotropas estimulan (es decir, «son trópicas para») la corteza suprarrenal como parte del **eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHS)**. Las corticotropas producen la **hormona adrenocorticotropa** (**ACTH**; también denominada **corticotropina**), que estimula dos zonas de la corteza suprarrenal (v. capítulo 42). La ACTH es un péptido de 39 aminoácidos que se sintetiza como parte de una prohormona de mayor tamaño, la **proopiomelanocortina (POMC)**. Por tanto, las corticotropas se conocen también como **células POMC**. La POMC alberga la secuencia de péptidos para la ACTH, formas de la hormona estimuladora de los melanocitos (MSH), endorfinas (opioides endógenos) y encefalinas (fig. 40-8). La corticotropina humana expresa exclusivamente la prohormona convertasa, que produce ACTH como única hormona activa secretada en estas células. Los otros fragmentos que se separan de POMC son el fragmento N terminal y la hormona β-lipotrópica (β-LPH). Ninguno de estos dos fragmentos desempeña un papel fisiológico en los seres humanos.

La ACTH circula como hormona libre no ligada a proteínas, y su semivida es corta, de unos 10 minutos. Se une al **receptor 2 de melanocortina (MC2R)** en las células de la corteza suprarrenal (fig. 40-9). La ACTH aumenta de forma aguda la producción de cortisol y andrógenos suprarrenales, incrementa la expresión de los genes de las enzimas esteroidogénicas y, a largo plazo, fomenta el crecimiento y la supervivencia de estas dos zonas de la corteza suprarrenal (v. capítulo 42).

A NIVEL CELULAR

Cuando existen concentraciones suprafisiológicas, la **ACTH** determina el oscurecimiento de la piel clara (p. ej., en la enfermedad de Cushing). En condiciones normales, los queratinocitos expresan el gen POMC, pero lo procesan a **α-MSH** en lugar de a ACTH. Los queratinocitos secretan α-MSH como respuesta a la luz ultravioleta, y este compuesto actúa como un factor paracrino sobre los melanocitos vecinos, determinando un oscurecimiento de la piel. La α-MSH se liga a **MC1R** en los melanocitos. Sin embargo, cuando existen concentraciones altas, la ACTH puede mostrar una reactividad cruzada con el receptor MC1R de los melanocitos de la piel (fig. 40-9). Por tanto, **el oscurecimiento de la piel** es un indicador de unas concentraciones de ACTH excesivas.

La ACTH está sometida al control estimulador del hipotálamo. Un subgrupo de neuronas hipotalámicas parvicelulares expresan el péptido **hormona liberadora de procorticotropina (pro-CRH)** (v. tabla 40-1). La pro-CRH se procesa hasta dar lugar a un péptido de 41 aminoácidos amidado, **CRH**. La CRH estimula de forma aguda la secreción de ACTH e incrementa la transcripción del gen POMC. Las neuronas parvicelulares que expresan CRH también coexpresan ADH, y la ADH potencia la acción de la CRH sobre las corticotropas.

La secreción de ACTH muestra un prominente patrón diurno, con un máximo a primeras horas de la mañana y un valle a última hora de la tarde (fig. 40-10). Además, la secreción de CRH, y por tanto de ACTH, es pulsátil.

http://booksmedicos.org

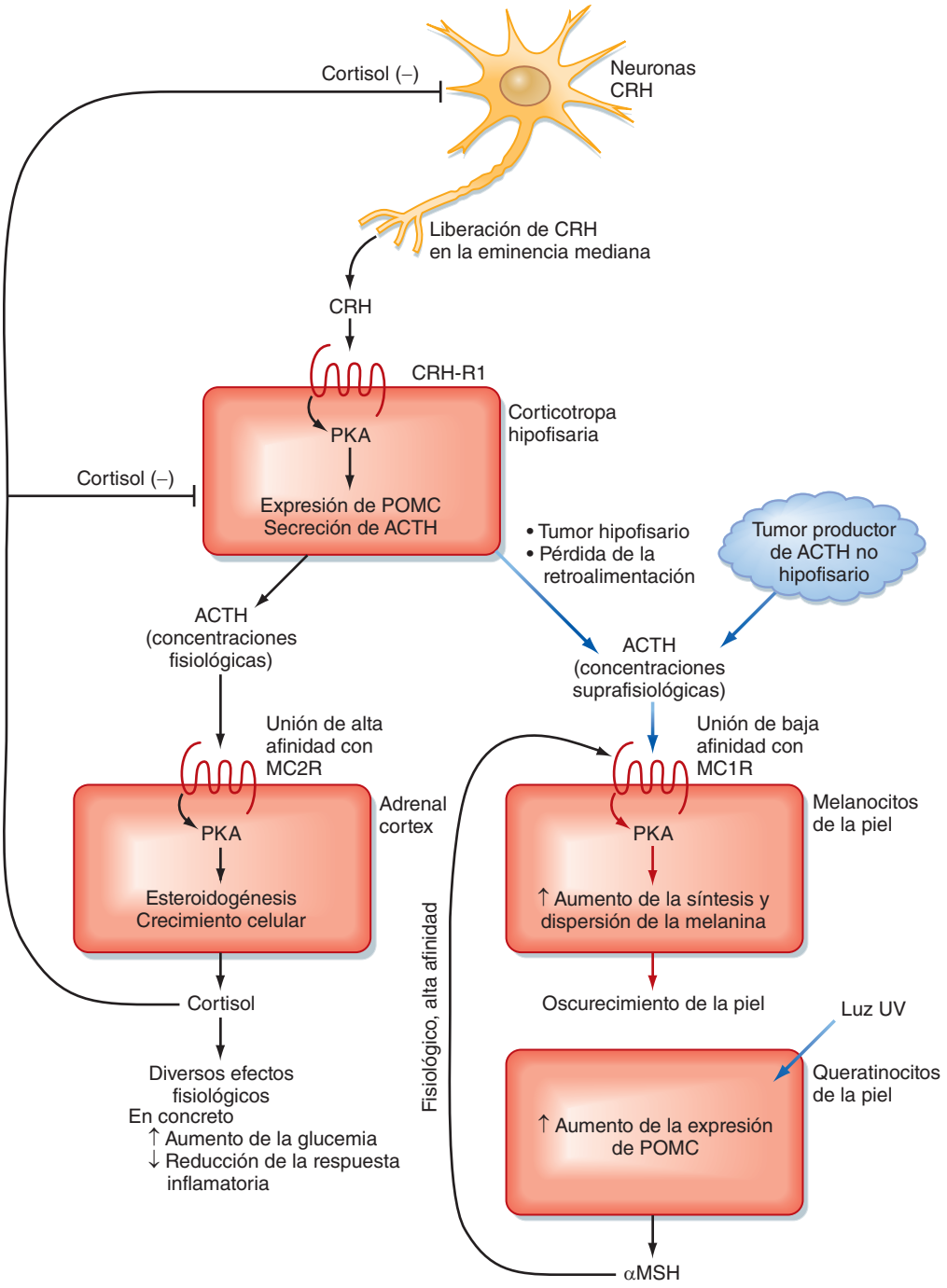


Figura 40-9. Las concentraciones normales de ACTH actúan sobre MC2R para aumentar el cortisol. Las concentraciones suprafisiológicas de ACTH actúan sobre MC2R y MC1R en los melanocitos y determinan el oscurecimiento de la piel. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

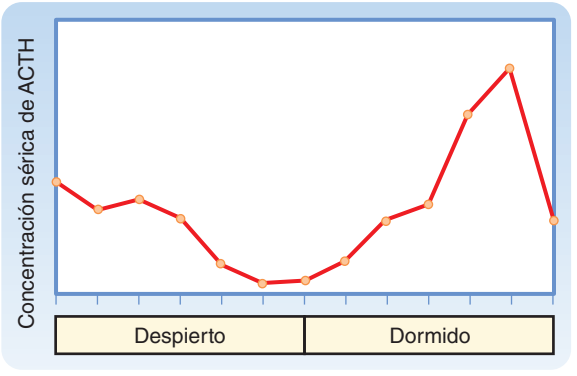
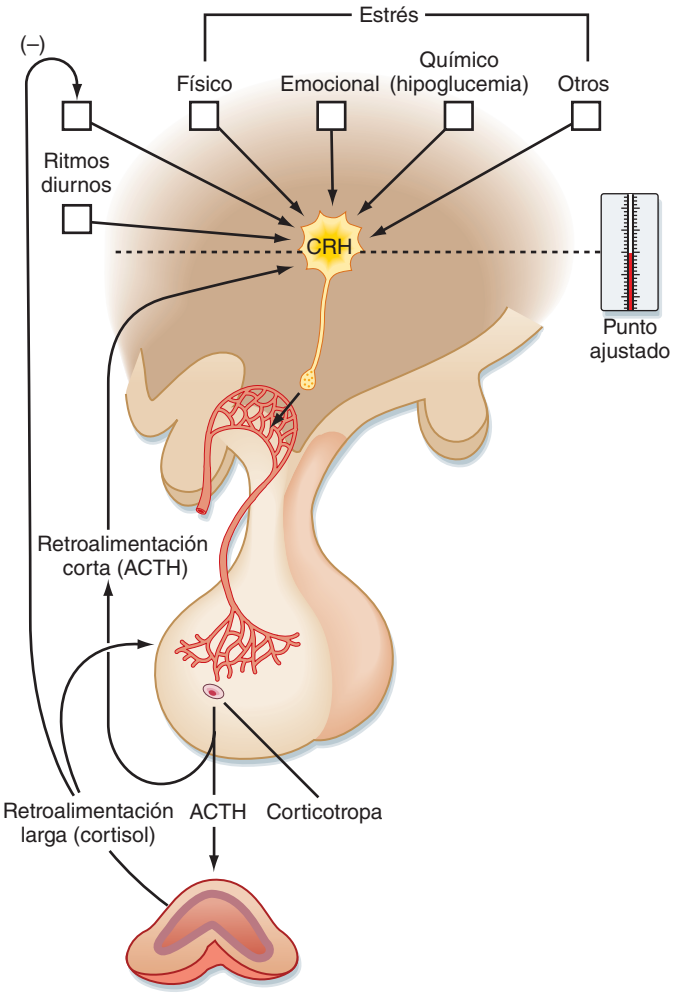


Figura 40-10. Patrón diurno de ACTH sérica. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Existen múltiples reguladores para el eje HHS, y muchos de ellos vienen mediados por el SNC (fig. 40-11). Muchos tipos de estrés, tanto neurogénico (p. ej., el miedo) como sistémico (p. ej., una infección), estimulan la secreción de ACTH. Los efectos del estrés vienen mediados por CRH y ADH y el SNC. La respuesta ante las muchas formas de estrés intenso puede persistir a pesar de la retroalimentación negativa originada por las elevadas concentraciones de cortisol. Esto quiere decir que el hipotálamo tiene la capacidad de reajustar el «punto de ajuste» del eje HHS como respuesta al estrés. La depresión crónica grave puede reajustar el eje HHS como consecuencia de la hipersecreción de CRH, y es un factor en el desarrollo del **hipercortisolismo terciario**. El cortisol ejerce una retroalimentación negativa sobre la hipófisis, a cuyo nivel suprime la expresión del gen POMC y la secreción de ACTH, y también sobre el hipotálamo, a cuyo nivel reduce la expresión del gen pro-CRH y la liberación de CRH. Dado que el cortisol tiene un profundo efecto sobre el sistema inmunitario (v. capítulo 42), el eje HHS y el sistema inmunitario están acoplados de forma estrecha. Además, las citocinas, sobre todo la interleucina 1 (IL-1), IL-2 e IL-6, estimulan el eje HHS.

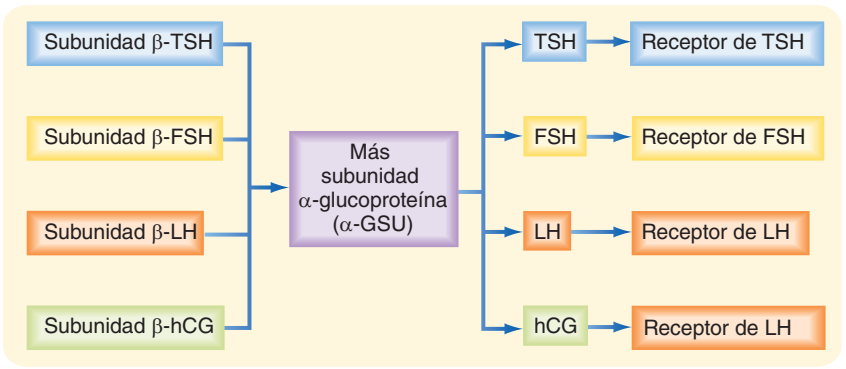


● **Figura 40-11.** Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal que muestra los factores que regulan la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), ACTH, hormona adrenocorticotropa. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

Tirotropas

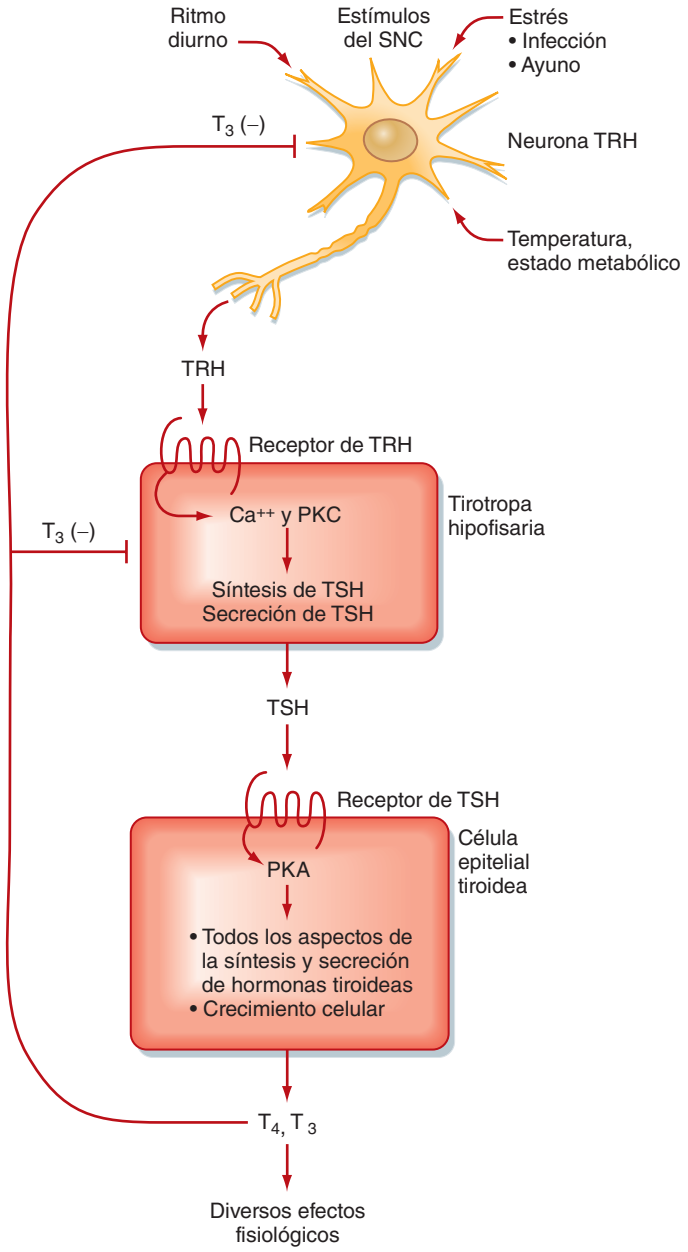
Las tirotropas regulan la función del tiroides mediante la secreción de la **hormona estimuladora del tiroides** (**TSH**, denominada también **tirotropina**) como parte del **eje hipotálamo-hipófisis-tiroides**. La TSH es una de las tres **hormonas glucoproteicas hipofisarias** (v. tabla 40-1), entre las cuales se incluyen también las **hormonas estimuladoras de los folículos (FSH)** y la **luteinizante (LH)** (v. más adelante). La TSH es un heterodímero con una subunidad α, denominada **subunidad α-glucoproteína (α-GSU),** y una subunidad β (β-TSH) (fig. 40-12). La α-GSU es común a TSH, FSH y LH, mientras que la subunidad β es específica de cada hormona (es decir, β-TSH, β-FSH y β-LH son únicas). La glucosilación de las subunidades aumenta su estabilidad en la circulación, y potencia la afinidad y especificidad de estas hormonas por sus receptores. Las semividas de TSH, FSH y LH (y de la glucoproteína parecida a LH placentaria denominada **gonadotropina coriónica humana [hCG]**) son relativamente largas, oscilando entre decenas de minutos y horas.

La TSH se liga al receptor en las células epiteliales tiroideas (v. capítulo 41). Como se comenta en el capítulo 41, la producción de hormonas tiroideas es un proceso complejo con múltiples pasos. La TSH estimula básicamente todos los aspectos de la función tiroidea. Además, tiene un importante efecto trópico y estimula la hipertrofia, la hiperplasia y la supervivencia de las células epiteliales tiroideas. En las regiones geográficas con una disponibilidad limitada de yoduro (se necesita yoduro para la síntesis de la hormona tiroidea), las concentraciones de TSH están elevadas por una disminución de la retroalimentación negativa. Unas concentraciones elevadas de TSH pueden provocar un crecimiento



● **Figura 40-12.** Hormonas glucoproteicas hipofisarias. La hCG se sintetiza en la placenta (v. capítulo 43) y se liga al receptor de LH. FSH: hormona estimuladora de los folículos; hCG: gonadotropina coriónica humana; LH: hormona luteinizante; TSH: hormona estimuladora del tiroides.

http://booksmedicos.org



● **Figura 40-13.** Eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. PKA: proteincinasa A; PKC: proteincinasa C; T_3 : triyodotironina (forma activa de la hormona tiroidea); T_4: tetrayodotironina; TRH: hormona liberadora de tirotropina; TSH: hormona estimuladora del tiroides. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

notable del tiroides, que se traduce en una protrusión en el cuello conocida como **bocio**.

La tirotropa hipofisaria es estimulada por la **hormona liberadora de tirotropina (TRH)** (v. tabla 40-1). La TRH, producida en un subgrupo de neuronas hipotalámicas parvicelulares, es un tripéptido con ciclado de una glutamina en su extremo N terminal (piro-Glu) y un extremo C terminal amidado. La TRH se sintetiza como una prohormona que contiene seis copias de TRH dentro de su secuencia. Se une al receptor para TRH en las tirotropas (fig. 40-13). Las neuronas TRH están reguladas por numerosos estímulos mediados por el SNC, y la TRH se libera según un ritmo diurno (máximo durante la noche y mínimo a la hora de la cena). La TRH se regula por diversos tipos de estrés, pero, a diferencia de lo que sucede con la CRH, el estrés inhibe su secreción. Entre las causas de estrés se encuentran el estrés físico, el ayuno y la infección. La forma activa de la hormona tiroidea, triyodotironina (T_3), ejerce un mecanismo de retroalimentación negativa sobre las tirotropas hipofisarias y las neuronas productoras de TRH. La T_3 reprime la expresión de β-TSH y la sensibilidad de las tirotropas ante TRH. La T_3 inhibe también la producción y secreción de TRH.

APLICACIÓN CLÍNICA

Durante el desarrollo embrionario, las neuronas GnRH emigran al hipotálamo mediobasal desde la placoda nasal. Los pacientes con **síndrome de Kallmann** sufren un **hipogonadismo hipogonadotropo terciario**, que se asocia a menudo con la pérdida del sentido del olfato (anosmia). Se debe a una mutación del **gen *KAL***, que se traduce en la incapacidad de los precursores de las neuronas GnRH de emigrar bien hacia el hipotálamo y establecer una relación neurovascular con la parte distal.

Gonadotropas

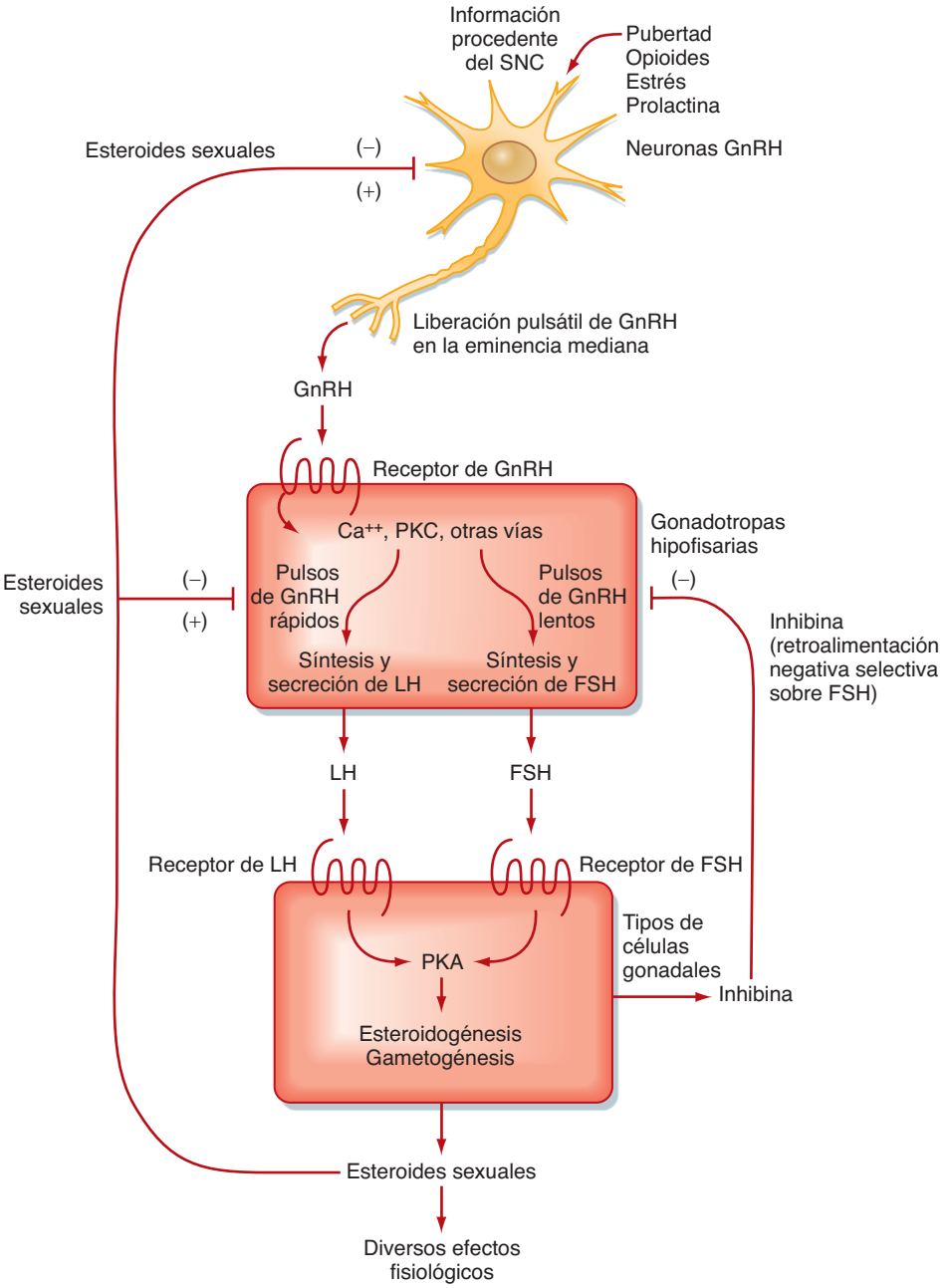
Las células gonadotropas segregan FSH y LH (denominadas también gonadotropinas) y regulan la función de las gónadas en ambos sexos. Como tales, las gonadotropas desempeñan un papel esencial en el **eje hipotálamo-hipófisis-testículo** y el **eje hipotálamo-hipófisis-ovario** (fig. 40-14).

La FSH y la LH se segregan en distintos gránulos secretores, y no se cosegregan en cantidades equimolares (a diferencia, por ejemplo, de lo que sucede con la ADH y la neurofisina). Esto permite la secreción independiente de FSH/LH por las células gonadotropas. Las acciones de FSH y LH sobre la función gonadal son complejas, especialmente en las mujeres, y se comentan con detalle en el capítulo 43. En general, las gonadotropinas estimulan la secreción de testosterona en los hombres y de estrógenos y progesterona en las mujeres. La FSH aumenta también la secreción de la proteína relacionada con el factor del crecimiento transformante β (TGF-β) que se denomina **inhibina** en ambos sexos.

La secreción de FSH y LH está regulada por una hormona liberadora hipotalámica, la **hormona liberadora de gonadotropinas** (**GnRH**, llamada también **LHRH**). La GnRH es un péptido de 10 aminoácidos producido en un subgrupo de neuronas hipotalámicas parvicelulares productoras de GnRH (v. fig. 40-14). La GnRH se produce en forma de una prohormona de mayor tamaño y, como parte de su procesamiento hasta llegar a ser un decapéptido, se modifica con una glutamina ciclada (piro-Glu) en el extremo amino-terminal y un extremo carboxi-terminal amidado.

La GnRH se libera de forma pulsátil (fig. 40-15), y tanto la secreción pulsátil como la frecuencia de los pulsos tienen una importante influencia sobre las células gonadotropas. La infusión continua de GnRH regula a la baja el receptor de GnRH, lo que determina una reducción de la secreción de FSH y LH. Por el contrario, la secreción pulsátil no desensibiliza a las gonadotropas frente a la GnRH, y la secreción de FSH y LH es normal. Cuando se produce

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



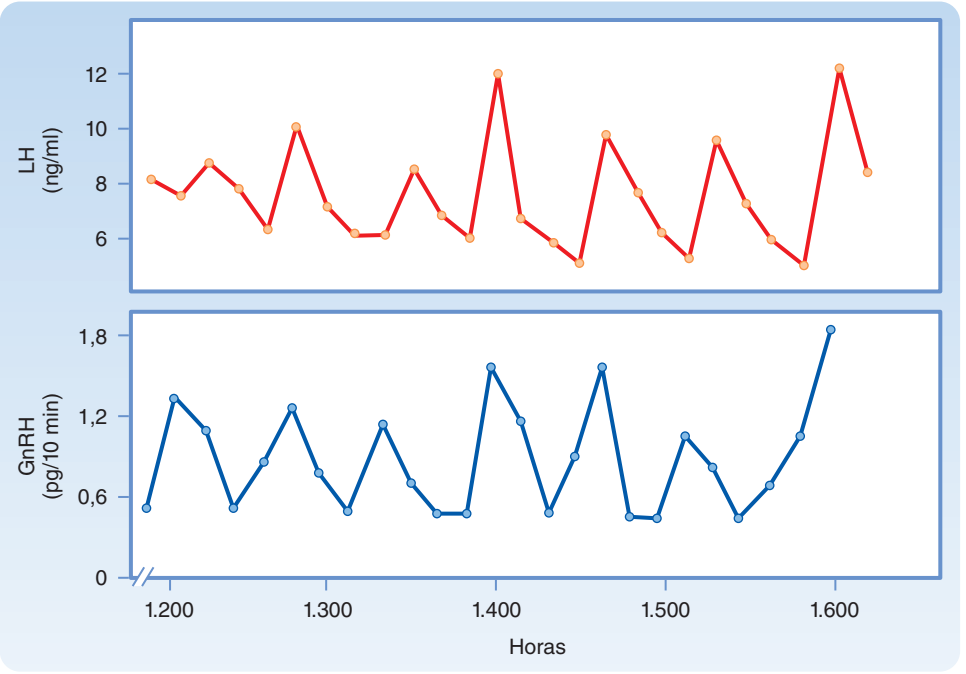
● Figura 40-14. Eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. FSH: hormona estimuladora de los folículos; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; LH: hormona luteinizante. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

una frecuencia de un pulso cada hora, la GnRH aumenta de forma preferente la secreción de LH (fig. 40-16). Sin embargo, cuando los pulsos son más lentos, uno cada tres horas, la GnRH aumenta de forma preferencial la secreción de FSH. Las gonadotropinas aumentan la síntesis de hormonas sexuales esteroideas (v. fig. 40-14). En los hombres la testosterona y los estrógenos ejercen una retroalimentación negativa sobre la hipófisis y el hipotálamo. La progesterona exógena también inhibe la función de las gonadotropinas en los hombres, y se está considerando un posible ingrediente para los anticonceptivos orales masculinos. Además, la inhibina ejerce una retroalimentación negativa selectiva sobre la FSH en los hombres y en las mujeres. En las mujeres, la progesterona y la testosterona realizan un efecto de retroalimentación negativa sobre la función gonadotropa a nivel del hipotálamo y la hipófisis. Las dosis bajas de estrógenos también tienen un efecto de retroalimentación negativa sobre la secreción de GSH y LH. Sin embargo, las concentraciones altas de estrógenos mantenidas durante 3 días provocan un pico de secreción de LH y, en menor medida, de FSH. Este efecto de retroalimentación positiva se observa en el hipotálamo y la hipófisis. A nivel del hipotálamo, se observa un aumento de la amplitud y frecuencia de los pulsos de GnRH. En la hipófisis, las concentraciones altas de estrógenos aumentan en gran medida la sensibilidad de las gonadotropas frente a la GnRH, tanto porque aumentan las concentraciones del receptor para esta sustancia como porque estimulan las vías de transmisión de señales posreceptor (v. capítulo 43).

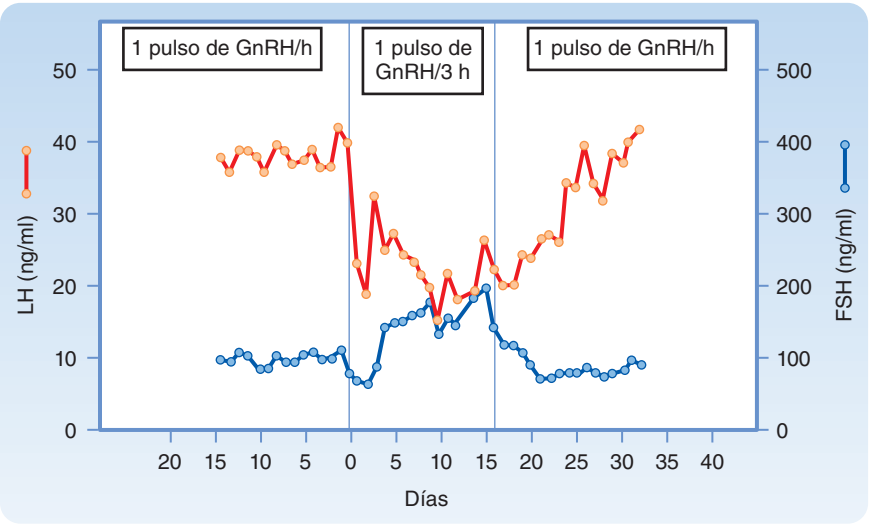
Somatotropas

Las células somatotropas producen la **hormona del crecimiento** (**GH**, denominada también **somatotropina**) y for-

http://booksmedicos.org



● Figura 40-15. Fluctuaciones de las concentraciones de LH en el plasma en una vena periférica y de GnRH en la vena porta en ovejas hembra oforectomizadas no anestesiadas. Cada pulso de LH se coordina con un pulso de GnRH, lo que apoya la idea de que la pulsatilidad de la liberación de LH depende de la estimulación pulsátil de la hipófisis por la GnRH. (De Levine J y cols: Endocrinology 111:1449, 1982.)



● Figura 40-16. Regulación de la secreción de FSH y LH codificada por la frecuencia en las células gonadotropas. Una elevada frecuencia de GnRH (1 pulso/h) estimula preferentemente la secreción de LH, mientras que una frecuencia más lenta de GnRH induce la secreción de FSH. (De Larsen PR y cols. [dirs]: Williams Textbook of Endocrinology, 10.ª ed., Filadelfia, Saunders, 2003.)

man parte del eje hipotálamo-hipófisis-hígado (fig. 40-17). Una de las principales dianas de GH es el hígado, en el que estimula la producción del **factor del crecimiento parecido a la insulina de tipo I (IGF-I)**. La GH es una proteína de 191 aminoácidos parecida a la **prolactina (PRL)** y al **lactógeno placentario humano (hPL)**; en consecuencia, se observa cierta superposición de las acciones de estas hormonas. Existen múltiples formas de GH en el suero, y representan una «familia de hormonas», de las que la forma de 191 aminoácidos (22 kDa) representa aproximadamente el 75% de GH circulante. El receptor para GH es un miembro de la familia de receptores de citocinas/GH/PRL/eritropoyetina y, como tal, se liga a la vía de transmisión de señales JAK/STAT (v. capítulo 3). La GH humana también puede actuar como agonista para el receptor PRL. El 50% de la forma de 22 kDa de GH sérica se liga a la porción N terminal (el dominio extracelular) del receptor de GH y se denomina **proteína transportadora de GH (GHBP)**. El **enanismo Laron**, que no tiene receptores normales para GH, aunque la secreción de esta hormona es normal, no tiene GHBP detectable en suero. La GHBP reduce la eliminación renal y aumenta así la semivida biológica de la GH, que dura unos 20 minutos. El hígado y el riñón son los principales lugares de degradación de la GH.

La secreción de GH se ve sometida a un control doble por el hipotálamo (v. fig. 40-17). El hipotálamo estimula la secreción de GH principalmente a través del péptido **hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)**. Esta hormona forma parte de la familia del polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)/secretina/glucagón, y se procesa a un péptido de 44 aminoácidos con un extremo carboxi-terminal amidado a partir de una prohormona de mayor tamaño. La GHRH potencia la secreción de GH y la expresión del gen de la GH. EL hipotálamo inhibe la síntesis hipofisaria de la GH y su liberación mediante el péptido **somatostatina**. La somatostatina inhibe la liberación de GH y TSH en la adenohipófisis. La secreción de GH también está regulada por la **grelina**,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

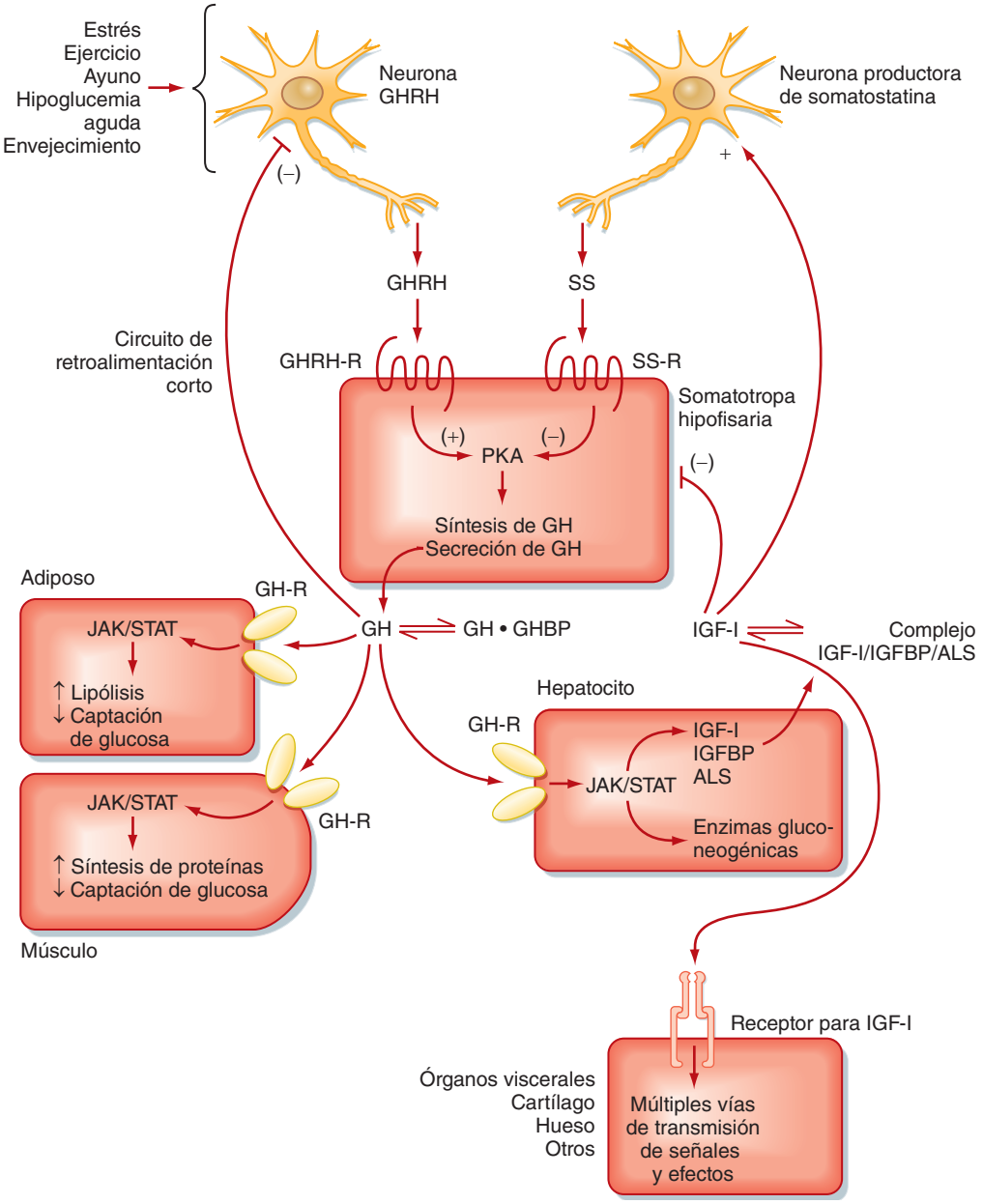


Figura 40-17. Eje hipotálamo-hipófisis-hígado. ALS: subunidad lábil al ácido; GHBP: proteína transportadora de hormona del crecimiento; GHRH: hormona liberadora de hormona del crecimiento; IGFBP: proteína transportadora del factor de crecimiento parecido a la insulina; IGF-I: factor de crecimiento parecido a la insulina I; SS: somatostatina. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

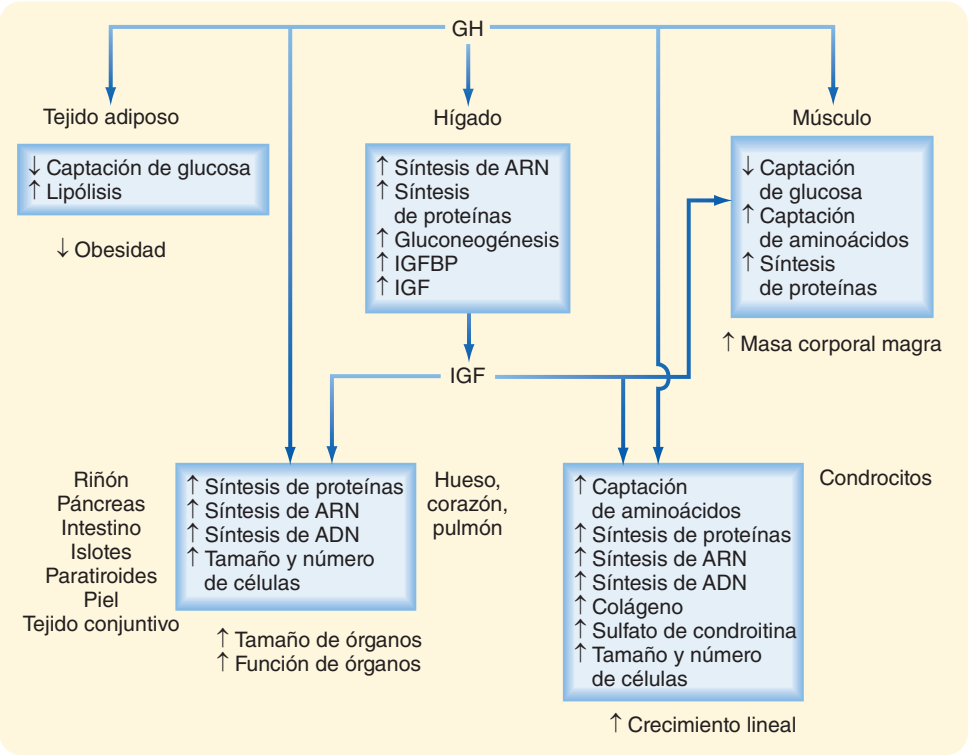
que se produce principalmente a nivel del estómago, pero que también se expresa en el hipotálamo. La grelina aumenta el apetito, y puede servir como señal para coordinar la adquisición de nutrientes con el crecimiento.

El principal estímulo de retroalimentación negativa sobre las somatotropas depende de IGF-I (v. fig. 40-17). La GH estimula la producción hepática del IGF-I, y el IGF-I inhibe la síntesis y secreción de GH en la hipófisis y el hipotálamo siguiendo un circuito de retroalimentación «largo» clásico. Además, la propia GH ejerce una retroalimentación negativa sobre la liberación de GHRH mediante un circuito de retroalimentación «corto». La GH aumenta también la liberación de somatostatina.

La secreción de GH, como sucede con la de ACTH, muestra un prominente ritmo diurno, de forma que las secreciones máximas se producen a primera hora de la mañana, justo antes de despertarse. Su secreción se estimula durante el sueño, por el sueño de ondas lentas (estadios III y IV). La secreción de GH es mínima durante el día. Este ritmo se rige por patrones de sueño-vigilia, más que de luz-oscuridad, de forma que se produce un cambio de fase en las personas con turnos de trabajo nocturno. Como sucede clásicamente con las hormonas de la adenohipófisis, la secreción de GH es pulsátil. Las concentraciones séricas de GH muestran amplias variaciones (0-30 ng/ml con valores principalmente comprendidos entre 0 y 3). Dada esta notable variación, las concentraciones de GH séricas tienen poco valor clínico, salvo que se sepa la hora a la que se obtuvo la muestra. Es frecuente que el clínico mida el IGF-I en lugar de la GH, porque la secreción del IGF-I está regulada por la GH y su semivida circulante es relativamente larga, y esto reduce los cambios pulsátiles y diurnos en la secreción.

La secreción de GH también está regulada por diversos estados fisiológicos. La GH se clasifica como una de las **hormonas de «estrés»**, y aumenta por el estrés neurogénico y físico. Induce la lipólisis, aumenta la síntesis de proteínas y antagoniza la capacidad de la insulina para

http://booksmedicos.org



● **Figura 40-18.** Acciones biológicas de la GH. Los efectos sobre el crecimiento lineal, el tamaño de los órganos y la masa corporal magra vienen mediados, por lo menos en parte, por los factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGF) (somatomedinas) producidos en el hígado y también en los tejidos diana para GH. IGFBP: proteína transportadora del factor de crecimiento parecido a la insulina.

reducir la glucemia. No resulta sorprendente que la hipoglucemia aguda sea un estímulo para la secreción de GH, ni que esta hormona se clasifique como **hormona hiperglucemiante**. Un aumento de la concentración sérica de algunos aminoácidos estimula también la secreción de GH, mientras que el aumento de la glucemia o de los ácidos grasos libres inhibe esta secreción. La obesidad también inhibe la secreción de GH, en parte por la resistencia a la insulina (hiperglucemia relativa) y el aumento de las concentraciones de ácidos grasos libres circulantes. Por el contrario, el ejercicio y el ayuno estimulan la secreción de GH. Otras hormonas implicadas en la regulación de la secreción de GH son los estrógenos, los andrógenos y las hormonas tiroideas, que potencian la secreción de GH e IGF-I, además de la maduración ósea.

Acciones directas e indirectas de la hormona del crecimiento. La GH actúa de forma directa sobre el hígado, el músculo y el tejido adiposo para regular el metabolismo energético (fig. 40-18). Desplaza el metabolismo de los lípidos para el consumo energético, lo que permite conservar los hidratos de carbono y las proteínas. La GH es una **hormona anabolizante de proteínas** que aumenta la captación celular de aminoácidos y su incorporación a las proteínas, al tiempo que inhibe la proteólisis. En consecuencia, determina retención de nitrógeno (equilibrio positivo del nitrógeno) y reduce la producción de urea. El adelgazamiento de la masa muscular asociado con el envejecimiento se debe, por lo menos en parte, a una reducción de la secreción de GH con la edad.

La GH es una hormona **lipolítica** que activa la lipasa sensible a las hormonas y moviliza así las grasas neutras del tejido adiposo. En consecuencia, las concentraciones de ácidos grasos séricos aumentan tras la administración de GH, se usan más grasas para producir energía, y hay un aumento de la captación y oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético y el hígado. La GH puede ser cetogénica como consecuencia del aumento de la oxidación de los ácidos grasos (este efecto cetogénico de la GH no se observa cuando las concentraciones de insulina son normales). Si se administra insulina además de GH, los efectos lipolíticos de la GH desaparecen.

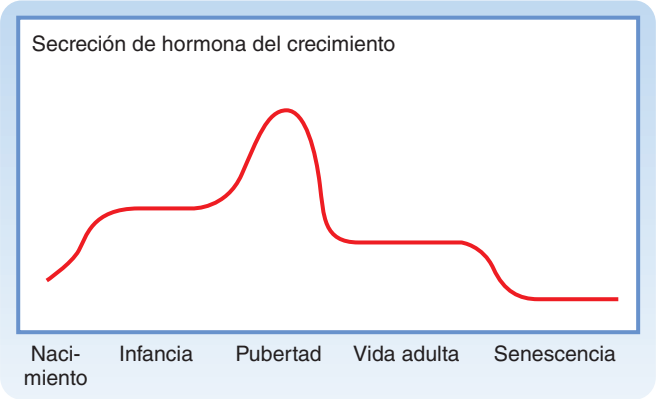
La GH modifica el metabolismo de los hidratos de carbono. Muchas de sus acciones pueden ser secundarias a un aumento de la movilización y oxidación de las grasas (hay que recordar que un aumento de los ácidos grasos libres en suero inhibe la captación de glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo). Tras administrar GH, la glucemia aumenta. Los efectos hiperglucemiantes de la GH son leves y más lentos que los observados con el glucagón y la adrenalina. El aumento de la glucemia se debe, en parte, a una menor captación de glucosa y un menor uso en el músculo esquelético y el tejido adiposo. La producción de glucosa hepática aumenta, pero posiblemente no por glucogenólisis. De hecho, las concentraciones de glucógeno pueden aumentar tras administrar GH. Sin embargo, el aumento de la oxidación de los ácidos grasos y el incremento de la acetil coenzima A (acetil CoA) hepática estimulan la gluconeogénesis, seguida de un aumento de la producción de glucosa a partir de sustratos como el lactato o el glicerol.

La GH antagoniza las acciones a nivel posreceptor de la insulina en el músculo esquelético y el tejido adiposo (pero no en el hígado). La **hipofisectomía** (resección de la hipófisis) puede mejorar el control de la diabetes, porque la GH, igual que el cortisol, reduce la sensibilidad a la insulina. Dado que la GH determina **insensibilidad frente a la insulina**, se considera una **hormona diabetogénica**. Cuando se segrega de forma excesiva, la GH puede provocar una diabetes mellitas, y aumentan las concentraciones de insulina necesarias para mantener el metabolismo normal. Una secreción excesiva de insu-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

lina secundaria al exceso de GH puede provocar lesiones en las células β pancreáticas. En ausencia de GH la secreción de insulina disminuye. Por tanto, se necesitan concentraciones normales de GH para que la función pancreática y la secreción de insulina sean normales.

Efectos indirectos de la hormona del crecimiento sobre el crecimiento. La GH aumenta el crecimiento esquelético y visceral; los niños sin GH muestran un retraso del crecimiento o enanismo. La GH induce también el crecimiento del cartílago, la longitud de los huesos largos y el crecimiento perióstico. La mayoría de estos efectos se median por un grupo de hormonas denominadas **factores del crecimiento parecidos a la insulina**.



● **Figura 40-19.** Patrón de secreción de GH durante la vida. Las concentraciones de GH son más altas en los niños que en los adultos, con un período de secreción máxima durante la pubertad. La secreción de GH se reduce con los años.

APLICACIÓN CLÍNICA

Cuando se dispone de gran cantidad de nutrientes, las concentraciones séricas altas de aminoácidos estimulan la secreción de GH e insulina, y la glucemia alta estimula la secreción de insulina. Las elevadas concentraciones de GH, insulina y nutrientes en el suero estimulan la producción de IGF, y estas condiciones son adecuadas para el crecimiento. Sin embargo, cuando la dieta es rica en calorías, pero pobre en aminoácidos, la respuesta hormonal es distinta. Aunque la elevada disponibilidad de hidratos de carbono determina una elevada disponibilidad de insulina, las bajas concentraciones de aminoácidos séricos inhiben la producción de GH e IGF. Estas condiciones permiten que se almacenen los hidratos de carbono y las grasas de la dieta, pero no generan condiciones adecuadas para el crecimiento de los tejidos. Por otro lado, durante el ayuno, cuando se reduce la disponibilidad de nutrientes, las concentraciones de GH sérica aumentan y las concentraciones de insulina disminuyen (por la hipoglucemia). La producción de IGF será baja, y las condiciones no serán favorables para el crecimiento. En estas circunstancias, el aumento de la secreción de GH resulta beneficioso, porque induce una movilización de las grasas al tiempo que reduce al mínimo la pérdida de proteínas tisulares. Cuando no existe insulina, disminuye el consumo de glucosa por los tejidos periféricos, lo que conserva glucosa para los tejidos esenciales, como el encéfalo (fig. 40-20).

Los IGF son hormonas multifuncionales que regulan la proliferación, la diferenciación y el metabolismo celulares. Estas hormonas proteicas se parecen a la insulina en su estructura y función. Las dos hormonas de esta familia, **IGF-I** e **IGF-II**, se producen en muchos tejidos, y

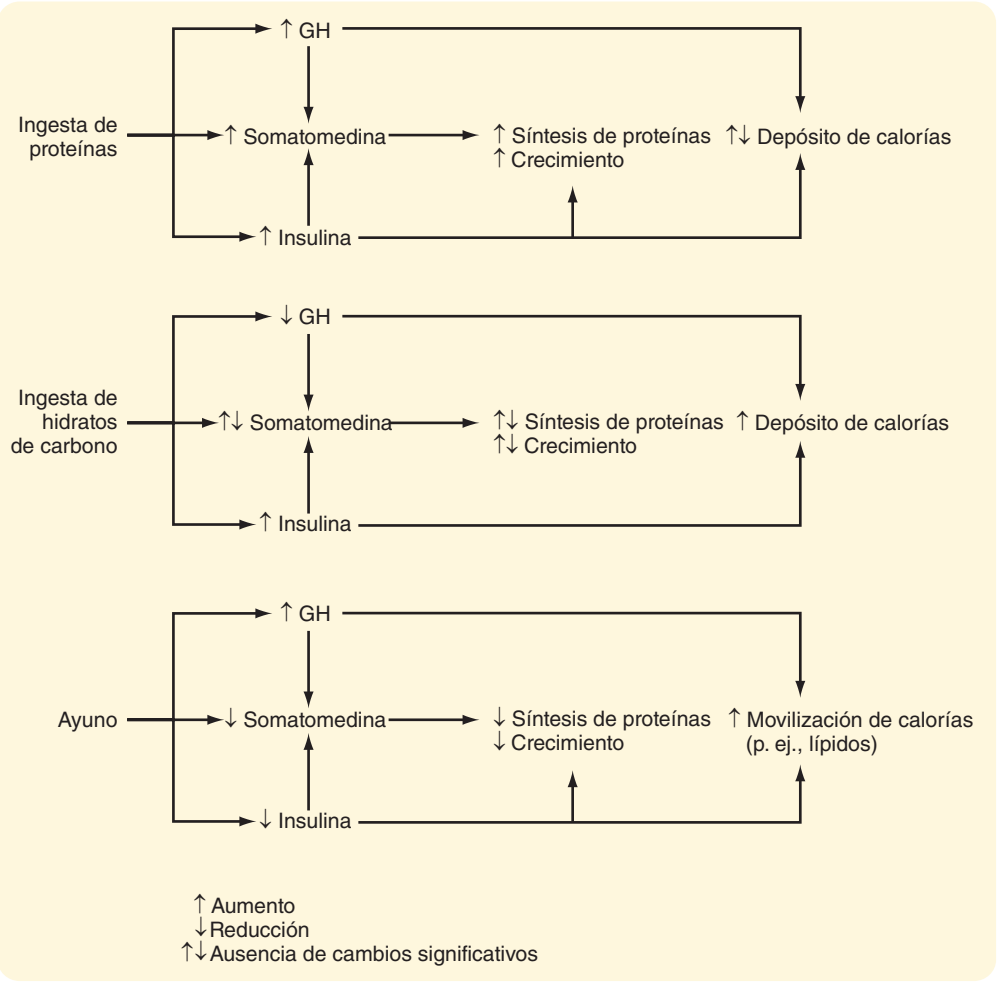
APLICACIÓN CLÍNICA

La GH es precisa para el crecimiento antes de la edad adulta, y su deficiencia puede producir enanismo, mientras que el exceso es origen de gigantismo. El crecimiento normal necesita unas concentraciones normales de GH, pero también de hormonas tiroideas, insulina y esteroides sexuales.

Enanismo. Si se produce una deficiencia de GH antes de la pubertad, el crecimiento queda muy alterado. Los individuos con este trastorno están relativamente bien proporcionados y tienen una inteligencia normal. Si la deficiencia de la adenohipófisis se limita a la GH, su vida tiene una duración normal. En ocasiones, tienen un aspecto «seboso», porque se pierde la lipólisis inducida por la GH. Si sufren un **enanismo panhipofisario** (faltan todas las hormonas de la adenohipófisis) con deficiencia de gonadotropinas, pueden no alcanzar la madurez sexual y serán infértiles. Los enfermos con enanismo muestran pocas alteraciones metabólicas, salvo la tendencia a la hipoglucemia, insulinopenia y aumento de la sensibilidad a la insulina. Existen múltiples fuentes posibles de alteración. La secreción de GH puede estar reducida, pero también lo puede estar la producción de IGF estimulada por GH o la actividad de IGF. Los **enanos Laron** muestran resistencia frente a la GH, porque sufren un defecto genético en la expresión del receptor para GH, lo que altera su respuesta a esta sustancia. Por tanto, aunque estos enfermos tienen unas concentraciones de GH normales o elevadas, los enanos Laron no producen IGF como respuesta a la GH. Tratar con GH a los pacientes con enanismo Laron no corrige esta alteración del crecimiento. Los **pigmeos africanos** son otro ejemplo de alteración del crecimiento. Estos pacientes tienen unas concentraciones séricas de GH normales, pero no muestran el incremento de IGF normal durante la pubertad. Pueden sufrir un defecto parcial en los receptores de GH, porque las concentraciones de IGF-I no aumentan con normalidad cuando se les administra GH. Sin embargo, las concentraciones de IGF-II son normales. A diferencia de los enanos Laron, no muestran una ausencia total de respuesta de IGF ante la GH.

La deficiencia de GH se está reconociendo cada vez más en los adultos como un síndrome patológico. Si la deficiencia de GH se produce tras el cierre de las epífisis, el crecimiento no se altera. La deficiencia de GH es una de las múltiples causas posibles de hipoglucemia. Estudios recientes han demostrado que las deficiencias prolongadas de GH determinan cambios en la composición corporal. Aumenta el porcentaje de peso corporal correspondiente a la grasa, mientras que se reduce el de proteínas. Además, la deficiencia de GH cursa con debilidad muscular y cansancio precoz. Dado que la pérdida muscular asociada con el envejecimiento puede deberse a una disminución de la producción de GH en relación con la edad (fig. 40-19), se está utilizando GH de forma experimental en los ancianos para retrasar el deterioro físico del envejecimiento. No se ha determinado todavía la eficacia de este tratamiento en los seres humanos.

http://booksmedicos.org



● **Figura 40-20.** Regulación complementaria de la secreción de GH e insulina, que coordina la disponibilidad de nutrientes con el anabolismo y el almacenamiento o la movilización de calorías. Obsérvese que ambas hormonas aumentan por las proteínas, y que ambas estimulan la síntesis de proteínas.

realizan acciones autocrinas, paracrinas y endocrinas. La IGF-I es la forma que se produce principalmente en muchos tejidos adultos, mientras que la IGF-II se produce principalmente en el feto. Ambas hormonas se parecen en su estructura a proinsulina, de forma que la IGF-I muestra un 42% de homología estructural con este compuesto. Los IGF y la insulina muestran reacción cruzada en el receptor y las concentraciones elevadas de IGF pueden imitar las acciones metabólicas de la insulina. Tanto la IGF-I como la IGF-II actúan a través de los receptores para IGF de tipo 1, que se parecen a los receptores de insulina y EGF, y tienen actividad tirosincinasa intrínseca. Sin embargo, la IGF-II se puede ligar también al receptor de IGF de tipo II/manosa-6-fosfatasa. Este receptor no se parece al de insulina ni tiene actividad tirosincinasa intrínseca. La unión a estos receptores posiblemente facilita la internalización y degradación de los IGF. Los IGF estimulan la captación de glucosa y aminoácidos y la síntesis de proteínas y ADN. Se llamaron inicialmente **somatomedinas** porque intervienen en la acción de la GH (somatotropina) sobre el crecimiento del hueso y el cartílago. Los IGF realizan muchas otras acciones, y la GH no es el único regulador de la formación de IGF. Inicialmente, se pensaba que los IGF se producían a nivel hepático como respuesta a un estímulo de GH, pero ahora se sabe que los IGF se producen en muchos tejidos y realizan muchas acciones de tipo autocrino y paracrino. El hígado posiblemente sea el origen de gran parte de los IGF circulantes (fig. 40-18). Básicamente todos los IGF circulantes se transportan en el suero unidos a las **proteínas transportadoras de los factores del crecimiento parecidos a la insulina (IGFBP).** Las IGFBP se unen a los IGF y luego se asocian con otra proteína denominada **subunidad lábil al ácido (ALS)**. La GH estimula la producción hepática de IGF-I, IGFBP y ALS. El complejo IGFBP/ALS/IGF-I interviene en el transporte, y condiciona la disponibilidad de IGF-I. Aunque en general las IGFBP inhiben la acción de IGF, aumentan en gran media la semivida biológica de las IGF (hasta 12 horas). Las **proteasas de IGFBP** degradan las IGFBP e intervienen en la aparición de IGF libre a nivel local (es decir, su forma activa). Este papel es importante en los cánceres que responden a IGF (p. ej., el cáncer de próstata), que puede sobreexpresar una o más proteasas de IGFBP.

Aunque la GH es un estimulador eficaz de la producción de IGF, la correlación entre GH e IGF-I es mayor que la existente entre GH e IGF-II. Durante la pubertad, cuando aumentan las concentraciones de GH (fig. 40-19), se produce un aumento paralelo de las concentraciones de IGF-I. La insulina también estimula la producción de IGF, y GH no puede estimular la producción de IGF en ausencia de insulina. El ayuno inhibe de forma eficaz la secreción de IGF, aunque las concentraciones de GH sean altas. La PRL o la hPL pueden aumentar la secreción de IGF-II en el feto, y el IGF-II se considera un regulador del crecimiento fetal. Aunque la GH constituye un estímulo fundamental

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para la producción hepática de IGF, la hormona paratiroidea (PTH) y el estradiol son estímulos más eficaces para la producción de IGF-I en los osteoblastos.

Los IGF son mitogénicos y tienen un profundo efecto sobre el hueso y el cartílago. Estimulan el crecimiento del hueso, el cartílago y las partes blandas, y regulan todos los aspectos del metabolismo de los condrocitos, que son las células que elaboran el cartílago. Aunque el crecimiento aposicional de los huesos largos persiste tras el cierre de las epífisis, el crecimiento en longitud se detiene. Los IGF estimulan la replicación de los osteoblastos y la síntesis de colágeno y matriz ósea. Las concentraciones séricas de IGF se relacionan bien con el crecimiento en los niños.

Lactotropas

Las células lactotropas producen la hormona **prolactina**, que es una proteína de una sola cadena, con 199 aminoácidos. La PRL guarda relación estructural con GH y hPL (v. capítulo 43). Igual que sucede con la GH, el receptor de PRL forma parte de la familia de citocinas asociadas con la vía de transmisión de señales JAK/STAT. Dado que la acción fundamental de la PRL en las personas es el desarrollo y función de las mamas durante el embarazo y la lactancia, la regulación y las acciones de la prolactina se abordan de forma más detallada en el capítulo 43.

En la hipófisis se debe recordar que las lactotropas se distinguen de otras células endocrinas de la adenohipófisis en dos sentidos fundamentales:

1. Las células lactotropas no forman parte de un eje endocrino. Esto implica que la PRL actúa directamente sobre células no endocrinas (sobre todo en la mama) induciendo cambios fisiológicos.
2. La producción y la secreción de PRL se encuentran sometidas principalmente al control inhibidor del hipotálamo. Por tanto, la interrupción del tallo hipofisario y de los vasos porta hipotalamohipofisarios (p. ej., tras un traumatismo físico o quirúrgico) condiciona un aumento de las concentraciones de PRL, pero una reducción de ACTH, TSH, FSH, LH y GH.

La PRL circula libre sin unirse a proteínas séricas y, por eso, su semivida es relativamente corta, de unos 20 minutos. Las concentraciones séricas basales normales son parecidas en los hombres y en las mujeres. La liberación de PRL se controla por la inhibición tónica por parte del hipotálamo. Esto se consigue gracias a las vías dopaminérgicas, que segregan **dopamina** en la eminencia mediana. Existen pruebas de que existe un **factor liberador de prolactina (PRF)**. La naturaleza exacta de este compuesto se desconoce, pero muchos factores, incluidos TRH y las hormonas de la familia del glucagón (secretina, glucagón, VIP y el polipéptido inhibidor gástrico [GIP]) pueden estimular la liberación de PRL.

La PRL es una de las múltiples hormonas liberadas como respuesta al **estrés**. La cirugía, el miedo, los estímulos que causan excitación y el ejercicio son estímulos eficaces. Igual que sucede con la GH, el sueño incrementa la producción de PRL, y la PRL muestra un importante ritmo diurno asociado con el sueño. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede con la GH, el aumento de la PRL asociado con el sueño no se relaciona con una fase específica del mismo. Los fármacos que interfieren con la síntesis y la actividad de la dopamina aumentan la secreción de PRL. Muchos antihipertensivos y antidepresivos tricíclicos muy empleados en la práctica clínica son inhibidores de la dopamina. La bromocriptina es un agonista de la dopamina que permite inhibir la secreción de PRL. Esta secreción también se inhibe por la somatostatina, la TSH y la GH.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. La hipófisis (denominada también glándula pituitaria) está constituida por tejido epitelial (adenohipófisis o lóbulo anterior) y tejido neural (neurohipófisis o lóbulo posterior).
2. Las neuronas magnocelulares hipotalámicas de los núcleos paraventricular y supraóptico proyectan axones por el tallo infundibular y terminan en la parte nerviosa. Esta parte nerviosa es un órgano neurovascular en el que se liberan neurohormonas, que se difunden hacia los vasos.
3. Dos neurohormonas, la ADH y la oxitocina, se sintetizan en el hipotálamo en los cuerpos neuronales de las células magnocelulares. La ADH y la oxitocina se transportan por vía intraaxonal siguiendo las vías hipotalamohipofisarias hacia la parte nerviosa. Los estímulos percibidos por los cuerpos celulares y las dendritas del hipotálamo controlan la liberación de ADH y oxitocina en la parte nerviosa.
4. La adenohipófisis segrega varias hormonas trópicas que forman parte de los ejes endocrinos. Un eje endocrino incluye el hipotálamo, la hipófisis y una glándula endocrina periférica. El punto de ajuste de un eje se controla en gran parte por retroalimentación negativa por parte de la hormona periférica sobre la hipófisis y el hipotálamo.
5. La adenohipófisis contiene cinco tipos de células endocrinas: corticotropas, tirotropas, gonadotropas, somatotropas y lactotropas. Las corticotropas secretan ACTH, las tirotropas, TSH, las gonadotropas, FSH y LH, las somatotropas segregan GH y las lactotropas, PRL.
6. El hipotálamo regula la adenohipófisis a través de las hormonas liberadoras. Estos pequeños péptidos se transportan por el sistema porta hipofisario hacia la adenohipófisis, donde controlan la síntesis y liberación de las hormonas hipofisarias ACTH, TSH, LH, FSH y GH. La secreción de PRL se inhibe por el hipotálamo gracias a la catecolamina dopamina.
7. La GH estimula el crecimiento principalmente mediante la regulación de las hormonas inductoras del crecimiento IGF-I e IGF-II. La GH aumenta la glucemia al reducir la utilización periférica de la glucosa en los tejidos, y es anabólica para las proteínas y lipolítico.
8. La PRL inicia y mantiene la lactancia.

http://booksmedicos.org

CAPÍTULO 41

La glándula tiroides

La glándula tiroides produce la prohormona tetrayodotironina (T_4) y la hormona activa triyodotironina (T_3). Para la síntesis de T_3 y T_4 se necesita yodo, lo que puede ser un factor limitante en algunas regiones del mundo. Gran parte de la T_3 se produce por la conversión periférica de T_4 a T_3, principalmente mediante un receptor nuclear que regula la expresión del gen. La T_3 es un factor crucial para el desarrollo normal del encéfalo, y tiene amplios efectos metabólicos y sobre la función cardiovascular en los adultos.

ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

El tiroides está constituido por un lóbulo derecho y otro izquierdo, que se localizan anterolaterales a la tráquea (fig. 41-1). Normalmente, los lóbulos tiroideos están conectados por un istmo medioventral. La glándula tiroides recibe un rico aporte vascular, y está drenada por tres grupos de venas a cada lado: las venas tiroideas superior, media e inferior. El tiroides recibe inervación simpática, que es vasomotora, pero no secretomotora.

La unidad funcional del tiroides es el **folículo tiroideo**, una estructura esférica de unas 200-300 µm de diámetro, que se rodea de una sola capa de células epiteliales tiroideas (fig. 41-2). El epitelio se apoya sobre una lámina basal, la estructura más externa del folículo, y se rodea de una rica red capilar. La vertiente apical del epitelio folicular se orienta hacia la luz del folículo. La propia luz está llena de **coloide**, que está constituido por **tiroglobulina**; la tiroglobulina se segrega y yodiza en las células epiteliales tiroideas. El tamaño de las células epiteliales y la cantidad de coloide son características dinámicas que se modifican según la actividad de la glándula. El tiroides contiene otro tipo de células, además de las foliculares. Dispersas en el seno de la glándula, se encuentran las **células parafoliculares**, denominadas **células C**. Estas células son la fuente de la hormona polipeptídica conocida como **calcitonina**, que se comenta en el capítulo 39.

PRODUCCIÓN DE HORMONAS TIROIDEAS

Los productos de secreción del tiroides son **yodotironinas** (fig. 41-3), un tipo de hormonas formadas por el acoplamiento de dos moléculas de tirosina yodadas. El 90% de la producción del tiroides corresponde a **3,5,3',5'-tetrayodotironina** (**tiroxina** o **T_4**). La T_4 es, principalmente, una prohormona. El 10% de la secreción del tiroides corresponde a la **3,5,3'-triyodotironina (T_3)**, que es la forma activa de la hormona tiroidea. Menos del 1% de la producción tiroidea corresponde a **3,3',5'-triyodotironina (T_3 reversa** o **rT_3),** que es inactiva. En condiciones normales, estas tres hormonas se segregan en cantidades similares a las que se almacenan dentro de la glándula.

Dado que el principal producto de la glándula tiroides es T_4, pero la forma activa de la hormona tiroidea es T_3, el eje tiroideo depende fundamentalmente de la **conversión periférica** por acción de las **desyodinasas específicas de tironina** (v. fig. 41-3). La mayor parte de la conversión de T_4 a T_3 mediante **desyodinasas específicas para la tironina** se produce en los tejidos de alto flujo con intercambios rápidos con el plasma, como el hígado, los riñones y el músculo esquelético. Este proceso aporta la T_3 circulante para que se capte en otros tejidos en los cuales la producción local de esta hormona es demasiado escasa para conseguir suficiente hormona tiroidea. La desyodinasa de tipo 1 también se expresa en el tiroides (de nuevo, aquí es abundante la T_4), y muestra una afinidad relativamente baja (es decir, una K_m de 1 µM) por la T_4. Las concentraciones de desyodinasa de tipo 1 están paradójicamente aumentadas en el hipertiroidismo, y contribuyen a las concentraciones altas de T_3 circulantes presentes en esta enfermedad.

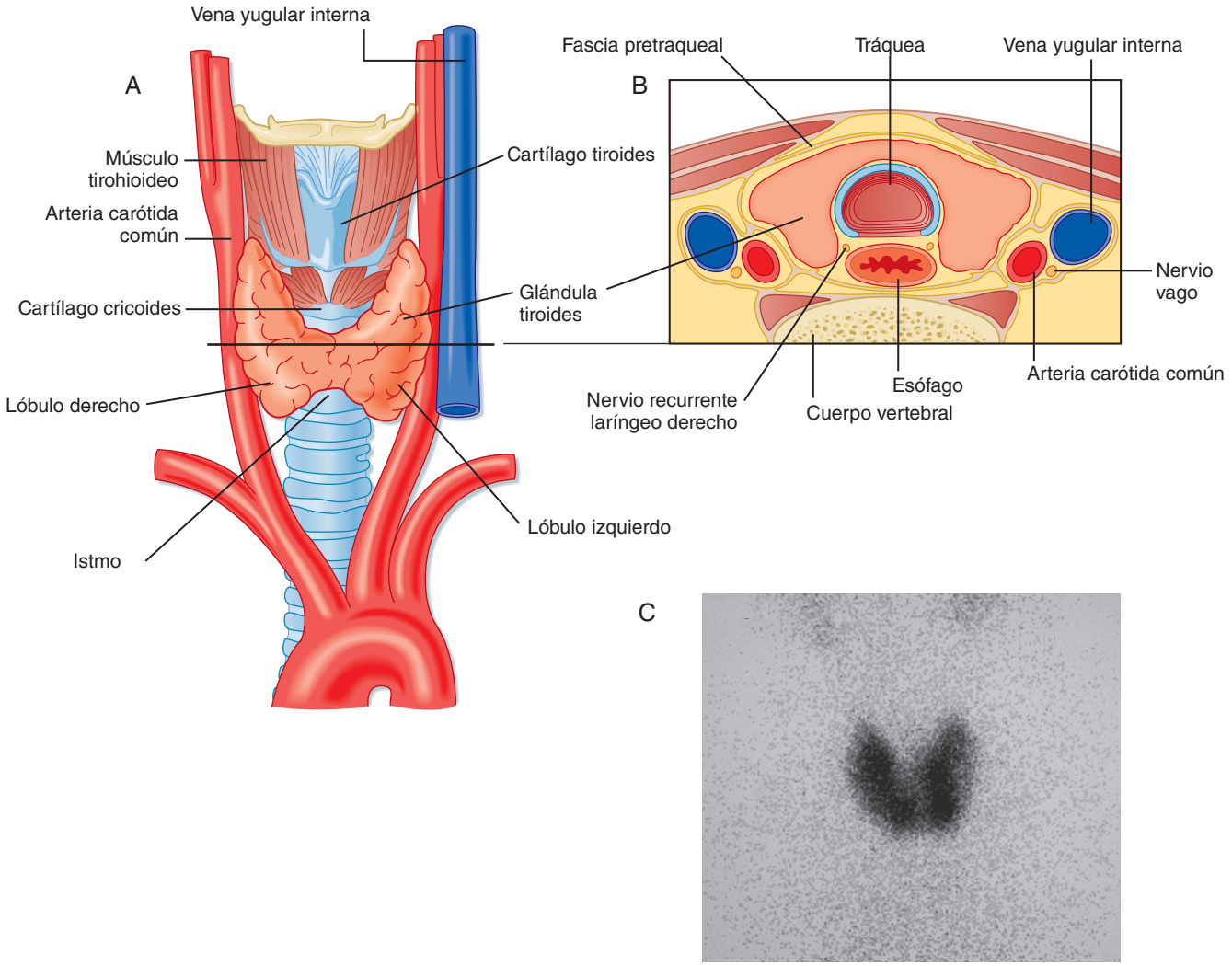
El encéfalo mantiene unas concentraciones intracelulares constantes de T_3 gracias a una desyodinasa de alta afinidad denominada **desyodinasa de tipo 2**, que se expresa en las células gliales del SNC. La desyodinasa de tipo 2 muestra una K_m de 1 nM, y mantiene las concentraciones intracelulares de T_3 incluso aunque las concentraciones de T_4 libre sean bajas. La desyodinasa de tipo 2 se encuentra también en las células tirotropas de la hipófisis. En la hipófisis la desyodinasa de tipo 2 se comporta como un «sensor» del eje tiroideo, que media en la capacidad de la T_4 circulante de ejercer un efecto de retroalimentación sobre la secreción de la hormona estimuladora del tiroides (TSH) (v. más adelante). La expresión de la desyodinasa de tipo 2 está aumentada en el hipotiroidismo, lo que ayuda a mantener unas concentraciones constantes de T_3 en el encéfalo.

También existe una desyodinasa «inactivante» conocida como **desyodinasa de tipo 3**. Esta desyodinasa de tipo 3 es una desyodinasa de anillo interno de alta afinidad, que convierte T_4 en rT_3 inactiva. La desyodinasa de tipo 3 aumenta durante el hipertiroidismo, lo que ayuda a amortiguar la sobreproducción de T_4. Todas las formas de yodotironinas se desyodan más, hasta producir tironinas no yodadas.

Equilibrio del yodo

Dada la importancia única del yoduro en la fisiología del tiroides, la descripción de la síntesis de hormona tiroidea pasa por comprender el recambio del yoduro (fig. 41-4). Cada persona ingiere cada día una media de 400 µg de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



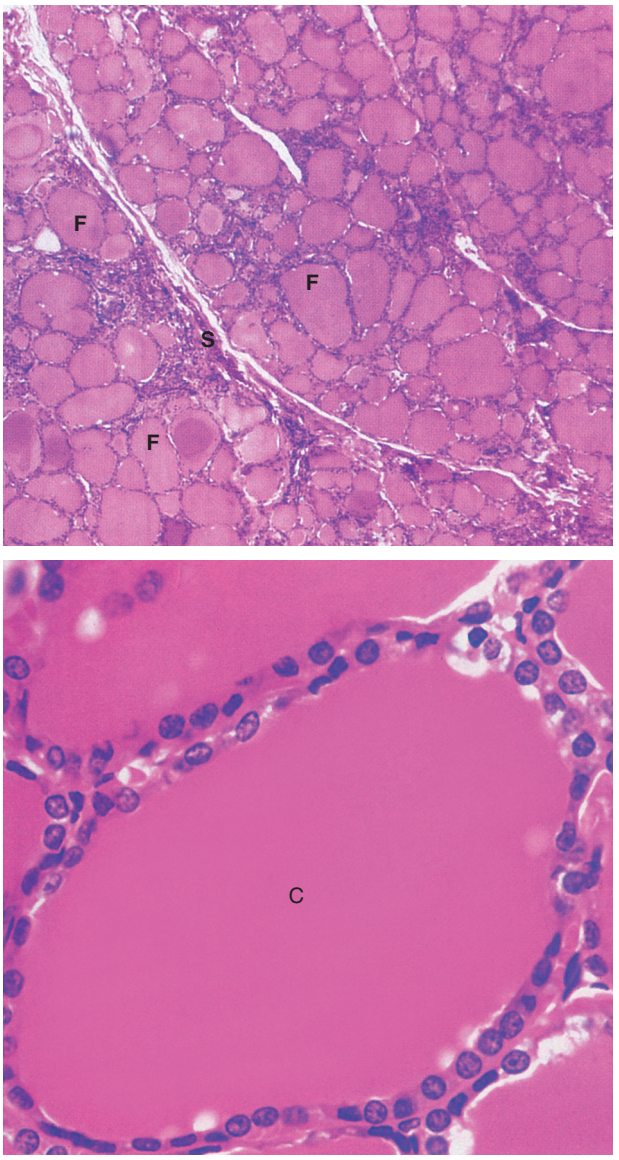
● **Figura 41-1.** **A** y **B**, Anatomía de la glándula tiroides normal. **C**, Imagen de la captación de pertecnetato por un tiroides sano. (Modificado de Drake RL y cols: Gray's Anatomy for Students, Filadelfia, Churchill Livingstone, 2005.)

yoduro en Estados Unidos, lo que se ajusta a una necesidad mínima diaria de 150 µg en los adultos, 90-120 µg en los niños, y 200 µg en las mujeres gestantes. En estado estacionario, se excreta una cantidad prácticamente idéntica, de 400 µg, en la orina. El yoduro se concentra de forma activa en el tiroides, las glándulas salivales, las glándulas gástricas, las glándulas lagrimales, la mama y el plexo coroideo. El tiroides capta a diario unos 70-80 µg de yoduro a partir de la reserva circulante, que contiene unos 250-750 µg de este compuesto. El contenido total de yoduro en la glándula es, de media, de 7.500 µg, prácticametne todo en forma de yodotironinas. En la fase estacionaria, la glándula libera cada día unos 70-80 µg de yoduro, que equivale al 1% del total. El 75% de esta cantidad se segrega como hormona tiroidea, y el resto, como yoduro libre. El elevado cociente (100:1) entre el yoduro almacenado en forma de hormona y la cantidad que se recambia diariamente protege al individuo de los efectos de una deficiencia de yoduro durante unos 2 meses. El yoduro se conserva también gracias a una marcada reducción de la excreción renal cuando su concentración disminuye.

Resumen de la síntesis de hormona tiroidea

Para entender la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas, se debe comprender la direccionalidad de cada proceso que se relaciona con la célula epitelial tiroidea polarizada (fig. 41-5). La síntesis de hormona tiroidea requiere dos precursores: yoduro y tiroglobulina. El yoduro se transporta a través de las células del epitelio tiroideo desde la vertiente basal (vascular) a la apical (luminal folicular). Los aminoácidos se reúnen mediante traducción en la tiroglobulina, que se secreta desde la membrana apical a la luz folicular. Por tanto, la síntesis de hormona tiroidea implica el desplazamiento desde basal a apical de los precursores hacia la luz folicular (v. fig. 41-5, *flechas azules*). La síntesis real de yodotironinas se produce por un mecanismo enzimático en la luz folicular, cerca de la membrana apical de las células epiteliales (v. más adelante). La secreción se realiza mediante una endocitosis mediada por el receptor de la tiroglobulina yodada, con desplazamiento desde apical a basal de las vesículas endocitóticas y fusión con los lisosomas. La tiroglobulina se degrada en-

http://booksmedicos.org



● **Figura 41-2.** Histología del tiroides a pequeño (**panel superior**) y gran aumento (**panel inferior**). C: coloide; F: folículos tiroideos; S: tabiques de tejido conjuntivo. (Tomado de Young B y cols. Wheater's Functional Histology, 5.ª ed., Filadelfia, Churchill Livingstone, 2006.)

zimática más tarde, y esto determina la liberación de hormonas tiroideas desde el esqueleto peptídico de la tiroglobulina. Por último, las hormonas tiroideas atraviesan la membrana basolateral, posiblemente gracias a un transportador específico, para luego pasar a la sangre. Por tanto, la secreción incluye el desplazamiento apical a basal (v. fig. 41-5, *flechas rojas*). También existen vías limpiadoras dentro de la célula epitelial que reutilizan el yodo y los aminoácidos tras la digestión enzimática de la tiroglobulina (v. fig. 41-5, *flechas blancas*).

Síntesis de yodotironinas dentro del esqueleto de tiroglobulina

El yoduro se transporta de forma activa dentro de la glándula en contra de los gradientes eléctricos y químicos por acción de un **cotransportador $2Na^+$-$1I^-$ (NIS)** localizado en la membrana basolateral de las células epiteliales tiroideas. En condiciones normales, se mantiene un cociente entre el yoduro tiroideo y el plasmático libre de 30. Esta **trampa de yoduro** requiere energía, que se genera por fosforilación oxidativa, y muestra una cinética de saturación. El NIS se expresa mucho en la glándula tiroidea, pero también se expresa en cantidades menores en la placenta, glándulas salivales y mama lactante. Un ión yoduro se transporta en contra del gradiente, mientras que dos iones sodio lo hacen a favor del gradiente electroquímico desde el líquido extracelular al interior de la célula tiroidea. La fuente de energía para este sistema de transporte activo secundario es la Na^+-K^+-ATPasa de la membrana plasmática. La expresión del gen NIS se inhibe por el yoduro y se estimula por la TSH. Numerosas citocinas inflamatorias también suprimen la expresión del gen NIS. Una reducción de la ingesta de yoduro en la dieta agota las reservas circulantes de yoduro e induce de forma importante la actividad de la trampa de yoduro. Cuando la ingesta de yodo en la dieta es baja, el porcentaje de captación del mismo en el tiroides puede alcanzar el 80-90%.

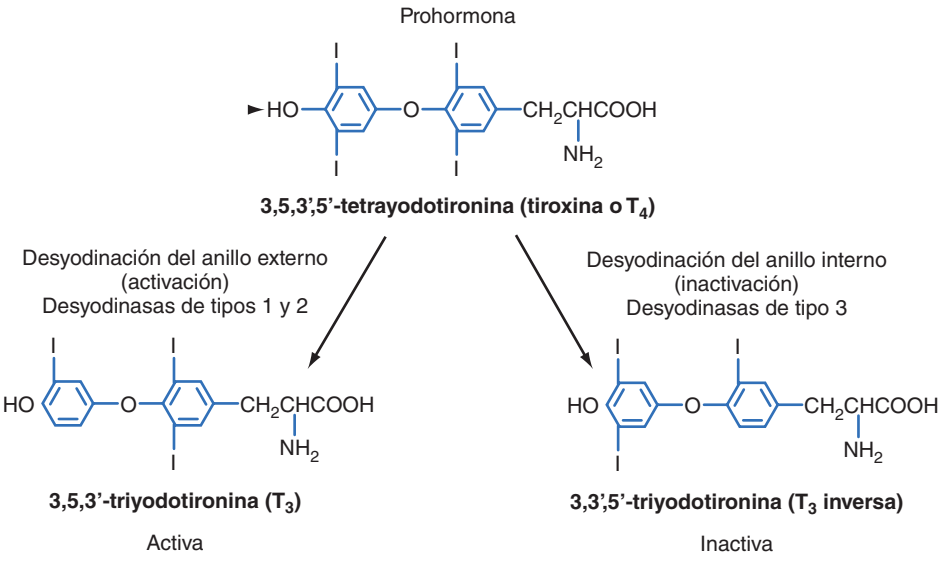
Los pasos de la síntesis de hormonas tiroideas se muestran en la figura 41-6. Después de penetrar en la glándula, el yoduro se desplaza con rapidez hacia la membrana plasmática apical de las células epiteliales, desde la cual se transporta hacia la luz folicular por un transportador de yoduro/cloruro independiente del sodio, denominado **pendrina**. El yoduro se oxida de forma inmediata a yodo, y se incorpora en las moléculas de tirosina (v. fig. 41-5). Las moléculas de tirosina yodadas no están libres en la solución (v. fig. 41-6), sino que se incorporan mediante enlaces peptídicos dentro de la proteína **tiroglobulina**. La tiroglobulina experimenta exocitosis de forma continua hacia la luz folicular y se **yoda** para formar la **monoyodotirosina (MIT)** y la **diyodotirosina (DIT)** (v. fig. 41-6). Tras la yodación, dos moléculas de DUT se **acoplan** para formar la **T_4**, y una molécula de MIT y otra de DIT lo hacen para formar **T_3**. El acoplamiento se produce también entre las tirosinas yodadas que forman parte de la estructura primaria de la tiroglobulina. Toda esta secuencia de reacciones se cataliza por una **peroxidasa tiroidea (TPO)**, un complejo enzimático que atraviesa la membrana apical. El oxidante inmediato (aceptor de electrones) de la reacción es el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El mecanismo mediante el cual se genera H_2O_2 en el tiroides implica la acción de la **NADPH oxidasa**, que se localiza también en la membrana apical.

Cuando existe una disponibilidad limitada de yoduro, se favorece la formación de T_3. Como la T_3 es tres veces más potente que la T_4, esta respuesta consigue sintetizar más hormona activa por molécula de yoduro organificado. El porcentaje de T_3 también aumenta cuando la glándula es hiperestimulada gracias a la TSH u otros activadores.

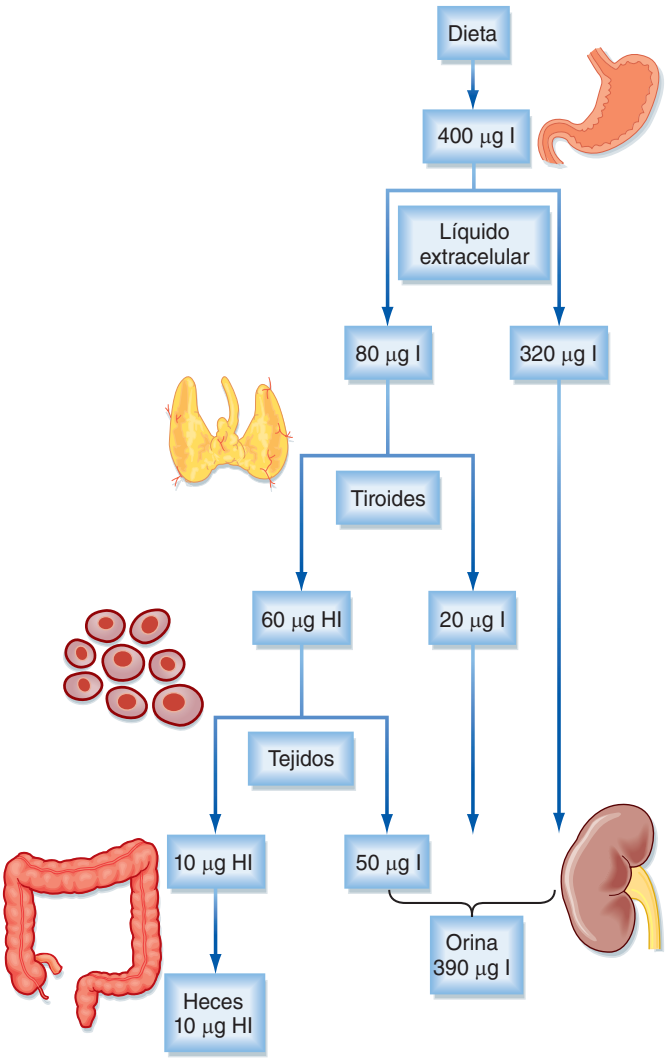
Secreción de hormonas tiroideas

Cuando la tiroglobulina se yoda, se almacena en forma de coloide dentro de la luz folicular (v. fig. 41-2). La liberación de T_3 y T_4 hacia la corriente circulatoria requiere la unión de la tiroglobulina al receptor **megalina**, tras la cual se produce la endocitosis y la degradación lisosómica de la tiroglobulina (fig. 41-7; v. también fig. 41-5). La T_3 y la T_4 liberadas enzimáticamente salen por la vertiente basal de la célula y penetran en la sangre.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 41-3.** Estructura de las yodotironinas T_4, T_3 y T_3 inversa.



● **Figura 41-4.** Distribución y recambio del yodo en las personas. HI: yodo asociado a la hormona.

A NIVEL CELULAR

En el transporte de las hormonas tiroideas a través de las membranas celulares intervienen varios transportadores. Los transportadores de las hormonas tiroideas incluyen los polipéptidos cotransportadores de sodio/taurocolato (NCTP), los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP), los transportadores de aminoácidos de tipo L (LAT) y los transportadores de monocarboxilatos (MCT). Estos transportadores son específicos en relación con la unión con T_3 o T_4 y también tienen una expresión celular específica. Recientemente, se han relacionado las mutaciones de MCT8 con la enfermedad humana, que se puede deber a una deficiencia intracelular de la hormona tiroidea, un aumento de las concentraciones de T_3 y un retraso psicomotor importante.

Las moléculas de MIT y DIT, que también se liberan mediante la proteólisis de la tiroglobulina, se desyodan con rapidez dentro de la célula folicular, gracias a la acción de la enzima **desyodinasa intratiroidea** (v. fig. 41-5; *flechas blancas*). Esta desyodinasa es específica para MIT y DIT, y no puede utilizar T_3 y T_4 como sustratos. El yoduro se recicla posteriormente para la síntesis de T_3 y T_4. Los aminoácidos procedentes de la digestión de la tiroglobulina entran de nuevo en la reserva de aminoácidos intratiroideos, y se pueden reutilizar para la síntesis de proteínas (v. fig. 41-5, *flechas blancas*). Sólo una pequeña cantidad de tiroglobulina intacta sale de la célula folicular en condiciones normales.

TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La T_3 y la T_4 circulan en la sangre casi de forma exclusiva ligadas a proteínas. Habitualmente, sólo el 0,03% de la T_4 plasmática total y el 0,3% de la T_3 plasmática total se encuentran libres (tabla 41-1). La T_3 libre muestra actividad biológica y media los efectos de la hormona tiroidea sobre los tejidos periféricos, además de realizar una acción de retroalimentación negativa sobre la hipófisis y el hipotálamo (v. más adelante). La principal proteína trans-

http://booksmedicos.org

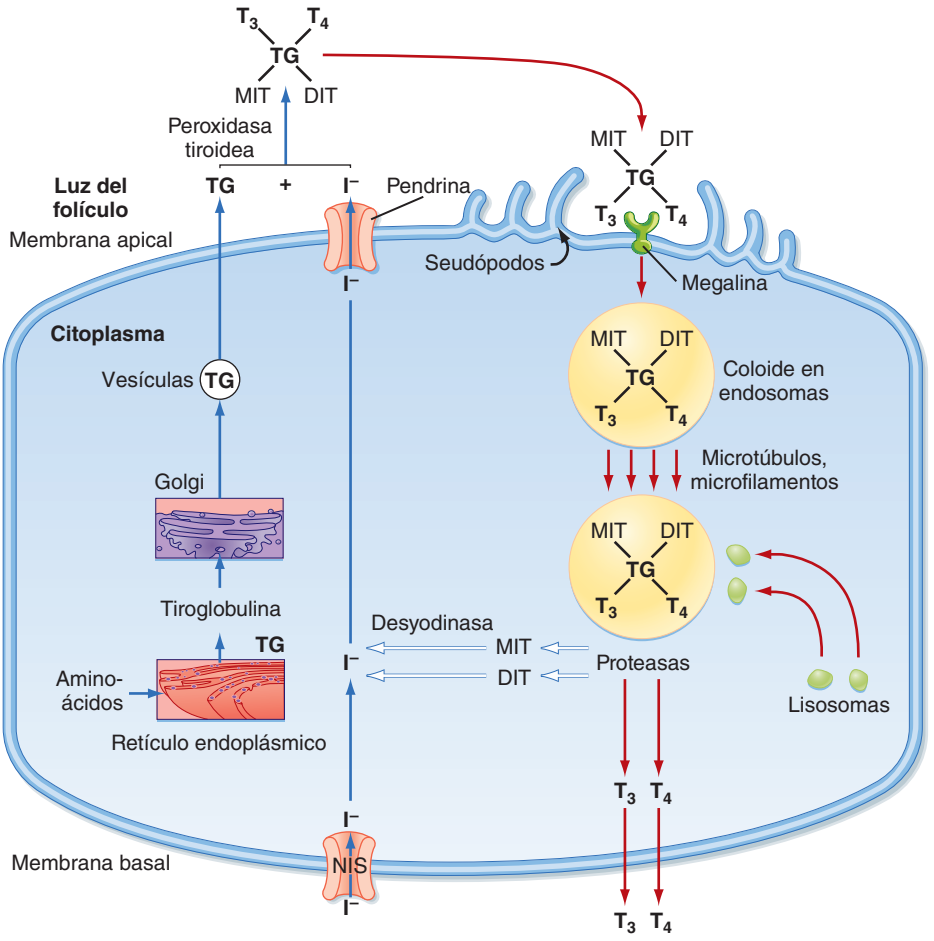


Figura 41-5. Síntesis (*flechas azules*) y secreción (*flechas rojas*) de las hormonas tiroideas por las células epiteliales del tiroides. Las flechas blancas indican las vías implicadas en la conservación del yodo y los aminoácidos.

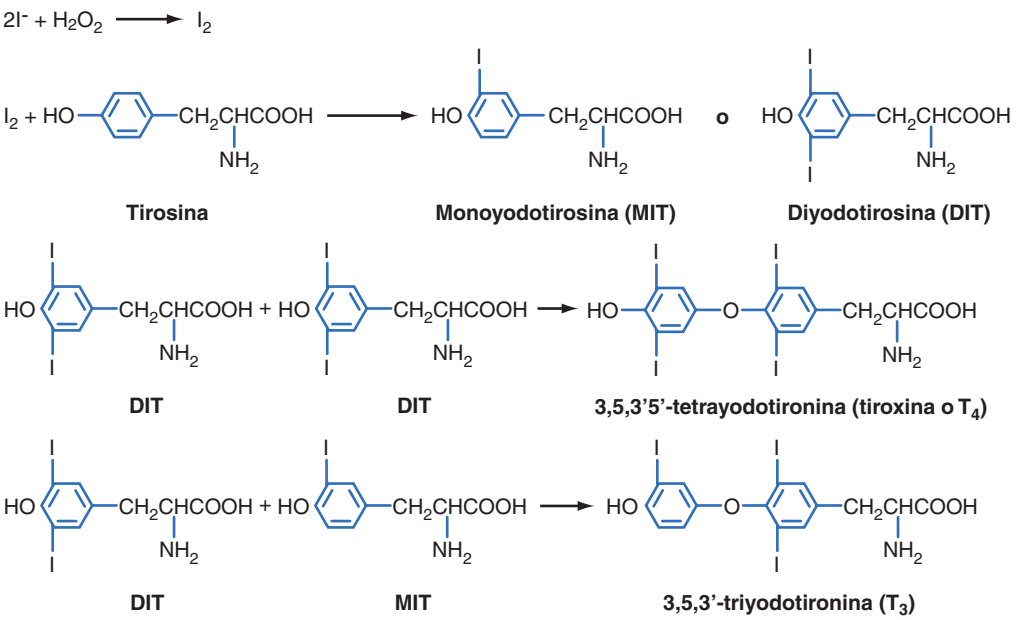
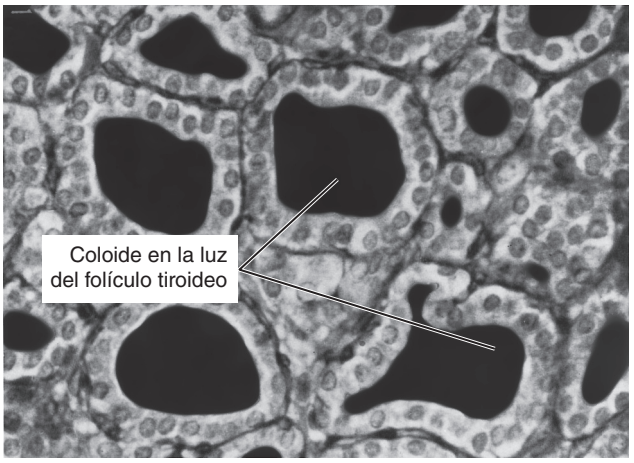
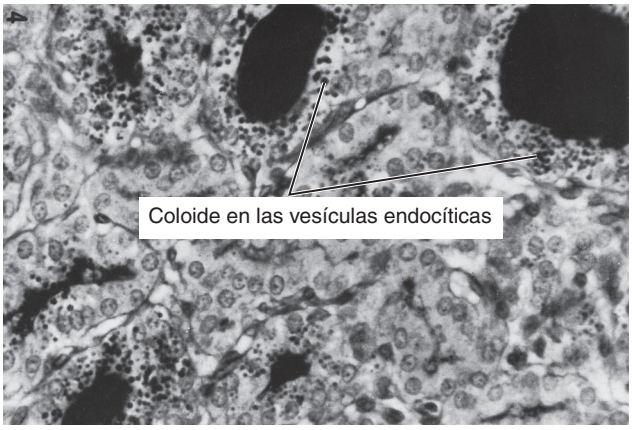


Figura 41-6. Reacciones implicadas en la generación de yoduro, MIT, DIT, T_3 y T_4.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



A



B

● **Figura 41-7.** Justo antes (**A**) y minutos después (**B**) de la rápida inducción de la endocitosis de tiroglobulina por TSH. (Tomado de Wollman SH y cols: J Cell Biol 21:191,1964.)

● **Tabla 41-1.**
Recambio promedio de las hormonas tiroideas

	T_4	T_3	rT_3
Producción diaria (μg)	90	35	35
Del tiroides (%)	100	25	5
De T_4 (%)	—	75	95
Reserva extracelular (μg)	850	40	40
Concentración plasmática			
Total (μg/dl)	8,0	0,12	0,04
Libre (ng/dl)	2,0	0,28	0,20
Semivida (días)	7	1	0,8
Eliminación metabólica (l/día)	1	26	77
Recambio fraccional diario (%)	10	75	90

portadora es la **globulina transportadora de tiroxina (TBG)**. La TBG se sintetiza en el hígado y se liga a una molécula de T_3 o de T_4.

Aproximadamente el 70% de T_3 y T_4 circulantes se unen a TBG; el 10-15% se ligan a otra proteína transportadora de tiroglobulina específica, la **transtirenina (TTR)**. La **albúmina** se une al 15-20%, y el 3% se liga a las lipoproteínas. En condiciones normales, sólo las alteraciones de la concentración de TBG alteran de forma significativa las concentraciones de T_3 y T_4 plasmáticas totales. Se han atribuido dos importantes funciones biológicas a la TBG. La primera es mantener un reservorio circulante importante de T_4, que permite amortiguar los cambios agudos en la función de la glándula tiroidea. En segundo lugar, la unión de T_3 y T_4 plasmáticas a las proteínas impide que estas moléculas hormonales relativamente pequeñas se pierdan en la orina, y esto ayuda a conservar el yoduro. La

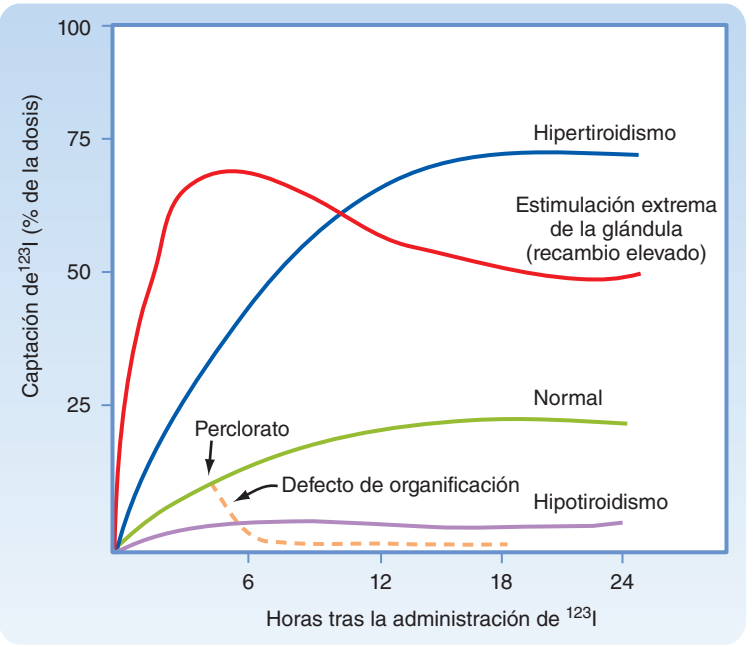
APLICACIÓN CLÍNICA

Dada su capacidad de **atrapar** e incorporar el yodo a la tiroglobulina (proceso denominado **organificación**), la actividad del tiroides puede valorarse mediante la **captación de yodo radiactivo (RAIU)**. En esta prueba se administra una dosis de ^{123}I y se mide la RAIU colocando un detector gamma en el cuello a las 4-6 horas y a las 24 horas. En Estados Unidos, país en el que la dieta es relativamente rica en yodo, la RAIU es del 15% a las 6 horas y del 25% a las 24 horas (fig. 41-8). Una RAIU anormalmente elevada (> 60%) a las 24 horas indica hipertiroidismo, mientras que una RAIU anormalmente reducida (< 5%) en este período indica hipotiroidismo. En los individuos con una estimulación crónica extrema del tiroides (tirotoxicosis asociada con la enfermedad de Graves), el yodo se atrapa, organifica y libera en forma de hormona con mucha rapidez. En estos casos de recambio acelerado, la RAIU a las 6 horas será muy elevada, pero a las 24 horas será menor (v. fig. 41-8). Una serie de aniones, como el tiocianato (CNS^-), el perclorato ($HCLO_4^-$) y el pertecnetato (TcO_4^-), son inhibidores competitivos o no competitivos del transporte de yodo a través del NIS. Si el yodo no se puede incorporar con rapidez en la tirosina (**defecto de organificación**) tras su captación por la célula, la administración de uno de estos aniones determinará una rápida liberación del yodo de la glándula, porque bloquea la captación de más yodo (v. fig. 41-8). Esta liberación se produce como consecuencia de un elevado gradiente de concentración entre el tiroides y el plasma.

Es posible visualizar el tiroides con un escáner recto o una gammacámara tras la administración de un marcador, que puede ser ^{123}I, ^{131}I o el análogo del yodo pertecnetato (^{99m}Tc). Las imágenes pueden mostrar el tamaño y la forma del tiroides (v. fig. 41-1, *C*) y también las heterogeneidades producidas por el tejido inactivo frente al activo dentro de la glándula. Estas zonas heterogéneas suelen deberse al desarrollo de **nódulos tiroideos**, que son regiones con folículos aumentados de tamaño con evidencia de cambios regresivos, que indican ciclos de estimulación e involución. Los **nódulos calientes concretos** (es decir, los que muestran una captación aumentada en la RAIU) no suelen ser cancerosos, pero pueden ocasionar una tirotoxicosis (hipertiroidismo; v. más adelante). Los **nódulos «fríos»** tienen un riesgo 10 veces superior de ser cancerosos que los calientes. Se deberían obtener muestras de estos nódulos para su estudio patológico mediante una **punción aspiración con aguja fina**.

El tiroides también se puede visualizar con **ecografía**, que es mejor en cuanto a resolución que la RAIU. La ecografía se emplea para orientar al médico en la punción aspiración con aguja fina de un nódulo. La máxima resolución del tiroides se consigue con la **resonancia magnética (RM)**.

http://booksmedicos.org



● **Figura 41-8.** Curvas de captación de yodotironina en la glándula tiroides en estado normal, en el hipotiroidismo, en el hipertiroidismo y en los cuadros de organificación defectuosa.

TTR, en concreto, es responsable de aportar hormonas al SNC.

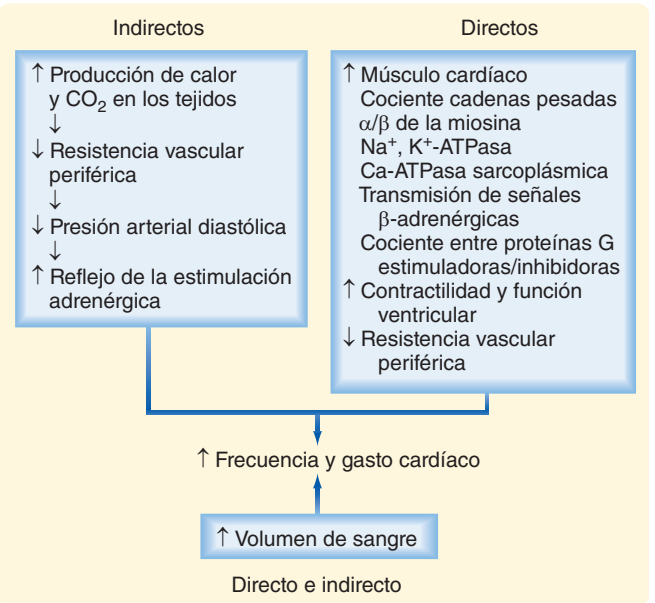
EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA HORMONA TIROIDEA

La hormona tiroidea actúa básicamente sobre todas las células y tejidos, y los trastornos de la función tiroidea constituyen una de las enfermedades endocrinas más frecuentes. La hormona tiroidea tiene muchas acciones directas, pero también actúa de forma más sutil para optimizar las acciones de varias hormonas y neurotransmisores más.

Efectos cardiovasculares

Las acciones clínicamente más importantes de la hormona tiroidea son las que afectan a la fisiología cardiovascular. La T_3 aumenta el gasto cardíaco, lo que asegura una llegada suficiente de oxígeno a los tejidos (fig. 41-9). Aumenta la frecuencia cardíaca en reposo y el volumen sistólico. La velocidad y la potencia de las contracciones miocárdicas también aumentan (efectos crono e inotrópico positivos, respectivamente) y se acorta el tiempo de relajación diastólica (efecto lusitrópico positivo). La presión arterial sistólica aumenta ligeramente, y la diastólica disminuye. El aumento conseguido de la presión diferencia refleja los efectos combinados del aumento del volumen sistólico y la reducción de las resistencias vasculares periféricas totales, por la dilatación de los vasos cutáneos, musculares y cardíacos. Estos efectos se deben, en parte, al aumento de la producción tisular de calor y CO_2 que induce la hormona tiroidea (v. más adelante). Además, la hormona tiroidea reduce la resistencia vascular al dilatar las arteriolas de resistencia de la circulación periférica. El volumen total de sangre aumenta por la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y el consiguiente aumento de la reabsorción de sodio a nivel tubular renal (v. capítulo 33).

Los efectos inotrópicos cardíacos de la T_3 son indirectos, mediante el aumento de la respuesta a las catecolaminas (v. capítulo 42), y directos (v. fig. 41-9). La captación de calcio a nivel del miocardio aumenta, lo cual incrementa la fuerza de contracción. La hormona tiroidea inhibe la expresión del sistema de **transporte inverso Na$^+$-Ca^{++}**, de forma que aumenta la [Ca^{++}] dentro del miocardiocito. La T_3 aumenta la velocidad y potencia de la contracción miocárdica; además, aumenta los **canales del Ca^{++} de tipo rianodina** del retículo sarcoplásmico, lo que induce la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico durante la sístole. La **ATPasa de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico (SERCA)** también aumenta por la acción de la T_3 y, en consecuencia, se produce un secuestro de calcio durante la diástole y se acorta el tiempo de relajación.



● **Figura 41-9.** Mecanismos mediante los cuales la hormona tiroidea aumenta el gasto cardíaco. Los mecanismos indirectos posiblemente tengan más importancia cuantitativa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

APLICACIÓN CLÍNICA

Las hormonas tiroideas deben estar dentro de unas concentraciones normales para mantener un rendimiento cardíaco óptimo. Una deficiencia de la hormona tiroidea reduce el volumen sistólico, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el gasto cardíaco y la eficiencia de la función cardíaca. Este último defecto se demuestra porque el índice de trabajo sistólico [(volumen sistólico/masa ventricular izquierda) × presión sistólica máxima] se reduce incluso más que el metabolismo oxidativo del miocardio. El aumento de la resistencia vascular sistémica puede contribuir a la debilidad cardíaca. Por el contrario, el exceso de hormona tiroidea puede aumentar el gasto cardíaco e incrementar la expresión de las proteínas desacopladoras UCP-2 y UCP-3 en el músculo cardíaco; estas proteínas se encargan de desacoplar la producción de ATP de la utilización de oxígeno durante la oxidación β de los ácidos grasos libres. Esto puede ser origen de una insuficiencia cardíaca de alto gasto. Cuando se produce **hipertiroidismo** en los individuos de mayor edad, los efectos cardíacos de la hormona tiroidea pueden incluir una arritmia auricular rápida, flúter y fibrilación auriculares (v. capítulo 15).

Efectos sobre el metabolismo basal

Las hormonas tiroideas aumentan el **consumo basal de oxígeno** y la **producción de calor** (es decir, el **metabolismo basal**). Como se ha comentado anteriormente, las hormonas tiroideas aumentan la expresión de las **proteínas de desacoplamiento** mitocondriales (UCP). Esta acción se demuestra en todos los tejidos, salvo en el encéfalo, las gónadas y el bazo. La captación y la oxidación de la glucosa y los ácidos grasos aumentan de forma global, igual que el reciclado de lactato-glucosa y de los ácidos grasos-triglicéridos. La hormona tiroidea no aumenta la utilización de oxígeno inducida por la dieta, y puede no modificar la eficiencia del consumo de energía durante el ejercicio.

La **termogénesis** también debe aumentar de forma simultánea cuando se consume oxígeno. Por tanto, los cambios de la temperatura corporal son paralelos a las fluctuaciones de la disponibilidad de hormona tiroidea. Sin embargo, el posible incremento de la temperatura corporal se modera mediante un aumento compensador de la pérdida de calor gracias al aumento correspondiente y mediado por las hormonas tiroideas del **flujo sanguíneo**, la **sudoración** y la **ventilación.** El hipertiroidismo se asocia con intolerancia al calor, mientras que el hipotiroidismo lo hace con la intolerancia al frío.

El aumento del consumo de oxígeno depende del aumento del aporte de sustratos para la oxidación. La T_3 aumenta la absorción de glucosa en el tubo digestivo, y también el recambio de glucosa (captación, oxidación y síntesis de glucosa). En el tejido adiposo, la hormona tiroidea induce las enzimas para la síntesis de ácidos grasos, acetil CoA carboxilasa y ácido graso sintasa, y fomenta la lipólisis mediante el aumento del número de receptores β-adrenérgicos (v. más adelante). La hormona tiroidea también fomenta la eliminación de los quilomicrones. Por tanto, aumenta el recambio de lípidos (se liberan AGL del tejido adiposo y se oxidan).

También se produce un incremento del **recambio de las proteínas** (liberación de aminoácidos musculares, degradación de las proteínas y, en menor medida, síntesis de proteínas y formación de urea). La T_3 potencia los efectos estimuladores correspondientes de la adrenalina, la noradrenalina, el glucagón, el cortisol y la hormona del crecimiento sobre la gluconeogénesis, lipólisis, cetogénesis y proteólisis del depósito lábil de proteínas. El efecto metabólico global de la hormona tiroidea se ha descrito como una aceleración de la respuesta ante el ayuno. Además, la hormona tiroidea estimula la síntesis de colesterol, aunque todavía estimula más su oxidación y la secreción biliar. El efecto neto es una reducción de las concentraciones plasmáticas y las reservas corporales de colesterol total y ligado a las lipoproteínas de baja densidad.

La eliminación metabólica de las hormonas esteroideas suprarrenales y gonadales de algunas vitaminas del grupo B y de algunos fármacos administrados también aumenta gracias a la hormona tiroidea.

Efectos respiratorios

La hormona tiroidea estimula la utilización del oxígeno y también su aporte. En consecuencia, la T_3 aumenta la **frecuencia respiratoria en reposo**, la **ventilación minuto** y la **respuesta ventilatoria** frente a la hipercapnia y la hipoxia. Estas acciones mantienen una P_{O_2} arterial normal cuando aumenta el consumo de oxígeno, y una P_{CO_2} normal cuando aumenta la producción de CO_2. Además, el hematocrito aumenta ligeramente, y también induce la capacidad de transporte de oxígeno. Este aumento de la masa de eritrocitos se debe a la estimulación de **la producción renal de eritropoyetina**.

Efectos sobre el músculo esquelético

La función normal del músculo esquelético también requiere cantidades óptimas de hormona tiroidea. Estos requisitos pueden guardar relación con la regulación de la producción y el almacenamiento de energía. El exceso de T_3 y T_4 aumenta la glucólisis y la glucogenólisis, al tiempo que reduce el glucógeno y la creatina fosfato. La incapacidad del músculo para captar y fosforilar la creatina provoca un aumento en la excreción urinaria de esta molécula.

Efectos sobre el sistema nervioso autónomo y la acción de las catecolaminas

Existe un sinergismo entre las catecolaminas y las hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas realizan una acción sinérgica con las catecolaminas para aumentar el metabolismo, la producción de calor, la frecuencia cardíaca, la actividad motora y la excitación del sistema nervioso central. La T_3 puede potenciar la actividad del sistema nervioso simpático aumentando el número de receptores β-adrenérgicos en el músculo cardíaco y la generación de segundos mensajeros intracelulares, como AMPc.

Efectos sobre el crecimiento y la maduración

Otro efecto fundamental de las hormonas tiroideas es inducir el crecimiento y la maduración. Una pequeña, pero crucial, cantidad de hormona tiroidea atraviesa la placenta, y el eje tiroideo fetal empieza a ser funcionante a mediados del embarazo. La hormona tiroidea tiene una importancia extrema en el desarrollo neurológico normal y la formación adecuada de hueso en el feto. En los lactantes, la insuficiencia de hormona tiroidea produce el cretinismo, que se caracteriza por un retraso mental irreversible con talla baja (v. más adelante).

http://booksmedicos.org

Efectos sobre el hueso, los tejidos duros y la dermis

La hormona tiroidea estimula la osificación endocondral, el crecimiento lineal del hueso y la maduración de los centros epifisarios del hueso. La T_3 induce la maduración y actividad de los condrocitos en la lámina de crecimiento cartilaginosa, en parte mediante un aumento de la producción y acción de los factores de crecimiento locales. Aunque no se necesita hormona tiroidea para el crecimiento lineal hasta después del nacimiento, es fundamental para que los centros de crecimiento maduren bien en los huesos del feto en desarrollo. La T_3 también estimula la remodelación ósea en los adultos.

La progresión del desarrollo y la erupción de los dientes dependen de la hormona tiroidea, igual que el ciclo de crecimiento y la maduración normal de la epidermis, sus folículos pilosos y las uñas. Los procesos de degradación normales de estos tejidos estructurales y tegumentarios también se estimulan por las hormonas tiroideas. Por tanto, un exceso o deficiencia de la hormona tiroidea pueden causar la pérdida del cabello y alteraciones en la formación de las uñas.

Las hormonas tiroideas alteran la estructura del tejido subcutáneo mediante la inhibición de la síntesis y el aumento de la degradación de los mucopolisacáridos (glucosaminglucanos) y la fibronectina en el tejido conjuntivo extracelular.

Efectos sobre el sistema nervioso

La hormona tiroidea regula el momento y la velocidad de desarrollo del SNC. La deficiencia de hormona tiroidea intrauterina o durante la primera infancia reduce el crecimiento de la corteza cerebral y cerebelosa, la proliferación de los axones y la ramificación de las dendritas, la sinaptogénesis, la mielinización y la emigración celular. Se producen lesiones cerebrales irreversibles cuando no se reconoce una deficiencia de hormonas tiroideas y se trata de forma rápida al nacer. Los defectos estructurales que se han descrito se producen en paralelo con las alteraciones bioquímicas. La reducción de las concentraciones de hormona tiroidea reduce el tamaño celular, el contenido de ARN y proteínas, las proteínas asociadas a los microtúbulos y la tubulina, el contenido de proteínas y lípidos de la mielina, la producción local de los factores de crecimiento fundamentales y la velocidad de la síntesis de proteínas.

La hormona tiroidea también aumenta la alerta, la vigilia, la respuesta a diversos estímulos, la capacidad auditiva, la sensación de hambre, la memoria y la capacidad de aprendizaje. Además, el tono emocional normal depende de la disponibilidad adecuada de hormona tiroidea. La velocidad y la amplitud de los reflejos nerviosos periféricos aumentan por las hormonas tiroideas, igual que la motilidad del tubo digestivo.

Efectos sobre los órganos reproductores y las glándulas endocrinas

Tanto en las mujeres como en los hombres, la hormona tiroidea influye de forma importante en la regulación de la función reproductora, con un papel permisivo. El ciclo ovárico normal de desarrollo folicular, maduración y ovulación, el proceso homólogo a nivel testicular de la espermatogénesis, y el mantenimiento de la salud durante el embarazo se alteran cuando las concentraciones de hormonas tiroideas se distancian de forma significativa de la normalidad. En parte, estos efectos negativos se pueden

APLICACIÓN CLÍNICA

El término **hipotiroidismo** indica una producción insuficiente de hormonas tiroideas, y puede ser primario, secundario o terciario (v. capítulo 40). En el hipotiroidismo primario, las concentraciones de T_4 y T_3 están anormalmente bajas y la TSH está elevada (v. más adelante). En el hipotiroidismo secundario y terciario, están reducidas las hormonas tiroideas y la TSH. La respuesta de las concentraciones de TSH a TRH sintética puede emplearse para distinguir entre la enfermedad de origen hipofisario e hipotalámico.

El hipotiroidismo del feto o en la primera infancia produce **cretinismo**. Los individuos afectados muestran un retraso mental grave, talla baja con desarrollo esquelético incompleto, características faciales toscas y una lengua protruyente. La causa más frecuente de hipotiroidismo en los niños es la deficiencia de yodo. El yodo no abunda mucho en el terreno, y la deficiencia de yodo es una causa importante de hipotiroidismo en determinadas regiones montañosas de América del Sur, África y Asia. Esta forma trágica de **cretinismo endémico** se puede prevenir con facilidad mediante programas de salud pública que añadan yodo a la sal de mesa o que administren inyecciones anuales de una forma de yodo inyectable de absorción lenta. Las **malformaciones congénitas** son una causa menos frecuente de hipotiroidismo neonatal/infantil. En la mayoría de los casos, la glándula tiroides no se desarrolla (**disgenesia de la glándula tiroides**). Otras causas menos frecuentes de hipotiroidismo infantil son las mutaciones en los genes implicados en la producción de hormona tiroidea (es decir, genes para NIS, TPO, tiroglobulina y pendrina) y los anticuerpos que bloquean el receptor de la TSH. La gravedad de las lesiones neurológicas y esqueléticas depende del momento del diagnóstico y del tratamiento de sustitución con hormona tiroidea (T_4), de forma que un tratamiento precoz consigue un CI normal, con deficiencias neurológicas sutiles. Los bebés hipotiroideos suelen parecer normales al nacer debido a las hormonas tiroideas de la madre. Sin embargo, en las zonas con deficiencia endémica de yodo, incluso la madre puede estar algo hipotiroidea, de forma que no cubre el defecto fetal. Otra posibilidad es que el hipotiroidismo materno sea causa de retraso mental leve en un feto eutiroideo. La **detección selectiva neonatal** (concentraciones de T_4 o TSH) ha tenido un importante papel en la prevención del cretinismo grave. Si el hipotiroidismo presente al nacimiento no se trata durante sólo 2-4 semanas, el SNC no madurará con normalidad durante el primer año de vida. Esto puede determinar un retraso en los hitos del desarrollo, como sentarse, permanecer de pie o caminar, y un retraso mental irreversible grave.

El hipotiroidismo en los adultos sin deficiencia de yodo suele deberse a una atrofia idiopática de la glándula, que se considera que viene precedida por una reacción inflamatoria autoinmunitaria. En esta forma de **tiroiditis linfocitaria** (**enfermedad de Hashimoto**) los anticuerpos que se producen pueden bloquear la síntesis de hormonas o el crecimiento de la glándula, o pueden tener propiedades citotóxicas. Otras causas de hipotiroidismo incluyen las yatrogénicas (lesiones por radioterapia o quimioterapia, resección quirúrgica en el tratamiento del hipertiroidismo), el bocio nodular y las enfermedades hipofisarias o hipotalámicas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA *(cont.)*

El cuadro clínico exacto del hipotiroidismo en los adultos es justamente el contrario, en muchos aspectos, del que se observa en el hipertiroidismo. La reducción del metabolismo basal ocasiona aumento de peso, sin aumento apreciable de la ingesta calórica. La reducción de la termogénesis reduce la temperatura corporal y se desarrolla una intolerancia al frío, menos sudoración y una piel seca. La actividad adrenérgica se reduce, y puede aparecer una bradicardia. Se retrasan los movimientos, el habla y el pensamiento, y los pacientes aparecen obnubilados, somnolientos y con un descenso de los párpados superiores (ptosis). La acumulación de mucopolisacáridos (matriz extracelular) en los tejidos también determina la acumulación de líquido. El **mixedema** sin fóvea produce unas características de persona «fofa»: hipertrofia de la lengua, ronquera, rigidez articular, derrames en los espacios pleural, pericárdico y peritoneal, y presión sobre los pares craneales y los nervios periféricos, que quedan atrapados en el exceso de sustancia fundamental, con la consiguiente disfunción tiroidea. Otros signos son el estreñimiento, la caída del cabello, las disfunciones menstruales y la anemia. En los adultos que no tienen hormona tiroidea, la tomografía por emisión de positrones (PET) muestra una reducción generalizada del flujo de sangre cerebral y el metabolismo de la glucosa. Esta alteración puede explicar el retraso psicomotor y la reducción del afecto en los hipotiroideos.

El tratamiento de reposición con T_4 permite la curación de los adultos. No se necesita T_3 porque se genera a nivel intracelular a partir del T_4 administrado. Además, si se administrara T_3, aumentaría su concentración en plasma hasta niveles no fisiológicos.

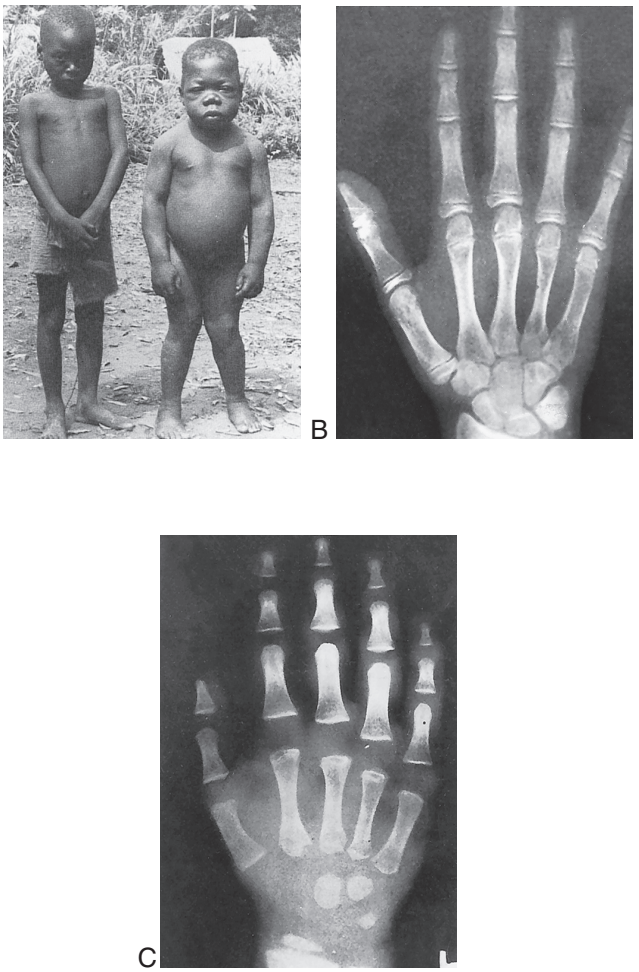
deber a alteraciones en el metabolismo o disponibilidad de las hormonas esteroideas. Por ejemplo, la hormona tiroidea estimula la síntesis hepática y la liberación de la globulina transportadora de los esteroides sexuales.

La hormona tiroidea también influye de forma significativa en otras regiones del sistema endocrino. La producción hipofisaria de hormona del crecimiento aumenta por la hormona tiroidea, mientras que disminuye la producción de prolactina. La secreción de cortisol en la corteza suprarrenal (v. capítulo 42) y la eliminación metabólica de esta hormona se estimulan, pero las concentraciones de cortisol plasmático libres se mantienen normales. El cociente entre los estrógenos y los andrógenos (v. capítulo 43) aumenta en los hombres (en el hipertiroidismo pueden mostrar hipertrofia mamaria). La disminución de la producción de hormona paratiroidea y 1,25-$(OH)_2$ vitamina D son consecuencias compensadoras de la acción de la hormona tiroidea sobre la reabsorción del hueso (v. capítulo 39).

La hormona tiroidea también aumenta el tamaño renal, el flujo plasmático renal, el filtrado glomerular y la velocidad de transporte de una serie de sustancias.

Mecanismo de acción de la hormona tiroidea

La T_3 y T_4 libres penetran en las células mediante un proceso mediado por transportador y que consume energía. El transporte de T_4 limita la velocidad de producción intracelular de T_3. Dentro de la célula, la mayor parte de T_4 se convierte en T_3 (o en rT_3), cuando no toda. Muchas de



● **Figura 41-10.** **A**, Un niño normal de 6 años (*izquierda*) y un niño de 17 años con hipotiroidismo congénito (*derecha*) del mismo pueblo de una zona con cretinismo endémico. Obsérvese la talla baja, la obesidad, las piernas malformadas y la expresión anodina del niño hipotiroideo con retraso mental. Otras características incluyen abdomen prominente, nariz aplanada y ensanchada, mandíbula hipoplásica, piel seca y descamada, pubertad retrasada y debilidad muscular. (De Delange FM. En: Braverman LE, Utiger RD [dirs.]: Werner and Ingbar's The Thyroid, 7.ª ed., Filadelfia, Lippincott-Raven, 1996.) Radiografías de la mano de un niño de 13 años normal (**B**) y de otro de la misma edad con hipotiroidismo (**C**). Obsérvese que el niño con hipotiroidismo muestra un marcado retraso en el desarrollo de los huesos cortos de las manos, en los centros de crecimiento en los dos extremos de los dedos y en la placa de crecimiento del extremo distal del radio. (**B**, De Tanner JM y cols: Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method), Nueva York, Academic Press, 1975; **C**, De Andersen HJ. En: Gardner LI [dirs]: Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescence, Filadelfia, Saunders, 1975.)

las acciones de T_3, pero no todas, se median a través de su unión con uno de los miembros de la **familia de receptores de las hormonas tiroideas (RT)** (fig. 41-10, *A*). La familia de RT pertenece a la superfamilia de receptores hormonales nucleares para los factores de transcripción (v. también capítulos 3 y 39).

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

El factor regulador más importante de la función tiroidea y el crecimiento es el **eje hormona liberadora de hor-**

http://booksmedicos.org

A NIVEL CELULAR

En los seres humanos existen dos genes para los RT, **THRA** y **THRB**, que se localizan respectivamente en los cromosomas 17 y 3, y que codifican los receptores de hormonas tiroideas nucleares clásicos. El THRA codifica el receptor **TR_{α}**, que se puede separar y pegar de forma alternativa para dar lugar a dos isoformas principales. El **$TR_{\alpha\text{-}1}$** es un verdadero RT, mientras que la otra isoforma no se liga a T_3. El THRB codifica **$TR_{\beta\text{-}1}$** y **$TR_{\beta\text{-}2}$**, ambos receptores con alta afinidad por T_3. La distribución tisular de $TR_{\alpha\text{-}1}$ y $TR_{\beta\text{-}1}$ es amplia. $TR_{\alpha\text{-}1}$ se expresa de forma especial en el tejido muscular cardíaco y esquelético, y este $TR_{\alpha\text{-}1}$ es el principal responsable de traducir la función de la hormona tiroidea en el corazón. Por el contrario, $TR_{\beta\text{-}1}$ se expresa más a nivel del encéfalo, el hígado y el riñón. La expresión de $TR_{\beta\text{-}2}$ se limita a la hipófisis y regiones fundamentales del hipotálamo, además de la cóclea y la retina. El $TR_{\beta\text{-}2}$ ligado a T_3 es responsable de inhibir la expresión del gen de prepro-TRH en las neuronas paraventriculares del hipotálamo y del gen de la subunidad β de la TSH en las células tirotropas hipofisarias. Por tanto, los efectos de retroalimentación negativa de la hormona tiroidea sobre la secreción de TRH y TSH se deben principalmente a $TR_{\beta\text{-}2}$. La T_3 también regula a la baja la expresión del gen de $TR_{\beta\text{-}2}$ en la hipófisis.

La forma sin ligando del dímero TR-RXR interacciona con varias proteínas corepresoras, incluidas **NCoR, SMRT** y **Alien**. Cuando se produce la unión de la hormona se liberan los corepresores y se reclutan coactivadores al complejo receptor-hormona. Las dos principales proteínas coactivadoras son la **familia SRC** (SRC-1, SRC-2 y SRC-3) y el **complejo DRIP-TRAP.**

Comprender los subtipos de RT y su expresión tisular no sólo tiene interés académico, pues cada vez se han encontrado más genes mutantes inactivadores como causa de síndromes clínicos que cursan con **resistencia frente a la hormona tiroidea (síndrome RHT)**. Las mutaciones más frecuentes se producen en el subtipo $TR_{\beta\text{-}2}$. En estos pacientes, se produce una retroalimentación negativa incompleta por el tiroides a nivel hipotálamo-hipofisario. Por tanto, las concentraciones de T_4 están elevadas, pero la TSH no se suprime. Cuando la resistencia se produce exclusivamente a nivel hipotalamohipofisario, el paciente puede mostrar signos de hipertiroidismo por los efectos excesivos de las elevadas concentraciones de hormonas tiroideas sobre los tejidos periféricos, especialmente el corazón, mediados por $TR_{\alpha\text{-}1}$. Estos individuos desarrollan signos clínicos como bocio, talla baja, peso bajo, taquicardia, hipoacusia, visión monocromática y reducción del CI.

mona tiroidea-hormona estimuladora del tiroides (v. capítulo 40; fig. 40-13). La TSH estimula todos los aspectos de la función tiroidea. La TSH tiene una acción inmediata, intermedia y a largo plazo sobre el epitelio tiroideo. Las acciones inmediatas de la TSH incluyen inducción de la extensión de seudópodos, endocitosis del coloide y formación de gotículas de coloide dentro del citoplasma, que se corresponden con vesículas de endocitosis que contienen tiroglobulina (v. fig. 41-7). Poco después, se produce un aumento de la captación de yoduro y de la actividad de TPO. La TSH estimula también la entrada de glucosa a la vía de derivación de la hexosa monofosfato, que genera el NADPH necesario para la reacción de la peroxidasa. Además, la TSH estimula la proteólisis de la tiroglobulina y la liberación de T_3 y T_4 de la glándula. Los efectos intermedios de TSH sobre el tiroides se producen tras un retraso de horas o días, e incluyen síntesis de proteínas y expresión de numerosos genes, incluidos los que codifican NIS, tiroglobulina, TPO y megalina. La estimulación mantenida por la TSH provoca los efectos a largo plazo de hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares. Los capilares proliferan, y aumenta el flujo de sangre al tiroides. Estas acciones, que son la base de los efectos inductores del crecimiento de la TSH en la glándula, se ven apoyadas por la producción local de factores del crecimiento. Un tiroides muy aumentado de tamaño se denomina bocio (fig. 41-11), y una variante del bocio se debe a la falta de yodo en la dieta en cantidad adecuada, lo que determina una reducción de la concentración de hormonas tiroideas y elevación de la TSH.

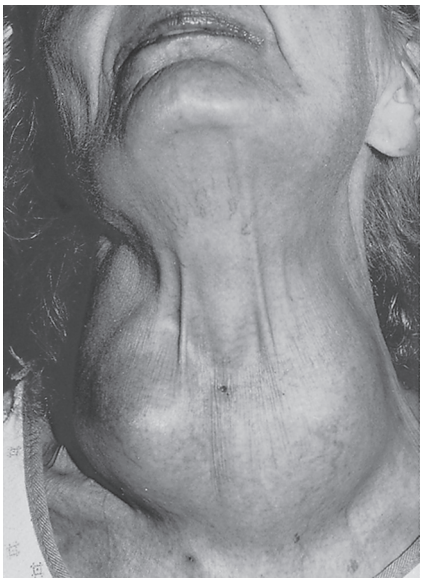


Figura 41-11. El tiroides se localiza en la parte anterior del cuello, donde se visualiza con facilidad y se palpa cuando está aumentado de tamaño (bocio).

La regulación de la secreción de hormona tiroidea por la TSH se encuentra sometida a un control exquisito de retroalimentación negativa (v. capítulo 40). Las hormonas tiroideas circulantes actúan sobre la hipófisis para reducir la secreción de TSH, principalmente mediante la represión de la expresión del gen de la subunidad β de TSH. La hipófisis expresa la desyodinasa de alta afinidad de tipo 2. Por tanto, unos cambios pequeños en la T_4 libre en la sangre determinan cambios importantes de la T_3 intracelular en las células tirotropas hipofisarias. Dado que las variaciones diurnas de la secreción de TSH son pequeñas, la secreción de hormonas tiroideas y su concentración plasmática se mantienen relativamente constantes. Sólo se producen pequeños incrementos nocturnos de la secreción de TSH y liberación de T_4. Las hormonas tiroideas también realizan una retroalimentación negativa sobre las neuronas secretoras de la hormona liberadora de hormona tiroidea (TRH). En estas neuronas, la T_3 inhibe la expresión del gen de la prepro-TRH. Otro regulador impor-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **enfermedad de Graves** es la forma más frecuente de **hipertiroidismo**. Se produce sobre todo entre los 20 y 50 años de edad, y es 10 veces más frecuente en las mujeres. La enfermedad de Graves es un proceso autoinmunitario, en el cual se producen autoanticuerpos frente al receptor de TSH. La naturaleza de los autoanticuerpos específicos depende del epitopo contra el cual se dirigen. El tipo más importante se denomina **inmunoglobulina estimuladora del tiroides (TSI)**. El hipertiroidismo suele asociarse con un bocio difuso como consecuencia de la hipertrofia e hiperplasia glandulares. Las células epiteliales foliculares se vuelven cilíndricas, altas, y el coloide muestra una imagen periférica en sacabocados que indica un recambio rápido.

La principal situación clínica en la enfermedad de Graves es la **tirotoxicosis**, que es una situación derivada del exceso de hormona tiroidea en los tejidos y en la sangre. El paciente con tirotoxicosis presenta uno de los cuadros más sorprendentes en medicina clínica. El gran incremento del metabolismo se asocia con una combinación muy característica de pérdida de peso a pesar de un aumento de la ingesta. La mayor producción de calor condiciona que el paciente esté incómodo en ambientes cálidos, sude en exceso y tenga que consumir más agua. El aumento de la actividad adrenérgica determina una frecuencia cardíaca rápida, con hipercinesia, temblor, nerviosismo y ojos muy abiertos, de mirada fija. La debilidad se debe a la pérdida de masa muscular con alteración de la función muscular. Otros síntomas incluyen una situación emocional lábil, falta de aire durante el ejercicio y dificultad para tragar o respirar debida a la compresión del esófago o la tráquea por el tiroides aumentado de tamaño (bocio). El signo cardiovascular más frecuente es la taquicardia sinusal. Se produce un aumento del gasto cardíaco, con una presión diferencial ensanchada por el efecto inotrópico positivo, unido a una reducción de las resistencias vasculares. Un signo clínico importante en la enfermedad de Graves es el **exoftalmos** (protrusión anormal del globo ocular) y el **edema periorbitario** como consecuencia del reconocimiento por anticuerpos frente al receptor de TSH de un epitopo similar presente en las células orbitarias (posiblemente, en los fibroblastos). La enfermedad de Graves se diagnostica por el aumento de las concentraciones séricas de T_4 o T_3 total o libre (es decir, tirotoxicosis) y los signos clínicos de bocio difuso y la oftalmopatía. En la mayoría de los casos, la captación de yodo y pertecnetato por el tiroides es excesiva y difusa. Las concentraciones de TSH séricas son bajas, porque el hipotálamo y la hipófisis se inhiben por las concentraciones altas de T_4 y T_3. La determinación de la concentración de TSH y la medición de la TSI circulante permiten distinguir la enfermedad de Graves (un trastorno endocrino primario) de los infrecuentes adenomas de células tirotropas hipofisarias (un trastorno endocrino secundario). En este último proceso existen concentraciones altas de TSH, pero no se reconoce TSI.

El tratamiento de la enfermedad de Graves suele ser la extirpación de la glándula tiroides, seguida del tratamiento de reposición durante toda la vida con T_4. El tejido tiroideo se puede eliminar mediante radiación con ^{131}I o cirugía. La resección quirúrgica de la glándula puede inducir una liberación masiva de hormonas, aunque este problema es poco frecuente, lo que se traduce en una **tormenta tiroidea**, que produce la muerte en el 30% de los pacientes, sobre todo por insuficiencia cardíaca y arritmia. Una alternativa a la resección quirúrgica del tejido tiroideo es la administración de **fármacos antitiroideos** que inhiben la actividad de TPO.

tante de la función de la glándula tiroides es el propio yoduro, que tiene una acción bifásica. Cuando la ingesta de yoduro es baja, la velocidad de síntesis de la hormona tiroidea guarda una relación directa con la disponibilidad de este compuesto. Sin embargo, cuando la ingesta de yoduro supera los 2 mg/día, las concentraciones intraglandulares de yoduro alcanzan un nivel que suprime la actividad de la NADPH oxidasa y los genes NIS y TPO y, de este modo, también el mecanismo de síntesis de la hormona. Este fenómeno de autorregulación se conoce como **efecto Wolff-Chaikoff**. Cuando se produce el consiguiente descenso en las concentraciones de yoduro intratiroideo, los genes de NIS y TPO dejan de reprimirse, y la producción de hormona tiroidea se normaliza. En algunos casos poco frecuentes, la inhibición de la síntesis de hormona por el yoduro puede ser tan importante como para inducir una deficiencia de hormona tiroidea. La reducción temporal de la síntesis de hormona ante el exceso de yoduro se puede emplear también a nivel terapéutico en el hipertiroidismo.

Las hormonas tiroideas aumentan el consumo de oxígeno, el gasto de energía y la producción de calor. Por tanto, parece lógico pensar que la disponibilidad de hormona tiroidea activa se relaciona con cambios en la situación térmica y calórica del organismo. De hecho, la ingesta de un exceso de calorías en forma de hidratos de carbono aumenta la producción y concentración plasmática de T_3, además del metabolismo basal del individuo, mientras que un ayuno prolongado determina los descensos correspondientes en estos valores. Dado que la mayor parte de T_3 se origina a partir de la T_4 circulante (v. tabla 41-1), los mecanismos periféricos tienen importancia en estos cambios. Sin embargo, el ayuno también reduce de forma gradual las concentraciones de T_4 en las personas.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. La glándula tiroides se localiza en la superficie ventral del cuello, y consta de un lóbulo derecho y otro izquierdo, anterolaterales a la tráquea y conectados entre ellos por un istmo.
2. La glándula tiroides es la fuente de la tetrayodotironina (tiroxina, T_4) y la triyodotironina (T_3).
3. La unidad endocrina básica de la glándula es el folículo, que está constituido por una capa esférica única de células epiteliales alrededor de una luz central que contiene coloide u hormona almacenada.
4. El yoduro es captado por las células tiroideas mediante un sistema de cotransporte de sodio-yoduro en la membrana plasmática basolateral.
5. La T_3 y la T_4 se sintetizan a partir de la tirosina y yoduro, gracias al complejo enzimático peroxidasa

http://booksmedicos.org

tiroidea. La tirosina se incorpora en enlaces peptídicos dentro de la proteína tiroglobulina. Tras su yodación, se acoplan dos moléculas de yodotirosina para producir yodotironinas.

6. La secreción de T_3 y T_4 almacenadas requiere la recuperación de la tiroglobulina de la luz folicular mediante endocitosis. Para mantener la síntesis de hormona, el yoduro se recupera reciclando las moléculas de yodotirosina que se escapan del acoplamiento con la tiroglobulina.
7. Más del 99,5% de la T_3 y T_4 circulan unidas a las siguientes proteínas: globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG), transtiretina y albúmina. Sólo las fracciones de T_3 y T_4 libres tienen actividad biológica.
8. La T_4 funciona como una prohormona cuyo reparto se regula por tres tipos de desyodinasas. La monoyodación en el anillo externo permite el 75% de la producción diaria de T_3, que es la principal hormona activa. Como alternativa, la monodesyodación del anillo interno genera la T_3 inversa, que es inactiva a nivel biológico. El reparto de la T_4 entre T_3 y rT_3 permite regular la disponibilidad de hormona tiroidea activa.
9. La T_3 y en mucha menor medida la T_4 se ligan a distintos subtipos del receptor para las hormonas tiroideas (RT) que se relacionan con los elementos reguladores del tiroides (ERT) en las moléculas de ADN diana. En consecuencia, la inducción o represión de la expresión del gen aumenta o reduce un gran número de enzimas, además de las proteínas estructurales y funcionales.
10. La hormona tiroidea aumenta el metabolismo basal, y es uno de los principales reguladores del mismo. Otras acciones importantes de la hormona tiroidea son aumentar la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la ventilación, y reducir la resistencia periférica. El incremento correspondiente de la producción de calor hace que se genere más sudor. La movilización de sustratos y la eliminación de los productos metabólicos también aumentan.
11. Otros efectos de la hormona tiroidea sobre el SNC y el esqueleto son fundamentales para el crecimiento y desarrollo normales. Cuando no se dispone de hormona, el desarrollo cerebral se retrasa, y aparece el cretinismo. La talla se acorta y los huesos no maduran. En los adultos, la hormona tiroidea aumenta la velocidad de reabsorción del hueso y la degradación de la piel y el cabello.
12. La tirotropina (TSH) actúa sobre la glándula tiroides a través de su correspondiente receptor en la membrana plasmática y del AMPc para estimular todos los pasos de la producción de T_3 y T_4. Estos pasos incluyen captación de yoduro, yodación y acoplamiento y separación de la tiroglobulina. La TSH también estimula la oxidación de la glucosa, la síntesis de proteínas y el crecimiento de las células epiteliales.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

La glándula suprarrenal

En los adultos, las glándulas suprarrenales se originan como estructuras endocrinas bastante complejas que producen dos clases distintas de hormonas desde un punto de vista estructural: esteroides y catecolaminas. La hormona **adrenalina**, del grupo de las catecolaminas, actúa como una respuesta rápida ante situaciones de estrés, como la hipoglucemia y el ejercicio, regulando múltiples parámetros fisiológicos, incluido el metabolismo energético y el gasto cardíaco. El estrés es un secretagogo fundamental de la hormona esteroidea de acción prolongada **cortisol**, que regula la utilización de la glucosa, la homeostasia inflamatoria e inmunitaria y otros muchos procesos. Además, las glándulas suprarrenales regulan la homeostasia de la sal y el volumen, gracias a la hormona esteroidea **aldosterona**. Por último, la glándula suprarrenal secreta grandes cantidades del precursor de andrógenos **deshidroepiandrosterona (DHEAS)**, que desempeña un papel fundamental en la síntesis de estrógenos fetoplacentarios, y es un sustrato para la síntesis de andrógenos periféricos en la mujer.

ANATOMÍA

Las **glándulas adrenales** son estructuras bilaterales localizadas inmediatamente por encima de los riñones (*ad*, cerca de; *renal,* riñones) (fig. 42-1). En los seres humanos se denominan también **glándulas suprarrenales** porque se encuentran situadas sobre el polo superior de cada riñón. Las glándulas suprarrenales se parecen a la hipófisis, porque están constituidas por tejido neuronal y epitelial (o seudoepitelial). La porción externa de la glándula suprarrenal, denominada **corteza suprarrenal** (fig. 42-2), se desarrolla a partir de células mesodérmicas localizadas en la vecindad del polo superior del riñón en desarrollo. Estas células forman cordones de células endocrinas epiteliales. Las células de la corteza se convierten en las células esteroidogénicas (v. capítulo 37). En los adultos, la corteza suprarrenal tiene tres zonas: la **zona glomerular, la zona fascicular** y la **zona reticular**, que producen mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos suprarrenales, respectivamente (fig. 42-2, *B*).

Poco después de la formación de la corteza, unas células derivadas de la cresta neural y asociadas a los ganglios simpáticos, conocidas como **células cromafines**, emigran a la corteza y quedan encapsuladas por las células corticales. Por tanto, las células cromafines forman la parte interna de la glándula suprarrenal, que se denomina **médula suprarrenal** (v. fig. 42-2). Las células cromafines de la médula suprarrenal tienen capacidad de convertirse en neuronas simpáticas posganglionares. Se inervan por neuronas simpáticas preganglionares colinérgicas, y pueden sintetizar el neurotransmisor **noradrenalina**, del grupo de las catecolaminas, a partir de la tirosina. La enzima feniletanolamina *N*-metiltransferasa añade un grupo metilo a la noradrenalina para generar la hormona catecolamina denominda **adrenalina**, que es el principal producto hormonal de la médula suprarrenal (fig. 42-2, *B*).

MÉDULA SUPRARRENAL

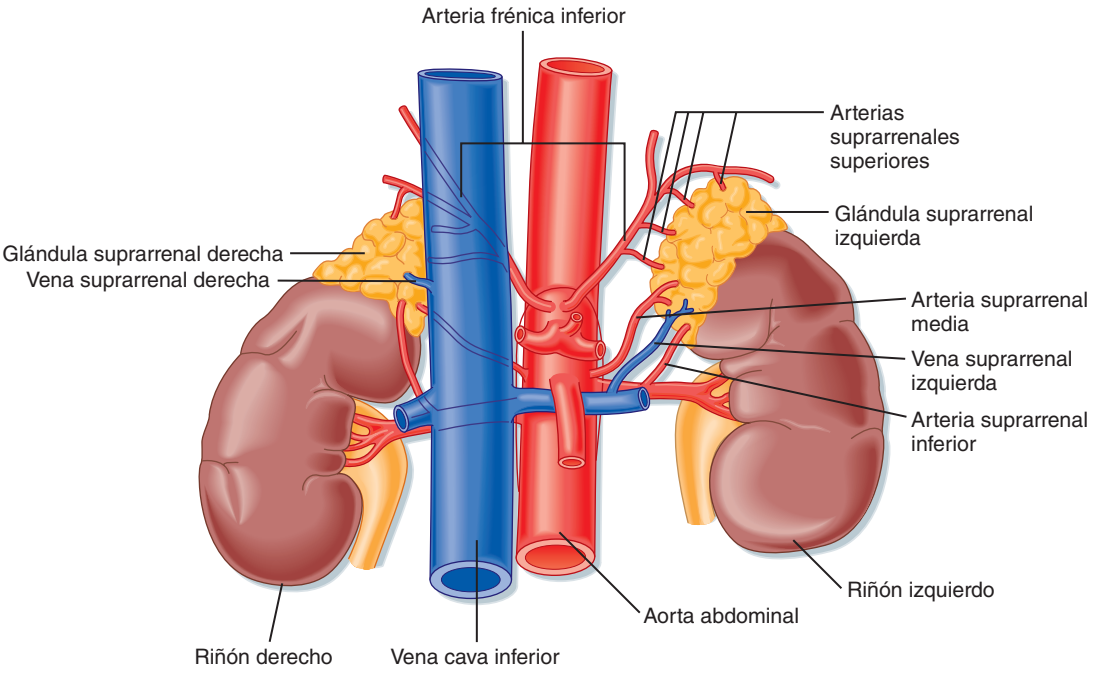
En lugar de segregarse cerca de un órgano diana y comportarse como neurotransmisores, las catecolaminas medulares suprarrenales se segregan a la sangre y se comportan como hormonas (fig. 42-3). El 80% de las células de la médula suprarrenal segregan adrenalina, y el 20% restante, noradrenalina. Aunque la adrenalina circulante procede exclusivamente de la médula suprarrenal, sólo el 30% de la noradrenalina circulante tiene este origen. El 70% restante se libera en las terminaciones nerviosas posganglionares simpáticas y se difunde hacia el sistema vascular. Como la médula suprarrenal no es la única fuente de producción de catecolaminas, este tejido no resulta esencial para la vida.

Síntesis de adrenalina

La figura 42-4 resume los pasos enzimáticos implicados en la síntesis de la adrenalina. La síntesis se inicia con el transporte del aminoácido **tirosina** hacia el citoplasma de la célula cromafín, y la consiguiente hidroxilación de la tirosina por la enzima limitante de la velocidad de la reacción **tirosina hidroxilasa**, para dar lugar a **dihidroxifenilalanina (DOPA)**. La DOPA se convierte en **dopamina** por una enzima citoplasmática, la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos, y después se transporta a las vesículas secretoras (denominadas también **gránulos cromafines**). Dentro de los gránulos, la dopamina se convierte por completo en noradrenalina por la enzima dopamina-β-hidroxilasa. En la mayoría de las células medulares suprarrenales, toda la noradrenalina sale de los gránulos cromafines mediante difusión facilitada, y se metila mediante la enzima citoplasmática feniletanolamina-*N*-metiltransferasa para formar adrenalina. La adrenalina se transporta luego de nuevo al interior de los gránulos.

La secreción de adrenalina y noradrenalina desde la médula suprarrenal está regulada principalmente por señales simpáticas descendentes como respuesta a diversas formas de estrés, como el ejercicio, la hipoglucemia y la hipovolemia por hemorragia (fig. 42-5). Los centros autónomos primarios que inician las respuestas simpáticas se localizan en el hipotálamo y el tronco del encéfalo, y reciben impulsos aferentes de la corteza cerebral, el

http://booksmedicos.org



● **Figura 42-1.** Las glándulas suprarrenales se localizan en los polos superiores de los riñones, y reciben una rica irrigación arterial procedente de las arterias suprarrenales superior, media e inferior. Las suprarrenales se drenan por una vena suprarrenal única. (Modificado de Drake RL et al: Gray's Anatomy for Students, Filadelfia, Churchill Livingstone, 2005.)

A NIVEL CELULAR

La elevada concentración local de cortisol en la médula suprarrenal se mantiene gracias a la configuración vascular dentro de la glándula suprarrenal. La cápsula externa de tejido conjuntivo de la glándula suprarrenal es atravesada por una rica irrigación arterial procedente de tres ramas arteriales principales (es decir, las arterias suprarrenales superior, media e inferior; v. fig. 42-1). Estas arterias originan dos tipos de vasos sanguíneos que llevan la sangre desde la corteza a la médula (v. fig. 42-3): *a*) unas pocas arteriolas medulares, que aportan sangre rica en oxígeno y cargada de nutrientes de forma directa a las células cromafines medulares, y *b*) unos sinusoides corticales relativamente numerosos, hacia los cuales las células corticales segregan las hormonas esteroideas (incluido el cortisol). Ambos tipos de vasos se fusionan para dar lugar a un plexo medular de vasos que, en último término, drenan en una vena suprarrenal única. Por tanto, las secreciones de la corteza suprarrenal se filtran por las células cromafines y las bañan en altas concentraciones de cortisol antes de salir de la glándula y entrar en la vena cava inferior. El cortisol inhibe la diferenciación neuronal de las células medulares, de forma que no llegan a elaborar dendritas ni axones. Además, el cortisol induce la expresión de la enzima **feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (PNMT)**, que convierte la noradrenalina en adrenalina (v. fig. 42-4). Los ratones con deficiencia para el receptor de glucocorticoides (v. más adelante) tienen una corteza hipertrofiada, pero el tamaño medular está disminuido y la actividad de PNMT es indetectable.

sistema límbico y otras regiones del hipotálamo y el tronco del encéfalo.

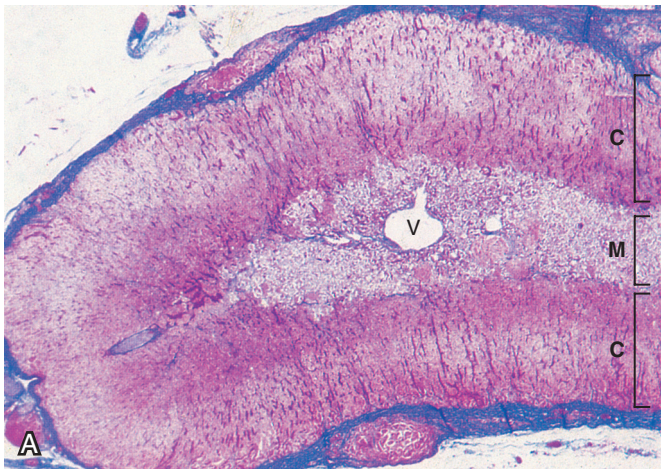
La señal química para la secreción de catecolaminas en la médula suprarrenal es la **acetilcolina** (ACh), que se segrega en las **neuronas simpáticas preganglionares** y se liga a los **receptores nicotínicos** de las células cromafines (v. fig. 42-5). La ACh aumenta la actividad de la enzima limitadora de la velocidad tirosina hidroxilasa en las células cromafines (v. fig. 42-4), y también aumenta la actividad de la dopamina-β-hidroxilasa y estimula la exocitosis de los gránulos cromafines. La síntesis de adrenalina y noradrenalina se acopla de forma estrecha a la secreción, de forma que las concentraciones intracelulares de catecolaminas no cambian de forma significativa, aunque se produzcan cambios en la actividad simpática.

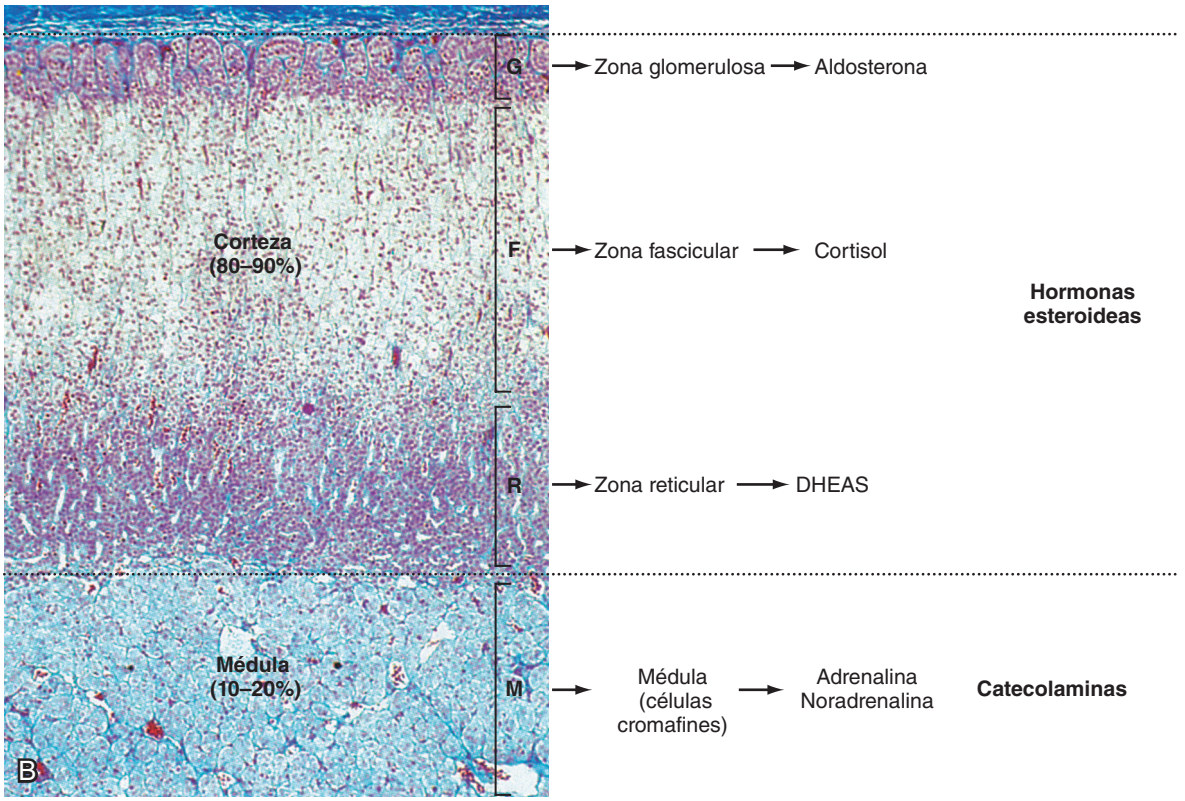
Mecanismo de acción de las catecolaminas

Los receptores adrenérgicos suelen clasificarse como **receptores adrenérgicos** α y β, y los de tipo α se subdividen en α_1 y α_2, mientras que los de tipo β lo hacen en β_1, β_2 y β_3 (tabla 42-1). Estos receptores se categorizan según: *a*) la potencia relativa de los agonistas y antagonistas farmacológicos y endógenos. La adrenalina y la noradrenalina son agonistas potentes para los receptores α y para los β_1 y β_3, mientras que la adrenalina es más potente agonista que la noradrenalina para los receptores β_2. Actualmente existe una gran cantidad de agonistas y antagonistas adrenérgicos selectivos y no selectivos sintéticos; *b*) vías de transmisión de señales distales. La tabla 42-1 resume las principales vías de transmisión de señales acopladas a los distintos receptores adrenérgicos. Este esquema está demasiado simplificado, dado que las diferencias en las vías de transmisión de señales para un receptor determinado se han relacionado con la duración de la exposición al agonista y el tipo de célula y, *c*) localización y densidad relativa de los receptores. Es importante destacar que los distintos tipos de receptores predominan en los distintos tejidos. Por ejemplo, aunque las células β de los islotes pancreáticos expresan receptores de tipo α y β, la respuesta predominante ante la estimulación simpática viene mediada por receptores de tipo α_2.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org





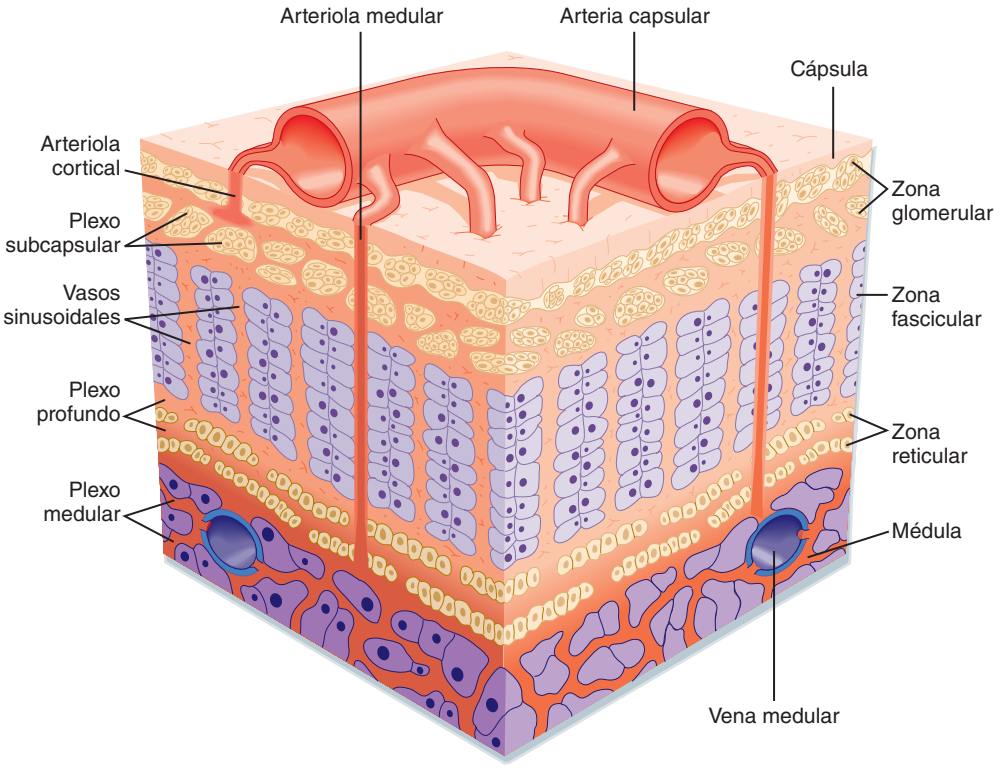
● **Figura 42-2.** Histología de la glándula suprarrenal. **A**, Imagen a pequeño aumento que muestra la corteza externa (C) y la médula interna (M); obsérvese la vena central (V). **B**. Imagen a mayor aumento que muestra claramente la zonificación de la corteza. Se distinguen las distintas funciones endocrinas en las diferentes zonas de la corteza y la médula. (De Young B et al: Wheater's Functional Histology, 5.ª ed., Filadelfia, Churchill Livingstone, 2006.)

● Tabla 42-1. Receptores adrenérgicos

Tipo de receptor	Mecanismo principal de acción	Ejemplos de distribución tisular	Ejemplos de acción
α_1	↑ IP_3 y Ca^{++}, DAG	Terminaciones nerviosas postsinápticas simpáticas	Aumenta la contracción del músculo liso vascular
α_2	↓ AMPc	Terminaciones nerviosas presinápticas simpáticas, células β de los islotes pancreáticos	Inhibe la liberación de noradrenalina; inhibe la liberación de insulina
β_1	↑ AMPc	Corazón	Aumenta el gasto cardíaco
β_2	↑ AMPc	Hígado, músculo liso vascular, bronquiolar y uterino	Aumenta la producción hepática de glucosa, reduce la contracción de los vasos, bronquiolos y útero
β_3	↑ AMPc	Hígado, tejido adiposo	Aumenta la producción hepática de glucosa; aumenta la lipólisis

DAG: diacilglicerol.

http://booksmedicos.org



● Figura 42-3. Flujo de sangre a través de la glándula suprarrenal. Las arterias capsulares originan vasos sinusoidales que transportan la sangre en dirección centrípeta a través de la corteza hacia la médula. (Modificado de Young B et al: Wheater's Functional Histology, 5.ª ed., Filadelfia, Churchill Livingstone, 2006.)

Acciones fisiológicas de las catecolaminas de la médula suprarrenal

Como la médula suprarrenal se inerva directamente por el sistema nervioso autónomo, las respuestas adrenomedulares son muy rápidas. Además, como participan varios centros del SNC, entre los que destaca la corteza cerebral, las respuestas de la médula suprarrenal pueden anteceder al desarrollo del estrés real (es decir, se pueden anticipar) (fig. 42-5). En muchos casos, la respuesta medular suprarrenal, que se media principalmente por adrenalina, se coordina con la actividad nerviosa simpática, que viene condicionada por la liberación de noradrenalina en las neuronas simpáticas posganglionares. Sin embargo, algunos estímulos (como la hipoglucemia) inducen una respuesta medular suprarrenal más intensa que la respuesta nerviosa, y al contrario.

Muchos órganos y tejidos se afectan por la respuesta simpática suprarrenal (tabla 42-2). Un ejemplo informativo de los importantes papeles fisiológicos de las catecolaminas es la respuesta simpaticosuprarrenal frente al ejercicio. El ejercicio se parece a la **respuesta de «lucha o huida»**, pero sin el elemento subjetivo del miedo y con un mayor grado de participación de la respuesta medular suprarrenal (es decir, función endocrina de la adrenalina) frente a la respuesta nerviosa simpática (es decir, papel de la noradrenalina como neurotransmisor). El objetivo global de la respuesta simpático-suprarrenal durante el ejercicio es satisfacer el aumento de las necesidades de energía del músculo esquelético y cardíaco, al tiempo que se mantiene un aporte adecuado de oxígeno y glucosa para el encéfalo. La respuesta frente al ejercicio incluye las siguientes acciones fisiológicas fundamentales de la adrenalina (fig. 42-6):

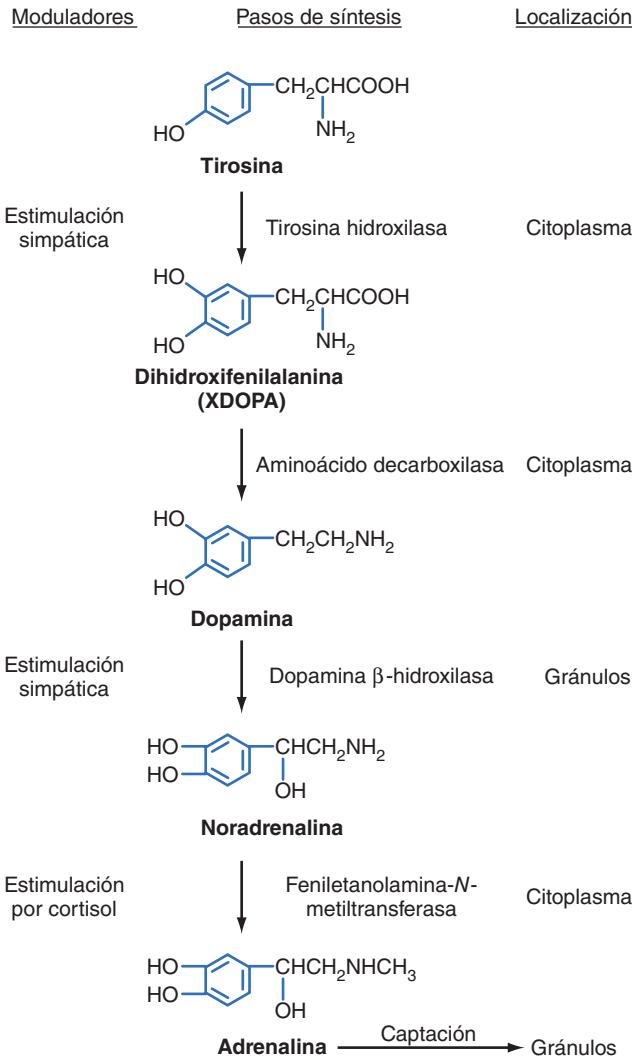
1. Aumento del flujo sanguíneo a los músculos, que se consigue mediante la acción integrada de la noradrenalina y la adrenalina sobre el corazón, las venas y los linfáticos, y los lechos arteriolares no musculares (esplácnicos) y musculares.
2. La adrenalina induce la glucogenólisis en el músculo. El músculo en activo puede utilizar también los áci-

● Tabla 42-2.
Algunas acciones de las hormonas catecolaminas

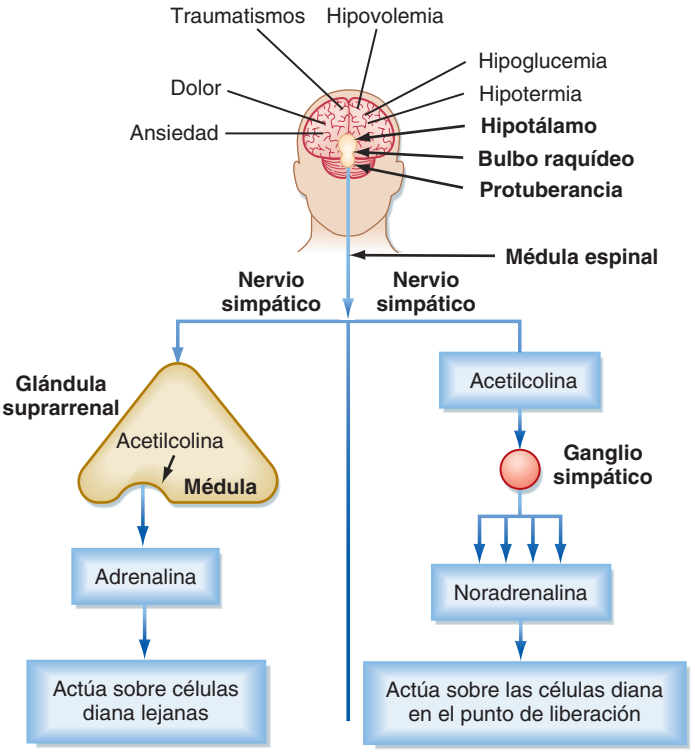
β: Adrenalina > Noradrenalina	α: Noradrenalina > Adrenalina
↑ Glucogenólisis	↑ Gluconeogénesis (α_1)
↑ Gluconeogénesis (β_2)	↑ Glucogenólisis (α_1)
↑ Lipólisis (β_3) (β_2)	
↑ Calorigénesis (β_1)	
↓ Utilización de la glucosa	
↑ Secreción de insulina (β_2)	↓ Secreción de insulina (α_2)
↑ Secreción de glucagón (β_2)	
↑ Captación de potasio muscular (β_2)	↑ Contractilidad cardíaca (α_1)
↑ Contractilidad cardíaca (β_1)	
↑ Frecuencia cardíaca (β_1)	
↑ Velocidad de conducción (β_1)	
↑ Dilatación arteriolar;PA (β_2) (músculo)	↑ Vasoconstricción arteriolar; ↑ PA (α_1) (esplácnica, renal, cutánea, genital)
↑ Relajación muscular (β_2)	↑ Contracción de los esfínteres (α_1)
Digestiva	Digestivos
Urinaria	Urinarios
Bronquial	↑ Agregación plaquetaria (α_2)
	↑ Sudoración («adrenérgica»)
	↑ Dilatación pupilar (α_1)

PA: presión arterial.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 42-4.** Pasos en la síntesis de catecolaminas.



● **Figura 42-5.** Estímulos que potencian la secreción de catecolaminas.

dos grasos libres (AGL), y la adrenalina y la noradrenalina inducen la lipólisis del tejido adiposo. Las acciones descritas aumentan las concentraciones circulantes de lactato y glicerol, que pueden ser empleados por el hígado como sustratos para la gluconeogénesis y aumentar la glucosa. La adrenalina aumenta la glucemia al aumentar la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas. La inducción de la lipólisis en el tejido adiposo también se coordina con un aumento inducido por la adrenalina de la cetogénesis hepática. Por último, los efectos de las catecolaminas sobre el metabolismo se refuerzan porque estimulan la secreción de glucagón (receptores β_2) e inhiben la secreción de insulina (receptores α_2). La producción eficiente de ATP durante el ejercicio normal (p. ej., de una hora de trabajo) también necesita un intercambio eficiente de gases, con un aporte adecuado de oxígeno al músculo en activo. Las catecolaminas inducen este fenómeno al relajar el músculo liso de los bronquiolos.

3. Las catecolaminas reducen las demandas de energía en el músculo liso visceral. En general, la respuesta simpaticosuprarrenal reduce la motilidad global del músculo liso digestivo y urinario, lo que conserva la energía cuando no se necesita.

Metabolismo de las catecolaminas

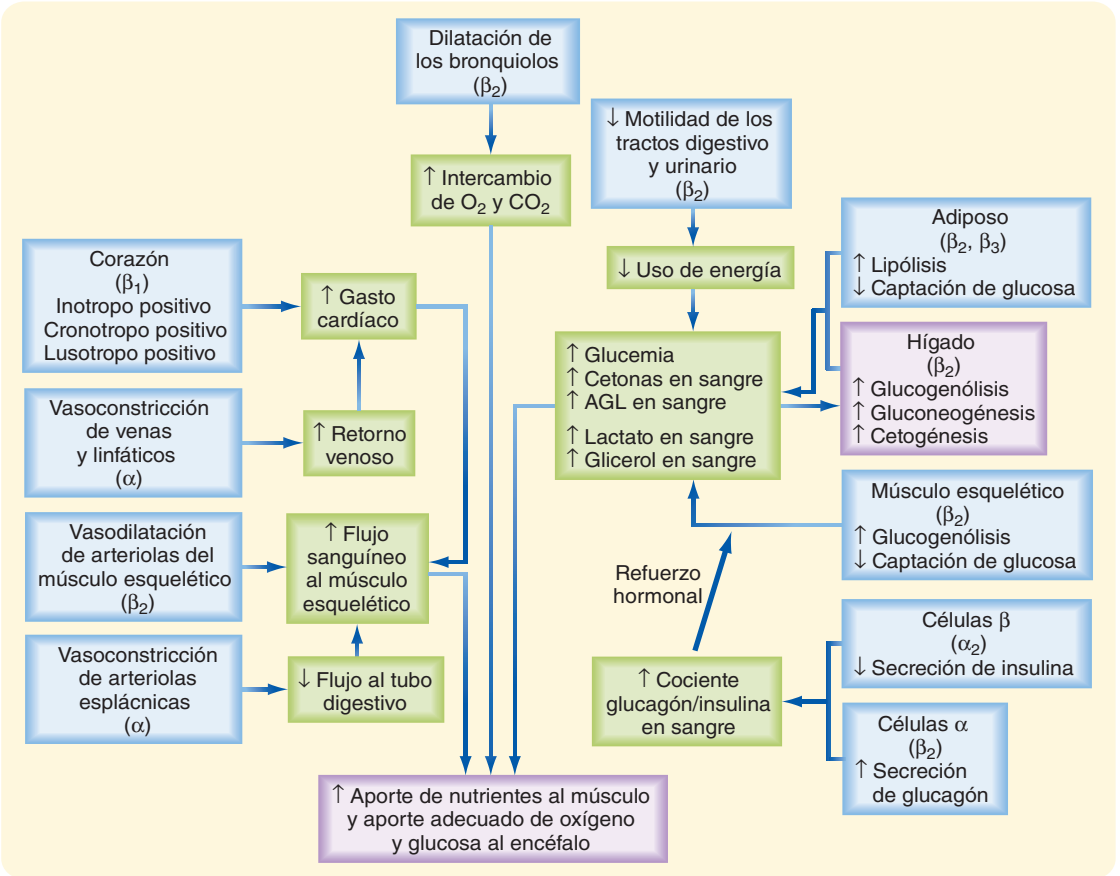
Dos enzimas fundamentales participan en la degradación de las catecolaminas: la **monoaminooxidasa (MAO)** y la **catecol-*O*-metiltransferasa (COMT)** (fig. 42-7). El neurotransmisor noradrenalina se degrada por MAO y COMT tras ser captado en la terminación presináptica. Este mecanismo está implicado también en el catabolismo de las catecolaminas suprarrenales circulantes. Sin embargo, el principal destino de las catecolaminas suprarrenales es la metilación por COMT en los tejidos no neuronales, como el hígado y el riñón. En ocasiones, se emplean las concentraciones en orina de **ácido vanililmandélico (AVM)** y **metanefrina** para medir la producción de catecolaminas en un paciente. Gran parte del AVM y la metanefrina urinarias son de origen neuronal en lugar de proceder de las catecolaminas suprarrenales.

CORTEZA SUPRARRENAL

Zona fascicular

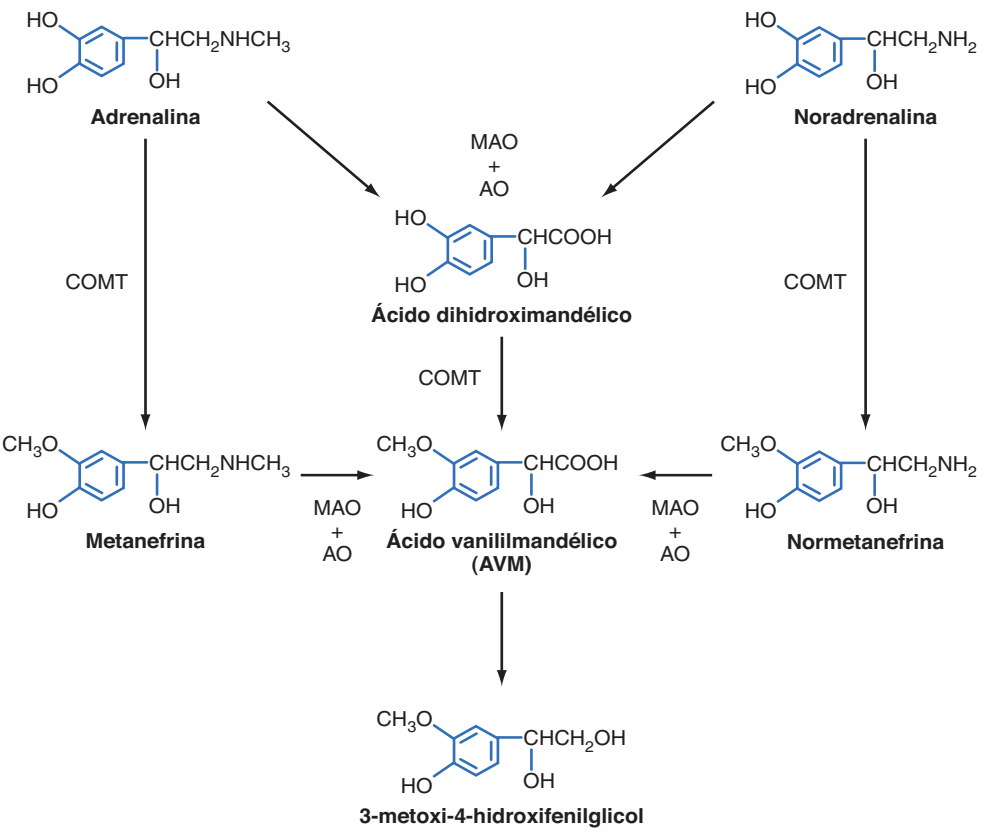
La zona fascicular produce el glucocorticoide denominado **cortisol**. Esta zona es un tejido esteroidogénico activo constituido por cordones rectos de células grandes, que tienen un citoplasma «espumoso», porque están llenas de gotículas de lípidos que son ésteres de colesterol almacenados. Estas células elaboran algo de colesterol *de novo*, pero también lo importan de la sangre en forma de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL). El colesterol libre se esterifica

http://booksmedicos.org



● **Figura 42-6.** Algunas de las acciones individuales de las catecolaminas que contribuyen a la respuesta simpaticosuprarrenal integrada frente al ejercicio. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

● **Figura 42-7.** Metabolismo degradativo de las catecolaminas. MAO estimula la desaminación. COMT estimula la metilación.



© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y almacena en gotículas de lípidos (fig. 42-8). El colesterol almacenado se convierte de forma continua en colesterol libre por acción de la **hidrolasa de los ésteres de colesterol**, un proceso que aumenta como respuesta al estímulo de síntesis de colesterol (p. ej., hormona adrenocorticotropa [ACTH]; v. más adelante). En la zona fascicular, el colesterol se convierte de forma secuencial en pregnenolona, progesterona, 17-hidroxiprogesterona, 11-desoxicortisol y cortisol (figs. 42-9 y 42-10). Una vía paralela dentro de la zona fascicular consiste en la conversión de progesterona a 11-desoxicorticosterona (DOC) y, posteriormente, a corticosterona (fig. 42-10, *C*). Esta vía tiene poca importancia en los seres humanos, pero cuando no existe CYP11B1 (actividad 11-hidroxilasa), la producción de DOC es importante.

APLICACIÓN CLÍNICA

El **feocromocitoma** es un tumor del tejido cromafín que produce cantidades excesivas de catecolaminas. Se trata de tumores frecuentes en la médula suprarrenal, pero pueden aparecer en cualquier otra célula cromafín del sistema nervioso autónomo. Aunque los feocromocitomas no son frecuentes, son la causa más habitual de hiperfunción medular suprarrenal. La catecolamina que con mayor frecuencia está elevada en el feocromocitoma es la noradrenalina. Por motivos que se ignora, los síntomas de la secreción excesiva de catecolaminas a menudo son esporádicos en lugar de continuos. Los síntomas incluyen hipertensión, cefaleas (por la hipertensión), sudoración, ansiedad, palpitaciones y dolor torácico. Además, los pacientes pueden presentar hipotensión ortostática (a pesar de su tendencia a la hipertensión). Esto se explica porque la secreción excesiva de catecolaminas puede reducir la respuesta postsináptica frente a la noradrenalina como consecuencia de la regulación a la baja de los receptores (v. capítulo 3). En consecuencia, se amortigua la respuesta de los barorreceptores frente a los desplazamientos de la sangre durante la bipedestación.

Dado que la DOC actúa como un mineralocorticoide débil (tabla 42-3), el aumento de su concentración puede ser origen de hipertensión.

Transporte y metabolismo del cortisol

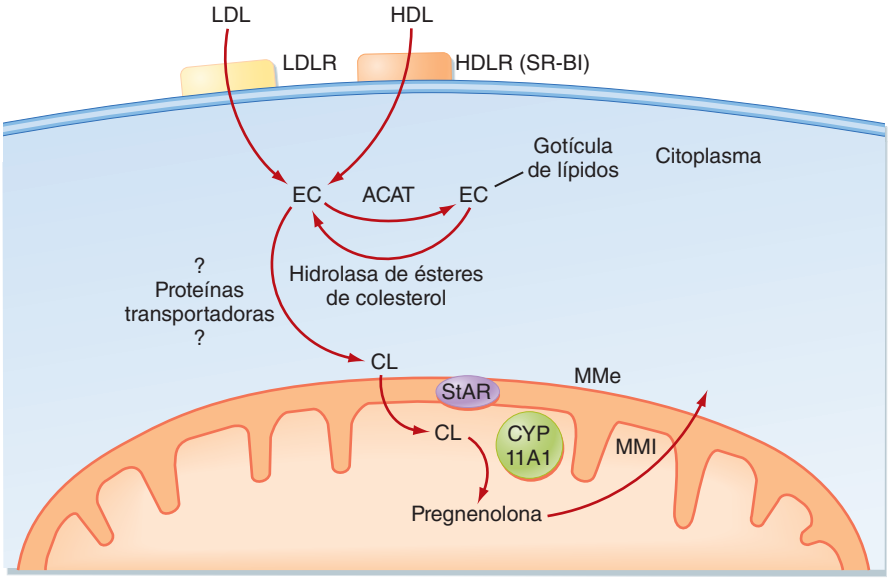
El cortisol se transporta en la sangre principalmente unido a la **globulina transportadora de corticoides (CBG)** (denominada también **transcortina**), que se une al 90% de la hormona circulante, y también a la albúmina, que se liga al 5-7% de la misma. El hígado es el principal lugar de inactivación del esteroide. Allí se inactiva el cortisol y se conjugan los esteroides activos e inactivos con glucurónido o sulfato, de forma que se pueden excretar con mayor facilidad a nivel renal. La semivida circulante del cortisol es de unos 70 minutos.

El cortisol se inactiva de forma reversible mediante la conversión a **cortisona**. Esta acción se cataliza por la enzima **11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2**

● Tabla 42-3.
Potencia relativa de los glucocorticoides y mineralocorticoides naturales y algunos análogos sintéticos de uso clínico*

	Glucocorticoide	Mineralocorticoide
Corticosterona	0,5	1,5
Prednisona (1,2 enlaces dobles)	4	< 0,1
6α-metilprednisolona	5	< 0,1
9α-fluoro-16α-hidroxiprednisolona (triamcinolona)	5	< 0,1
9α-fluoro-16α-metilprednisolona (dexametasona)	30	< 0,1
Aldosterona	0,25	500
Desoxicorticosterona	0,01	30
9α-fluorocortisol	10	500

* Todos los valores son relativos a las potenciales como glucocorticoide y mineralocorticoide del cortisol, que se han marcado de forma arbitraria como valor 1. El cortisol en realidad sólo tiene una potencia 1/500 de la del mineralocorticoide natural aldosterona.

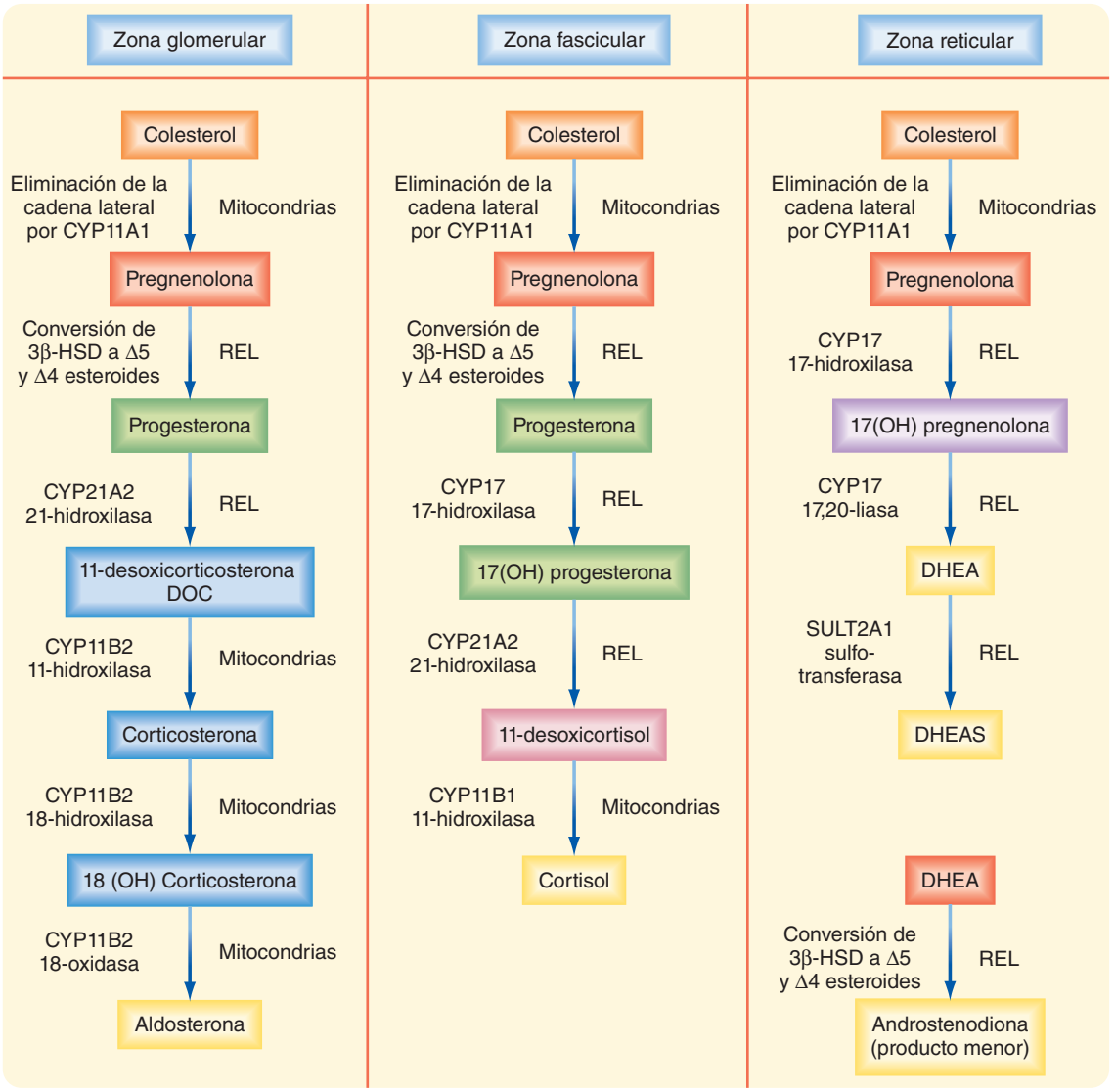


● Figura 42-8. Acontecimientos implicados en la primera reacción de la vía esteroidogénica (conversión del colesterol en pregnenolona) en las células de la zona fascicular. ACAT: astil; CoA: colesterol aciltransferasa; EC: ésteres de colesterol; CL: colesterol libre; HDLR: receptor de las lipoproteínas de alta densidad (denominado también receptor barredor BU [SR-BI]); MMI: membrana mitocondrial interna; LDLR: receptor de las lipoproteínas de baja densidad; MME: membrana mitocondrial externa; StAR: proteína reguladora aguda esteroidogénica. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

http://booksmedicos.org

A NIVEL CELULAR

El colesterol libre se modifica mediante cinco reacciones dentro de la vía esteroidogénica que da lugar al cortisol (v. fig. 42-8). Sin embargo, el colesterol se almacena en el citoplasma, y la primera enzima de la vía, CYP11A1, se localiza en la membrana mitocondrial interna (v. fig. 42-9). Por tanto, la reacción que limita la velocidad en la esteroidogénesis es la transferencia de colesterol desde la membrana mitocondrial externa a la interna. Aunque parece que participan varias proteínas, una de ellas, la **proteína reguladora aguda esteroidogénica (proteína StAR)**, resulta indispensable en el proceso de transporte del colesterol hacia la membrana mitocondrial interna (v. fig. 42-8). La proteína StAR dura poco tiempo y se activa con rapidez tras su traducción (fosforilación) y transcripción por las hormonas trópicas hipofisarias. En los pacientes con mutaciones inactivadoras de la proteína StAR, las células de la zona fascicular se cargan con un exceso de lípidos («lipoideas»), porque el colesterol no consigue acceder a CYP11A1 en la mitocondria y ser usado para la síntesis de cortisol. Además, estos individuos no pueden sintetizar hormonas esteroideas sexuales. La placenta no expresa StAR, de forma que estos individuos producen esteroides placentarios con normalidad dentro del útero.



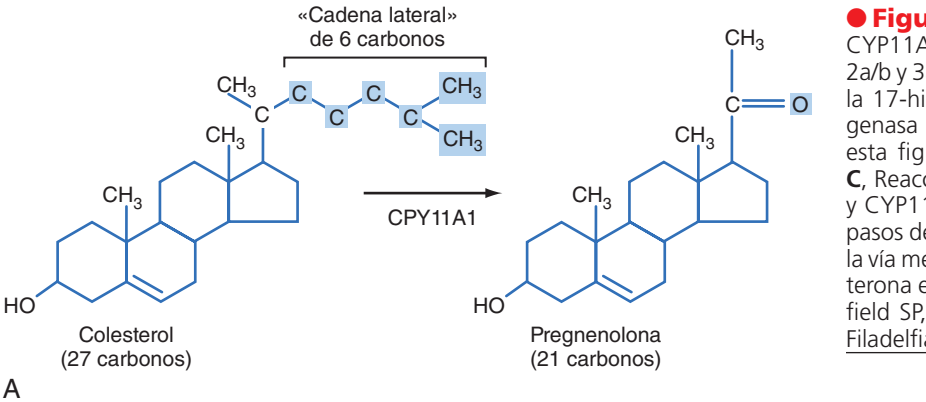
● **Figura 42-9.** Resumen de las vías esteroidogénicas para cada una de las tres zonas de la corteza suprarrenal. Las reacciones enzimáticas se codifican en color en las distintas zonas. REL: retículo endoplásmico liso. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

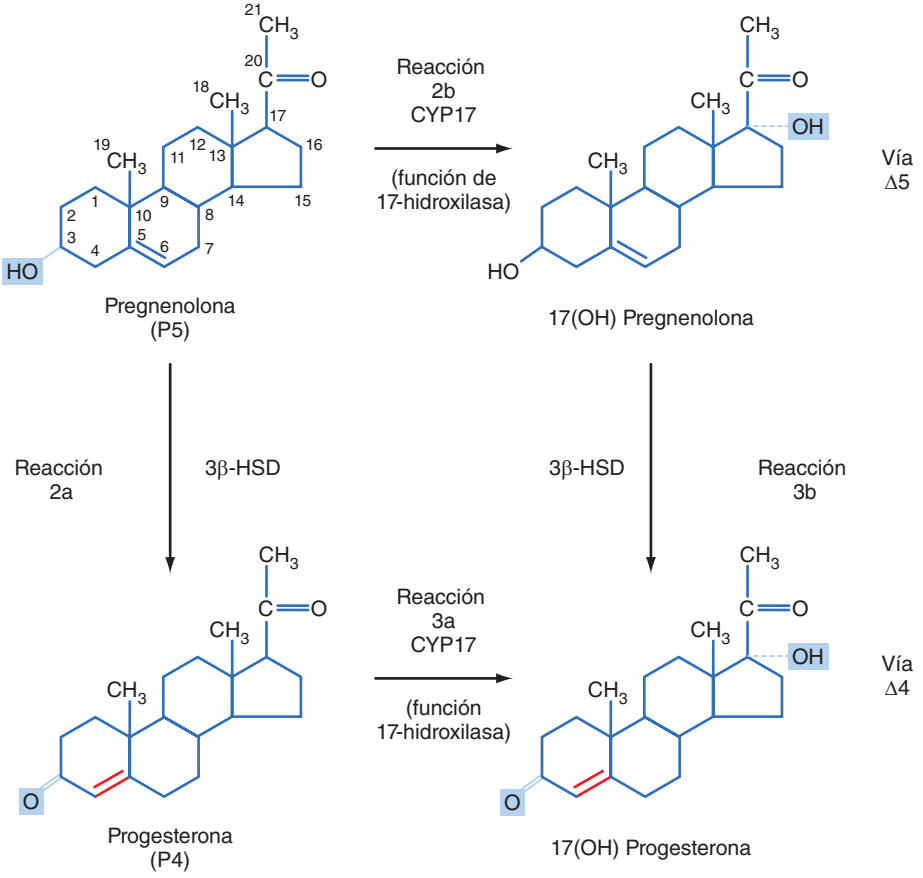
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A NIVEL CELULAR

Las enzimas esteroidogénicas pertenecen a dos superfamilias. La mayoría son de la **familia del gen de la monooxidasa del citocromo P-450** y se denominan **CYP**. Estas enzimas se localizan en la matriz mitocondrial interna, donde utilizan oxígeno molecular y una flavoproteína donante de electrones, o en el retículo endoplásmico liso, donde utilizan una flavoproteína distinta para la transferencia de electrones. Las distintas enzimas CYP se comportan como hidroxilasas, liasas (desmolasas), oxidasas y aromatasas. Dos de estas enzimas realizan funciones múltiples. La CYP17 tiene una función 17-hidroxilasa y una función 17,20-liasa (desmolasa). La CYP11B2, denominada también aldosterona sintasa, realiza tres funciones: 11-hidroxilasa, 18-hidroxilasa y 18-oxidasa.

Las otras enzimas implicadas en la esteroidogénesis pertenecen a las tres familias de **hidroxiesteroides deshidrogenasas** (HSD). Las **3β-HSD** tienen dos isoformas que convierten el grupo hidroxilo del carbono 3 del anillo de colesterol en una cetona y desplazan el doble enlace desde la posición 5-6 **(Δ5)** a la 4-5 **(Δ4)**. Todas las hormonas esteroideas activas se deben convertir en estructuras Δ4 por la 3β-HSD. Las **17β-HSD** tienen por lo menos cinco miembros, y pueden actuar como reductasas u oxidasas. Las 17β-HSD principalmente actúan sobre los esteroides sexuales, y pueden ser activadoras o desactivadoras. Por último, las **11β-HSD** tienen dos isoformas, que catalizan el intercambio entre el cortisol (activo) y la cortisona (inactiva).

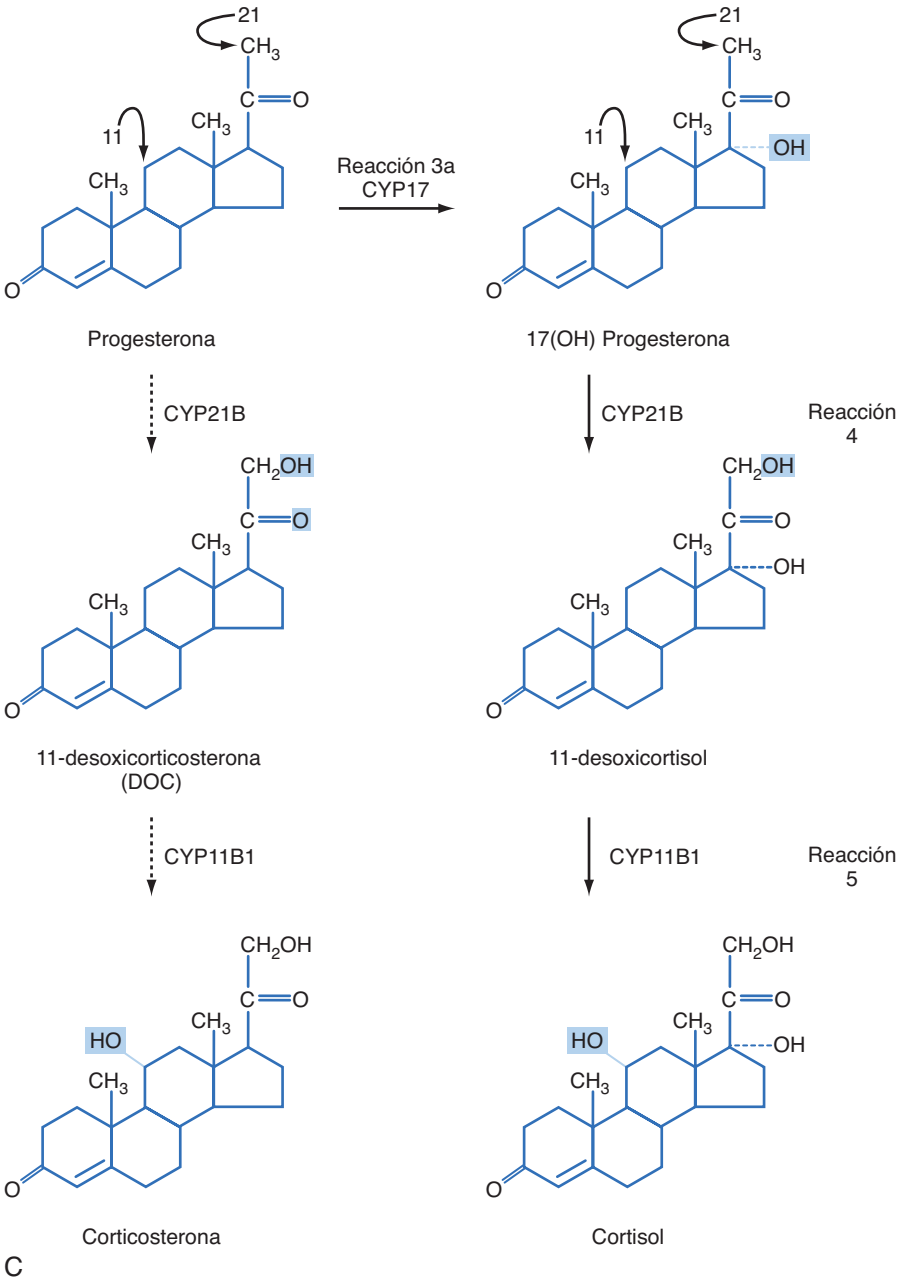




● Figura 42-10. **A**, Reacción 1, catalizada por CYP11A1 en la síntesis de cortisol. **B**, Reacciones 2a/b y 3a/b con participación de CYP17 (función de la 17-hidroxilasa) y 3β-hidroxiesteroides deshidrogenasa (3b-HSD) en la producción de cortisol. En esta figura se muestran las vías Δ5 frente a Δ4. **C**, Reacciones 4 y 5, en las que participan CYP21B y CYP11B1, en las que se realizan los dos últimos pasos de la síntesis de cortisol. Se muestra también la vía menor que culmina con la síntesis de corticosterona en la zona fascicular. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

http://booksmedicos.org

● **Figura 42-10.** *Continuación.*



(11β-HSD2). La inactivación del cortisol por 11β-HSD2 es reversible, porque otra enzima, la **11β-HSD1**, convierte de nuevo la cortisona en cortisol. Esta conversión tiene lugar en tejidos que expresan el receptor de glucocorticoides (RG), entre otros el hígado, el tejido adiposo y el SNC, además de la piel (motivo por el cual se pueden aplicar cremas de cortisona sobre la piel para detener la inflamación).

Mecanismo de acción del cortisol

El cortisol actúa principalmente mediante el **receptor para glucocorticoides**, que regula la transcripción de los genes (v. capítulo 3). Cuando no existe la hormona, el RG se localiza dentro del citoplasma en forma de un complejo estable con varias **chaperonas moleculares**, entre las que se incluyen las proteínas del *shock* térmico y las ciclofilinas. La unión del RG y el cortisol induce la separación de estas proteínas chaperonas, tras la cual:

1. Se produce una rápida traslocación del complejo RG-cortisol al interior del núcleo.
2. Tiene lugar la dimerización y unión a los **elementos de respuesta a los glucocorticoides (GRE)** cerca de los promotores basales de los genes regulados por el cortisol.
3. Se produce el reclutamiento de las **proteínas coactivadoras** y el ensamblado de los factores de transcripción generales que permiten una mayor transcripción de los genes diana.

Los glucocorticoides también pueden reprimir la transcripción de los genes. En algunos casos, el RG interacciona con otros factores de transcripción, como el factor de transcripción proinflamatorio NF-κB, e interfiere con la capacidad de activar la expresión génica. Los RG se ligan a GRE negativos en otros casos, y reclutan entonces a las proteínas correpresoras.

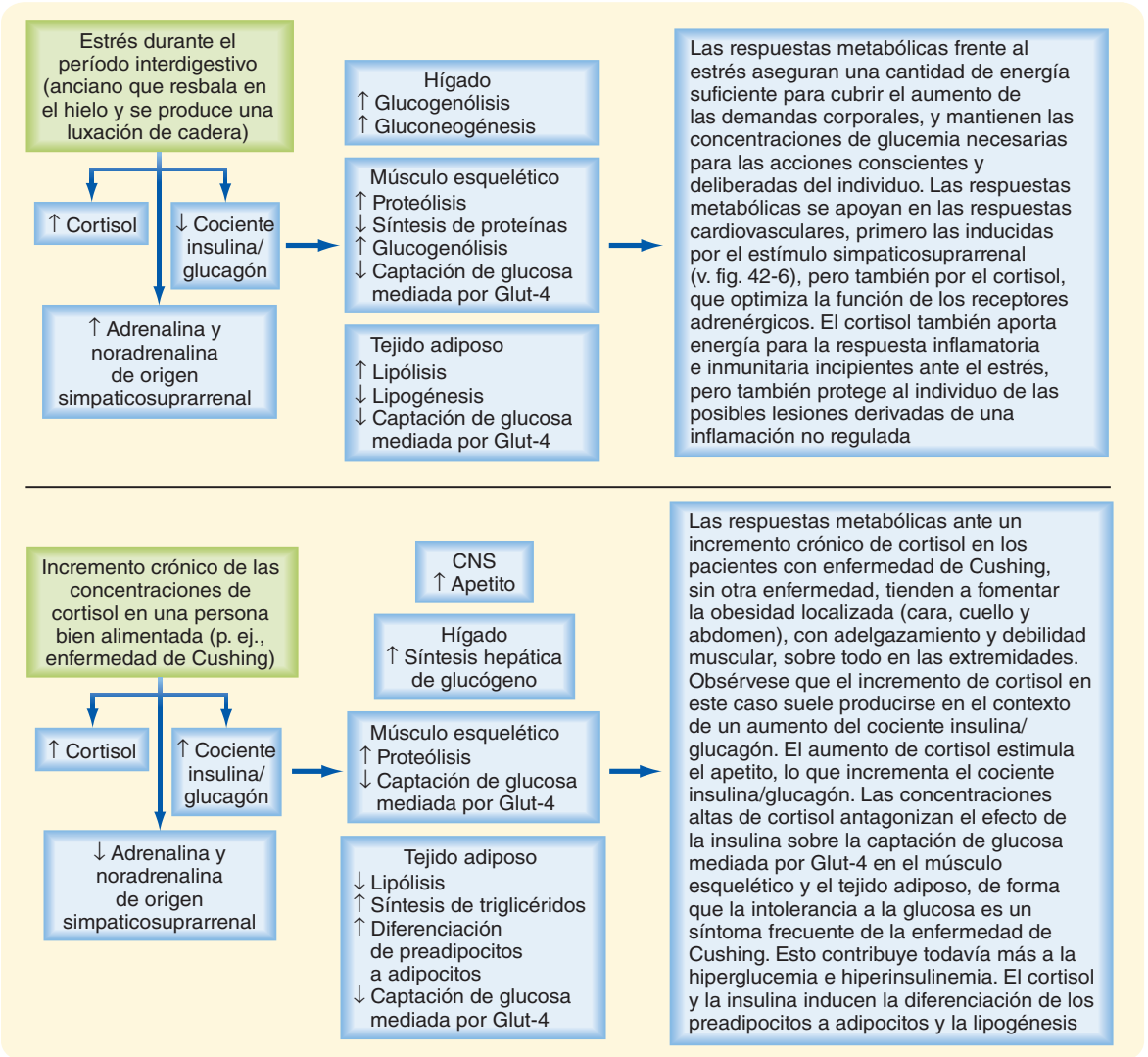
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Acciones fisiológicas del cortisol

El cortisol realiza múltiples acciones y, a menudo, se clasifica como «hormona de estrés». En general, el cortisol mantiene la glucemia, la función del SNC y la función cardiovascular durante el ayuno, y aumenta la glucemia durante el estrés a expensas de las proteínas musculares. El cortisol protege al organismo de los efectos autolesivos de las respuestas inflamatorias e inmunitarias descontroladas. El cortisol también reparte la energía para afrontar el estrés, inhibiendo la función reproductora. Como se comenta más adelante, el cortisol tiene varios efectos más a nivel óseo, cutáneo, del tejido conjuntivo, digestivo y en el feto en desarrollo, independientes de sus efectos relacionados con el estrés.

Acciones metabólicas. Como implica el término glucocorticoide, el cortisol es una hormona esteroidea originada en la corteza suprarrenal y que regula la glucemia. Aumenta la glucemia mediante la estimulación de la gluconeogénesis (fig. 42-11). El cortisol induce la expresión de los genes de las enzimas gluconeogénicas hepáticas fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK), fructosa 1,6-bifosfatasa y glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa). El cortisol también reduce la captación de glucosa mediada por Glut4 en el músculo esquelético y el tejido adiposo. Durante la fase interdigestiva (cociente insulina-glucagón bajo), el cortisol induce el ahorro de la glucosa al potenciar los efectos de las catecolaminas sobre la lipólisis, lo que permite disponer de los AGL como fuentes de energía. El cortisol inhibe la síntesis de proteínas y aumenta la proteólisis, sobre todo en el músculo esquelético, lo que aporta una rica fuente de carbonos para la gluconeogénesis hepática.

La figura 42-11 compara el papel normal del cortisol como respuesta al estrés con los **efectos de un cortisol elevado de forma crónica** como consecuencia de algunas situaciones patológicas. Como se comenta más adelante, existen importantes diferencias en los efectos metabólicos globales del cortisol entre estas dos situaciones, sobre todo en relación con el metabolismo de los lípidos. Durante el estrés, el cortisol actúa de forma sinérgica con las catecolaminas y el glucagón induciendo una respuesta metabólica lipolítica, gluconeogénica, cetogénica y gluco-



● **Figura 42-11.** Acciones metabólicas del cortisol (integradas con las catecolaminas y el glucagón) como respuesta al estrés (**imagen superior**) y comparadas con las acciones de una elevación crónica de cortisol (integrada con insulina) en un individuo sano (**imagen inferior**). (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

http://booksmedicos.org

genolítica, al tiempo que también actúa en sinergia con las catecolaminas para conseguir una respuesta cardiovascular adecuada. Cuando el cortisol aumenta de forma crónica por una hiperproducción patológica, actúa de forma sinérgica con la insulina en presencia de hiperglucemia (por aumento del apetito) e hiperinsulinemia (por la hiperglucemia y la intolerancia a la glucosa), y fomenta la lipogénesis y la obesidad truncal (abdominal, visceral).

Acciones cardiovasculares. El cortisol refuerza sus efectos sobre la glucemia por su acción positiva sobre el aparato cardiovascular. Además, ejerce una acción permisiva sobre las catecolaminas y contribuye de este modo al gasto cardíaco y la presión arterial. El cortisol estimula la síntesis de **eritropoyetina**, y aumenta así la producción de hematíes. Se produce anemia cuando el cortisol es deficiente, y policitemia cuando su concentración es excesiva.

Acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. Las respuestas inflamatorias e inmunitarias forman parte, en general, de la respuesta ante el estrés. Sin embargo, la inflamación y la respuesta inmunitaria pueden causar daños importantes e incluso la muerte si no se mantienen en equilibrio homeostásico. Como hormona de estrés, el cortisol desempeña un papel importante en mantener la homeostasia inmunitaria. El cortisol, junto con la adrenalina y noradrenalina, reprime la producción de citocinas proinflamatorias y estimula la producción de las citocinas antiinflamatorias.

La respuesta inflamatoria ante una lesión incluye la dilatación de los capilares locales con aumento de su permeabilidad, que determina edema local y acumulación de leucocitos. Estos pasos vienen mediados por las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos. El cortisol inhibe la **fosfolipasa A_2,** una enzima clave en la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxano. El cortisol estabiliza también las membranas de los lisosomas, lo que reduce la liberación de las enzimas proteolíticas que aumentan el edema local. Como respuesta a una agresión, se produce una emigración normal de los leucocitos hacia el lugar de la lesión, con salida del sistema vascular. Estos efectos son inhibidos por el cortisol, igual que la actividad fagocítica de los neutrófilos, aunque se estimula la liberación medular de los neutrófilos. Los análogos de los glucocorticoides se emplean con frecuencia en farmacología por sus propiedades antiinflamatorias.

El cortisol inhibe las respuestas inmunitarias y, por este motivo, se han empleado los análogos de glucocorticoides como **inmunosupresores** en los trasplantes de órganos. Las concentraciones altas de cortisol reducen el número de linfocitos T circulantes (sobre todo, linfocitos T colaboradores) y su capacidad de emigrar hacia el lugar de estimulación antigénica. Los glucocorticoides inducen atrofia del timo y de otros tejidos linfoides. Aunque los corticoides pueden inhibir la inmunidad del mecanismo celular, la producción de anticuerpos por los linfocitos B no sufre alteraciones.

Efectos del cortisol sobre los aparatos reproductores. La reproducción exige un elevado coste anabólico al organismo. En los humanos la conducta y la función reproductora se amortiguan como respuesta al estrés. El cortisol reduce la función del eje reproductor a nivel hipotalámico, hipofisario y gonadal.

Efectos óseos del cortisol. Los glucocorticoides aumentan la reabsorción ósea. Realizan múltiples acciones que modifican el metabolismo óseo. Los glucocorticoides reducen la absorción intestinal de Ca^{++} y la reabsorción renal del mismo. Ambos mecanismos contribuyen a reducir la [Ca^{++}] sérica. Cuando esta [Ca^{++}] disminuye, la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) aumenta y la PTH moviliza el Ca^{++} de los huesos mediante la estimulación de su reabsorción. Además de esta acción, los glucocorticoides inhiben de forma directa la función formadora de hueso de los osteoblastos (v. capítulo 39). Aunque los glucocorticoides son útiles para tratar la inflamación asociada con la artritis, un uso excesivo produce pérdida ósea (osteoporosis).

Acciones del cortisol sobre el tejido conjuntivo. El cortisol inhibe la proliferación de los fibroblastos y la formación de colágeno. Cuando existe una cantidad excesiva de cortisol, la piel se adelgaza y lesiona con mayor facilidad. El soporte de tejido conjuntivo de los capilares se altera, y aumentan las lesiones capilares o la formación de hematomas.

Acciones del cortisol a nivel renal. El cortisol inhibe la secreción y acción de la hormona antidiurética (ADH), y se considera un antagonista de la misma. Cuando no existe cortisol, se potencia la acción de la ADH, lo que dificulta aumentar la eliminación de agua libre como respuesta a una sobrecarga de agua y aumenta el riesgo de intoxicación por agua. Aunque el cortisol se une a los receptores de mineralocorticoides con gran afinidad, esta acción suele bloquearse por la inactivación del cortisol a cortisona por la enzima 11β-HSD2. Sin embargo, la actividad mineralocorticoide (es decir, la retención de agua y Na^+ a nivel renal, la excreción de H^+ y K^+) del cortisol depende de la cantidad relativa de cortisol (o de glucocorticoides sintéticos) y la actividad de 11β-HSD2. Algunos compuestos (como los existentes en el regaliz negro) inhiben la enzima 11β-HSD2 y aumentan así la actividad mineralocorticoide del cortisol. El cortisol aumenta el filtrado glomerular al incrementar el gasto cardíaco y por acción directa a nivel renal.

Acciones del cortisol sobre el músculo. Cuando las concentraciones de cortisol son excesivas, se produce debilidad muscular y dolor. La debilidad tiene orígenes múltiples. En parte, se debe a una proteólisis excesiva por el cortisol. Las concentraciones elevadas de cortisol pueden causar una hipopotasemia (por acciones de mineralocorticoides), que pueden ocasionar debilidad muscular, porque hiperpolarizan y estabiliza la membrana celular muscular y dificultan la estimulación.

Acciones del cortisol sobre el tubo digestivo. El cortisol realiza un efecto trófico sobre la mucosa digestiva. Cuando no existe cortisol, la motilidad digestiva se reduce, la mucosa digestiva se degenera, y disminuye la producción de ácido y enzimas digestivos. Dado que el cortisol induce el apetito, el hipercortisolismo suele asociarse con un aumento del peso. La estimulación mediada por cortisol de la secreción de ácido gástrico y pepsina aumenta el riesgo de desarrollar úlceras.

Efectos fisiológicos del cortisol

Los trastornos psiquiátricos se asocian con un nivel excesivo o deficiente de corticoides. Un exceso puede pro-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ducir inicialmente sensación de bienestar, pero cuando se mantiene la exposición se observa, al final, labilidad emocional con depresión. Es posible una psicosis franca cuando existe defecto o un exceso de esta hormona. El cortisol aumenta la tendencia al insomnio y reduce el sueño de movimientos oculares rápidos (REM). Las personas con deficiencia de corticoides suelen estar deprimidas, apáticas e irritables.

Efectos del cortisol durante el desarrollo fetal

El cortisol es necesario para el desarrollo normal del SNC, la retina, la piel, el tubo digestivo y los pulmones. El sistema mejor estudiado son los pulmones, en los que el cortisol induce la diferenciación y maduración de las células alveolares de tipo II. Al final de la gestación, estas células producen surfactante, que reduce la tensión superficial a nivel pulmonar y permite que el feto respire al nacer.

Regulación de la producción de cortisol

La producción de cortisol en la zona fascicular está regulada por un eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal convencional en el que participa la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la ACTH y el cortisol (v. capítulo 40). El hipotálamo y la hipófisis inducen la producción de cortisol, y éste se retroalimenta de forma negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis para mantener un punto determinado. Las formas de estrés neurogénico (p. ej., el miedo) y sistémico (p. ej., la hipoglucemia, hemorragia, citocinas) estimulan la liberación de CRH. La CRH se encuentra también sometida a una regulación diurna importante que se relaciona con el núcleo supraquiasmático, de forma que se producen picos de cortisol durante las primeras horas de la mañana antes del amanecer, y después un descenso continuo durante el día y la tarde. La CRH estimula de forma aguda la liberación de ACTH, y aumenta de forma crónica la expresión del gen de la proopiomelanocortina (POMC) e induce una hipertrofia con proliferación de las células corticotropas. Algunas neuronas parvicelulares coexpresan CRH y ADH, que potencian las acciones de la CRH.

La ACTH se liga al **receptor de melanocortina 2 (MC2R)** localizado en las células de la zona fascicular (fig. 42-12). Los efectos de la ACTH se pueden subdividir en tres fases:

1. Los efectos agudos de la ACTH se observan en minutos. El colesterol se moviliza con rapidez desde las gotículas de lípidos mediante la activación tras la traducción de la hidrolasa de los ésteres de colesterol, y se transporta a la membrana mitocondrial externa. La ACTH aumenta con rapidez la expresión del gen de la proteína reguladora aguda esteroidogénica (StAR), y activa la proteína StAR por fosforilación dependiente de la proteína cinasa A (PKA). En conjunto, estas acciones agudas de ACTH incrementan las concentraciones de pregnenolona.
2. Los efectos crónicos de la ACTH se observan en varias horas. Incluyen un aumento de la transcripción de los genes que codifican las enzimas esteroidogénicas y sus coenzimas. La ACTH aumenta también la expresión del receptor de LDL y del receptor barredor BI (ST-BI; el receptor para HDL).
3. Las acciones tróficas de la ACTH sobre la zona fascicular y reticular se producen en semanas y meses. Un ejemplo de estas acciones es la atrofia de la zona fascicular en los pacientes que reciben concentraciones terapéuticas (es decir, suprafisiológicas) de análogos de glucocorticoides durante por lo menos 3 semanas. En estas condiciones, los corticoides exógenos reprimen por completo la producción de CRH y ACTH, lo que determina la atrofia de la zona fascicular y una disminución de la producción endógena de cortisol (fig. 42-13). Al final del tratamiento, estos pacientes deben ir reduciendo lentamente la dosis de glucocorticoides exógenos para que el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se recupere, y la zona fascicular aumente de tamaño y produzca cantidades adecuadas de cortisol.

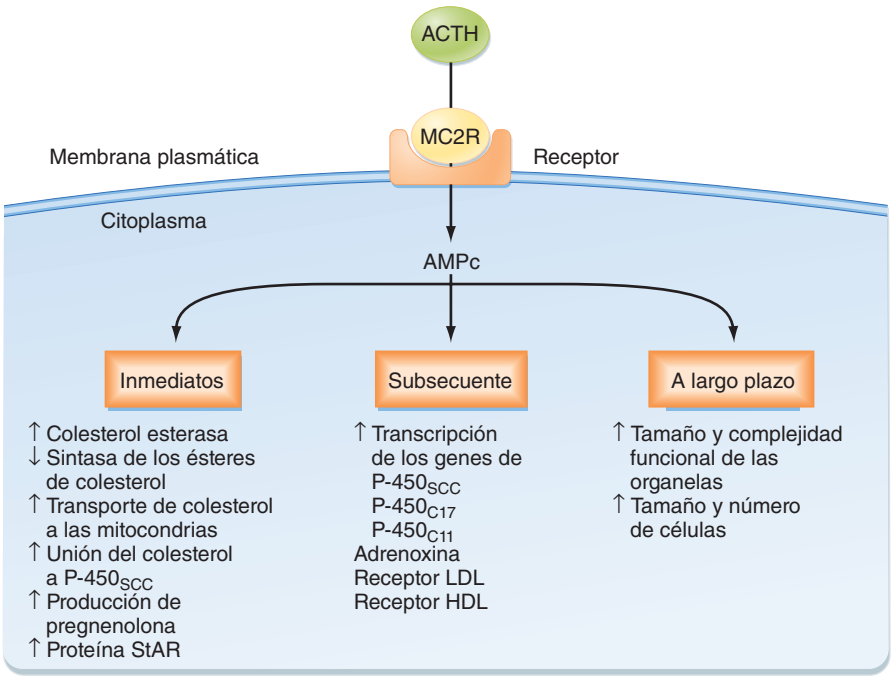


Figura 42-12. Resumen de las acciones de la ACTH sobre las células dianas de la corteza suprarrenal. Obsérvese que el principal segundo mensajero, AMPc, activa mediadores proteicos inmediatos, e induce también la producción de mediadores proteicos tardíos. HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad.

http://booksmedicos.org

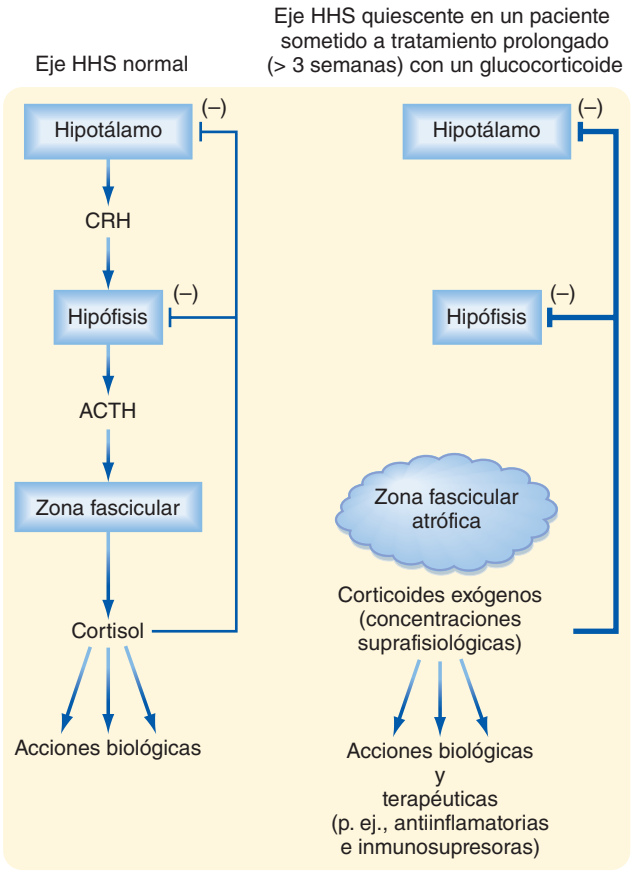
El cortisol inhibe la expresión del gen de POMC en las corticotropas y la expresión del gen pro-CRH en el hipotálamo. Sin embargo, el estrés intenso puede superar estos efectos de retroalimentación negativa del cortisol sobre el hipotálamo y reajustar el «punto de ajuste» en un nivel más alto.

Zona reticular

La zona más interna, la zona reticular, empieza a aparecer tras el nacimiento hacia los 5 años de edad. Los andrógenos suprarrenales, sobre todo DHEAS, el principal producto de la zona reticular, empiezan a poderse detectar en la circulación hacia los 6 años de vida. La producción de andrógenos suprarrenales se denomina **adrenarquia**, y contribuye a la aparición del vello púbico y axilar hacia los 8 años. Las concentraciones de DHEAS siguen aumentando, alcanzan el máximo a mediados de la tercera década de la vida y posteriormente disminuyen de forma progresiva con la edad.

Síntesis de andrógenos en la zona reticular

La zona reticular se distingue de la fascicular en varios aspectos importantes relacionados con la actividad de las enzimas esteroidogénicas (fig. 42-9). En primer lugar, la 3β-HSD se expresa en mucha menor cantidad en la zona reticular que en la fascicular, de forma que en esta zona predomina la «vía 5Δ». En segundo lugar, la zona reticular expresa cofactores o condiciones que inducen la función 17,20-liasa de CYP17, lo que genera la molécula precursora de andrógenos de 19 carbonos **deshidroepiandrosterona (DHEA)** a partir de la 17-hidroxipregnenolona. Además, la zona reticular expresa **DHEA sulfotransferasa (gen SULT2A1)**, que convierte DHEA en **DHEAS** (fig. 42-14). En la zona reticular se elabora también una cantidad limitada del andrógeno Δ4 **androstenodiona**. Aunque en la corteza suprarrenal humana sana se producen pequeñas cantidades de andrógenos potentes (p. ej., testosterona) o estrógenos de 18 carbonos, la mayoría de los esteroides sexuales activos se producen mediante la conversión periférica de DHEAS y androstenodiona.



● **Figura 42-13.** Comparación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) normal con un eje HHS quiescente en un individuo que recibe tratamiento con glucocorticoides exógenos. Este tratamiento produce la atrofia de la zona fascicular en 3 semanas, lo que obliga a un régimen de retirada cuidadoso, que permite recuperar el tejido suprarrenal antes de interrumpir por completo la administración de corticoides exógenos. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

Metabolismo y destino de DHEAS y DHEA

DHEAS se puede convertir en DHEA por las **sulfatasas** periféricas, y DHEA y androstenodiona se pueden convertir en andrógenos activos (testosterona, dihidrotestosterona) a nivel periférico en ambos sexos. DHEA se liga a la albúmina y a otras globulinas de la sangre con baja afinidad, lo que permite una eficiente excreción renal. La semivida de DHEA es de 15-30 minutos. Por el contrario, DHEAS se liga a la albúmina con una afinidad muy elevada y su semivida es de 7-10 horas.

Acciones fisiológicas de los andrógenos suprarrenales

En los hombres, la contribución de los andrógenos suprarrenales a los andrógenos activos se considera despreciable. Sin embargo, en las mujeres la suprarrenal aporta el 50% de los andrógenos circulantes activos, que son necesarios para el crecimiento del vello púbico y axilar, y para la libido.

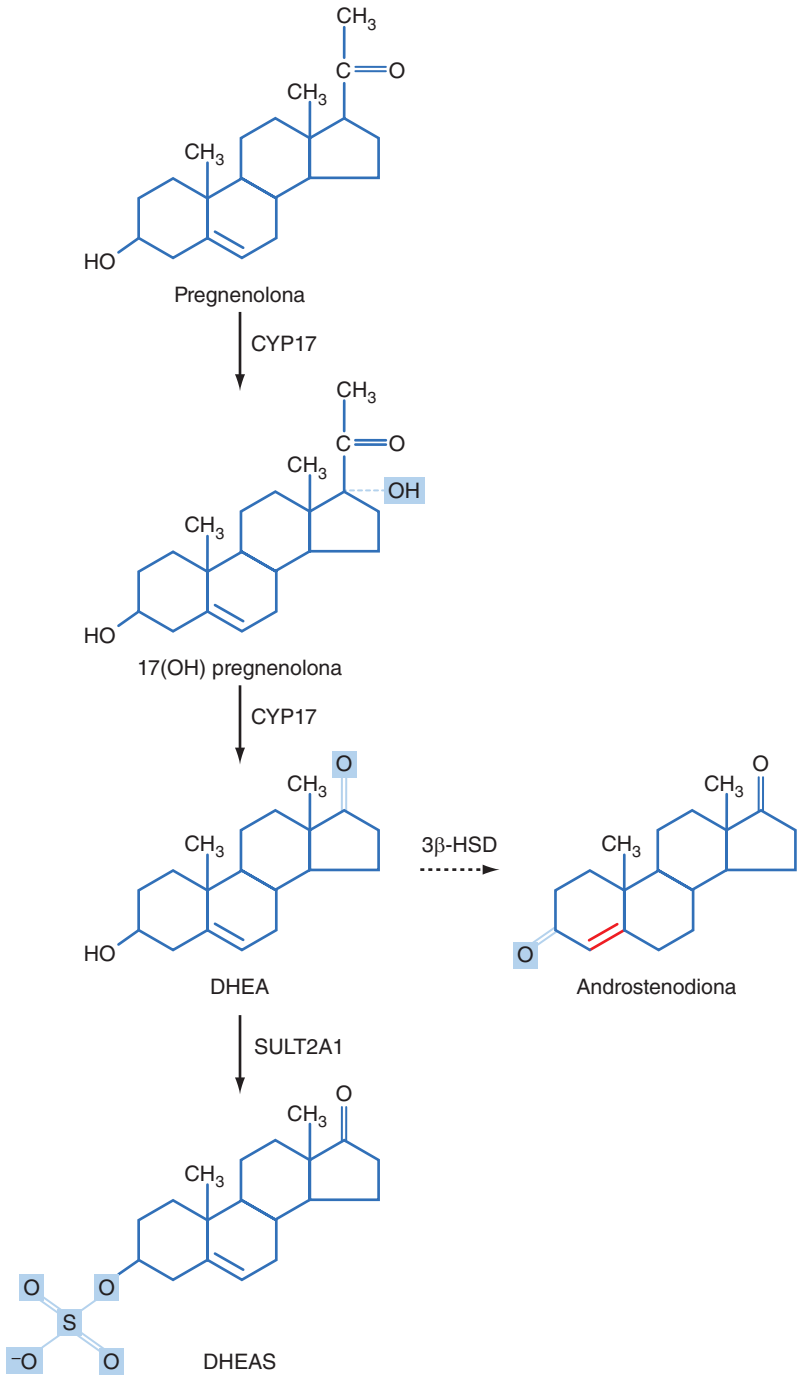
Además de aportar los precursores de los andrógenos, no está claro si la zona reticular desempeña alguna otra misión en los adultos. La DHEAS es la hormona circulante más abundante en los adultos jóvenes. Aumenta de forma progresiva hasta mediados de la tercera década, cuando llega al máximo, para posteriormente disminuir de forma progresiva. Por tanto, se ha generado mucho interés por un posible papel de la DHEAS en el envejecimiento. Sin embargo, la función de este abundante esteroide en los adultos jóvenes y la posible importancia de su desaparición gradual con el envejecimiento no se conocen bien. Hay que destacar que la

APLICACIÓN CLÍNICA

Cuando se produce un exceso de andrógenos suprarrenales (p. ej., tumor suprarrenal, síndrome de Cushing o hiperplasia suprarrenal congénita), se puede observar la **masculinización de la mujer**. Este proceso incluye una masculinización de los genitales externos (es decir, hipertrofia del clítoris) dentro del útero y un exceso de vello facial y corporal (denominado **hirsutismo**) y acné en las mujeres adultas. El exceso de andrógenos suprarrenales también parece influir en la alteración de la ovulación a nivel ovárico (síndrome del ovario poliquístico).

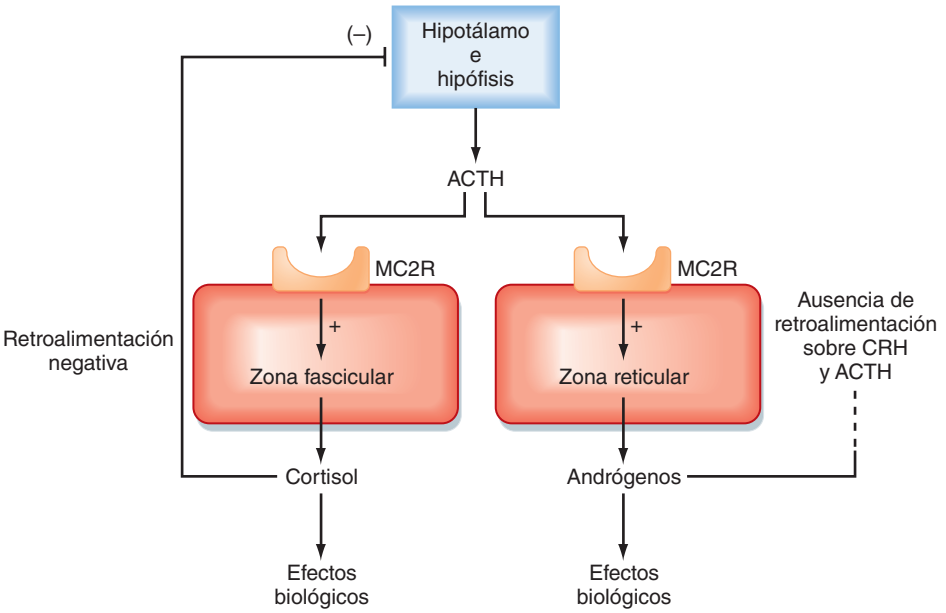
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org



● **Figura 42-14.** Vías esteroidogénicas de la zona reticular. La primera reacción común en la vía, que es la conversión de colesterol a pregnenolona por la CYP11A1, no se muestra. La expresión de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β-HSD) es relativamente baja en la zona reticular, de forma que la androstenodiona es un producto relativamente menor en comparación con DHEA y DHEAS. La zona reticular también produce una cantidad relativamente menor de testosterona y estrógenos (no se muestra). (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

http://booksmedicos.org



● **Figura 42-15.** El «asa ciega» en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. La ACTH estimula la producción de cortisol y andrógenos suprarrenales, pero sólo cortisol ejerce retroalimentación negativa sobre ACTH y CRH. Por tanto, cuando se bloquea la producción de cortisol (p. ej., deficiencia de CYP11B1), aumentan las concentraciones de ACTH, además de andrógenos suprarrenales. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

APLICACIÓN CLÍNICA

Un aspecto fundamental de la regulación de la zona reticular es que ni los andrógenos suprarrenales ni sus metabolitos más potentes (es decir, testosterona, dihidrotestosterona, estradiol-17β) ejercen una retroalimentación negativa sobre ACTH o CRH (fig. 42-15). Esto quiere decir que un defecto enzimático asociado con la síntesis de cortisol (p. ej., deficiencia de CYP21B) se asocia con un aumento muy importante de la ACTH (no se produce retroalimentación negativa por el cortisol) y de los andrógenos suprarrenales (por aumento de ACTH). Esta «asa ciega» del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal es responsable de la hiperplasia suprarrenal congénita.

A NIVEL CELULAR

CYP11B1 y CYP11B2 se localizan en el cromosoma 8 en los seres humanos, muestran una similitud del 95% y se separan sólo unas 50 kilobases una de la otra. Esto aumenta la posibilidad de un entrecruzamiento desigual durante la gametogénesis, con formación de genes híbridos. En un caso, la región promotora y el extremo 5′ del gen CYP11B1 se fusionan con el extremo 3′ del gen CYP11B2. Esta disposición determina que se exprese la aldosterona sintasa en la zona fascicular y reticular bajo control de la ACTH. Como la aldosterona ya no se encuentra sometida al control mediante retroalimentación del sistema renina-angiotensina (v. capítulo 34), las concentraciones de aldosterona serán altas y se producirá hipertensión. Esta forma de hiperaldosteronismo primario se denomina aldosteronismo corregible con glucocorticoides, y se hereda de forma autosómica dominante. Se puede confirmar el diagnóstico con la reacción en cadena de la polimerasa y midiendo las concentraciones de 18-hidroxicortisol y 18-oxicortisol en orina de 24 horas. La enfermedad se trata administrando glucocorticoides, que suprimen la ACTH y la expresión del gen híbrido.

reducción relacionada con la edad de DHEA y DHEAS ha llevado a popularizar el consumo de estos esteroides como complementos dietéticos, aunque los estudios recientes indican que no producen efectos beneficiosos.

Regulación de la función de la zona reticular

La ACTH es el principal regulador de la zona reticular. Tanto la DHEA como la androstenodiona muestran el mismo ritmo diurno que el cortisol (pero no la DHEAS, porque su semivida circulante es larga). Además, la zona reticular muestra los mismos cambios atróficos que la zona fascicular en los trastornos caracterizados por escasa o nula ACTH. Sin embargo, otros factores deben regular la función de los andrógenos suprarrenales. La adrenarquia se produce cuando las concentraciones de ACTH y cortisol son constantes, y el aumento y reducción de DHEAS no se asocian con un patrón similar de la producción de cortisol o de ACTH. Sin embargo, estos otros factores, que pueden ser suprarrenales o no, siguen siendo poco conocidos.

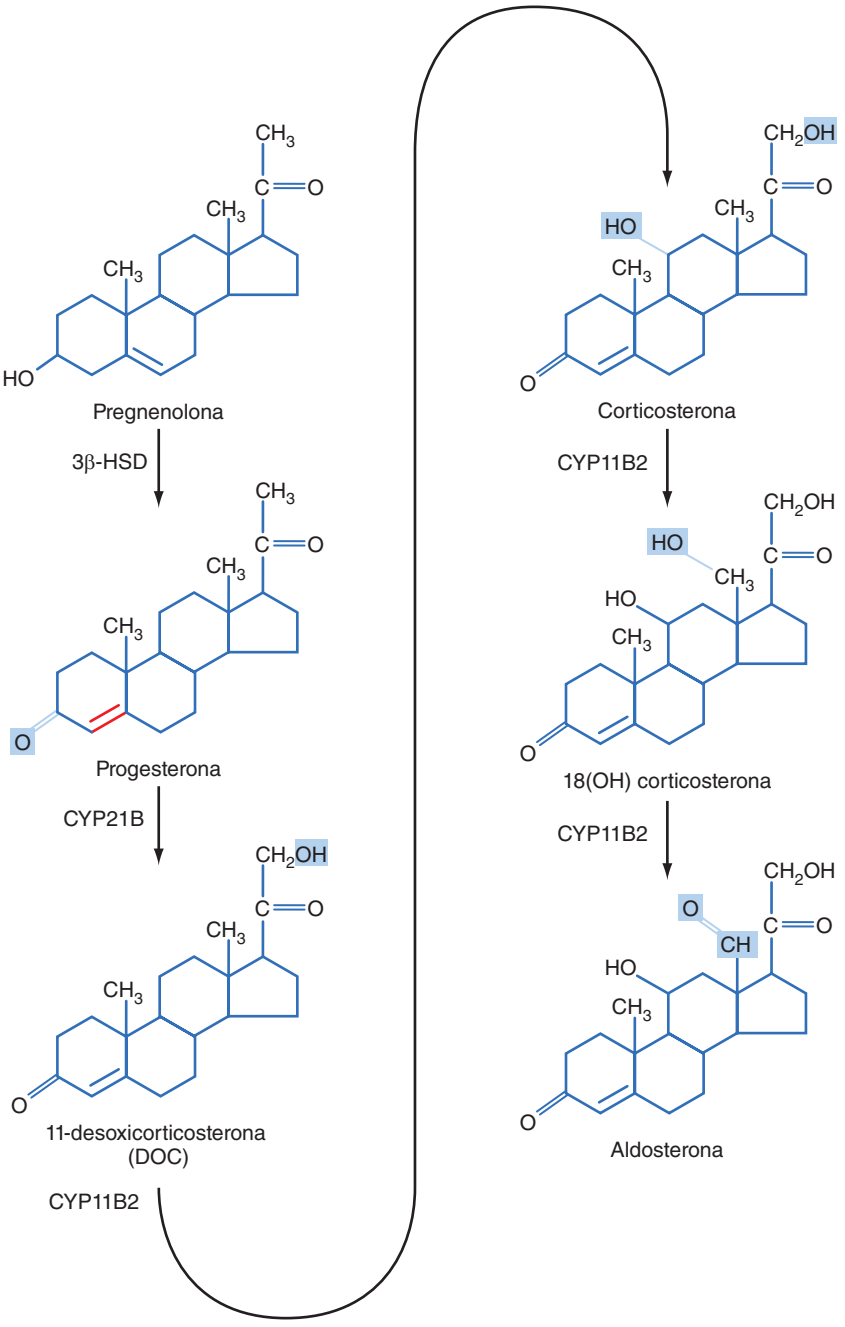
Zona glomerular

La zona delgada más externa de la suprarrenal, la zona glomerular, produce el mineralocorticoide aldosterona, que regula la homeostasia de la sal y el volumen (v. capítulo 34). La zona glomerular está poco influida por la ACTH, y se regula más bien por el sistema renina-angiotensina, la $[K^+]$ sérica y el péptido natriurético auricular (ANP).

Una característica importante de la capacidad esteroidogénica de la zona glomerular es que no expresa CYP17. Por tanto, las células de esta zona nunca elaboran cortisol, ni tampoco ningún tipo de andrógenos suprarrenales. La pregnenolona se convierte en progesterona y DOC por la 3β-HSD y CYP21, respectivamente (fig. 42-16).

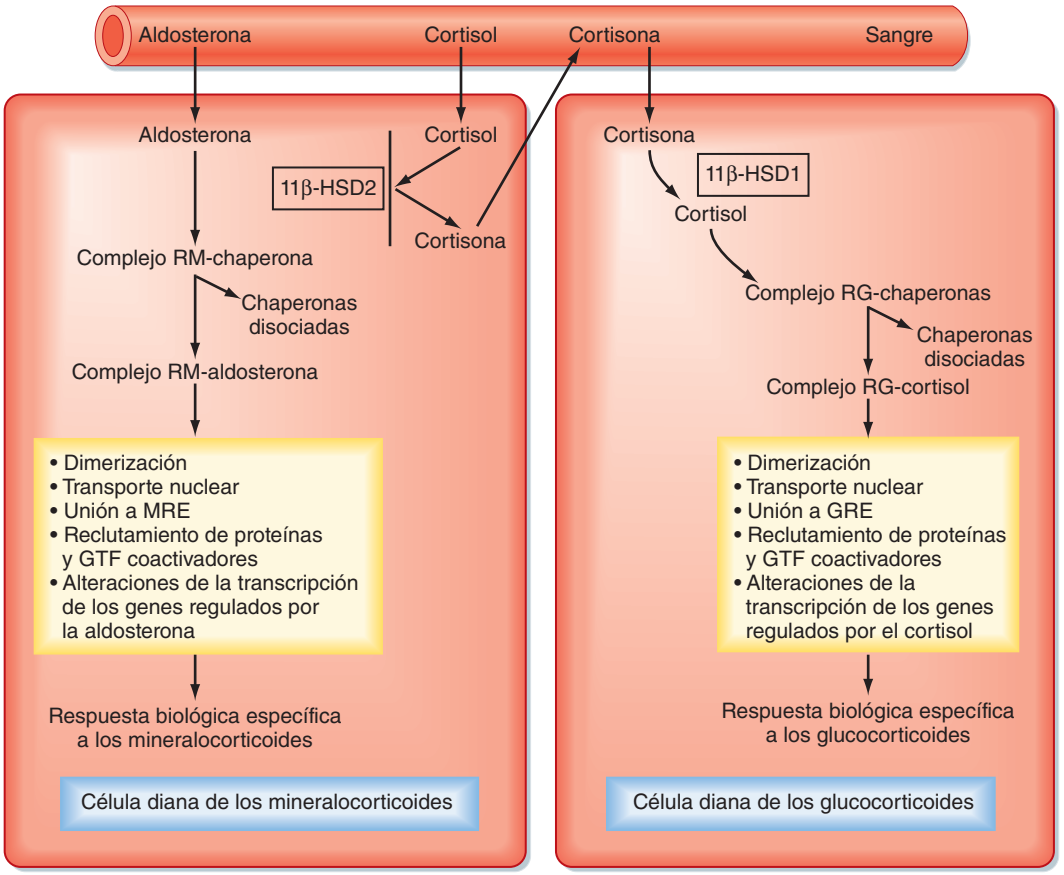
Un rasgo completamente propio de la zona glomerular dentro de las glándulas esteroideas es la expresión de CYP11B2, que se regula por distintas vías de transmisión de señales. Además, la enzima codificada por CYP11B2,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 42-16.** Vías esteroidogénicas en la zona glomerular. La primera reacción común de esta vía, la conversión de colesterol en pregnenolona por CYPA11A1, no se muestra. Obsérvese que las tres últimas reacciones están catalizadas por CYP11B2. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

http://booksmedicos.org



● **Figura 42-17.** El receptor de los mineralocorticoides (RM) está protegido de la activación por el cortisol gracias a la enzima 11β-hidroxiesteroides deshidrogenasa de tipo 2 (11β-HSD2), que convierte el cortisol en cortisona inactiva. La cortisona se puede convertir de nuevo en cortisol en las células diana de los glucocorticoides por la enzima 11β-HSD de tipo 1. GTF: factores de transcripción generales; MRE: elemento de respuesta a los mineralocorticoides; GRE: elemento de respuesta a los glucocorticoides. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

denominada **aldosterona sintasa**, cataliza las tres últimas reacciones desde DOC a aldosterona dentro de la zona glomerular. Estas reacciones incluyen la 11-hidroxilación de DOC para formar corticosterona, la 18-hidroxilación para formar 18-hidroxicorticosterona y la 18-oxidación para formar aldosterona (figs. 42-9 y 42-16).

Transporte y metabolismo de la aldosterona

La aldosterona se une a la albúmina y a la proteína transportadora de glucocorticoides en la sangre con baja afinidad, y muestra una semivida biológica de unos 20 minutos. Casi toda la aldosterona se inactiva tras el primer paso hepático, conjugada con un grupo glucurónido y eliminada por el riñón.

Mecanismo de acción de la aldosterona

La aldosterona actúa igual que el cortisol (y otras hormonas esteroideas) en el sentido de que su mecanismo de acción primario está mediado por la unión a un receptor intracelular específico (**el receptor de mineralocorticoides [RM]**). Tras disociarse de las proteínas chaperonas, traslocarse al interior del núcleo, dimerizarse y unirse a los elementos de respuesta a los mineralocorticoides (MRE), el complejo RM-aldosterona regula la expresión de genes específicos (v. capítulo 3). El cortisol se une al RM y activa los mismos genes que la aldosterona. Sin embargo, algunas células que expresan el RM también expresan 11β-HSD2, que convierte el cortisol en el esteroide inactivo cortisona (fig. 42-17). La cortisona puede convertirse de nuevo en cortisol por la 11β-HSD1, que se expresa en varios tejidos que responden a glucocorticoides, incluidos el hígado y la piel.

Acciones fisiológicas de la aldosterona

Las acciones y la regulación de la aldosterona se comentan en el capítulo 34.

APLICACIÓN CLÍNICA

Los estudios clínicos en seres humanos han demostrado un efecto pernicioso de la aldosterona sobre la función cardiovascular, independiente de sus efectos sobre la reabsorción renal de sodio y agua. La aldosterona tiene un **efecto proinflamatorio profibrótico** en el sistema cardiovascular, y produce hipertrofia con remodelación del ventrículo izquierdo. Este efecto de la aldosterona se asocia a con aumento de la morbilidad y mortalidad en pacientes con hipertensión esencial.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLICACIÓN CLÍNICA

La **enfermedad de Addison**, que es una insuficiencia suprarrenal primaria, determina la deficiencia de mineralocorticoides y glucocorticoides. La causa más prevalente de esta enfermedad en Estados Unidos y Europa es la destrucción autoinmunitaria de la corteza suprarrenal. Como se produce una deficiencia de cortisol, aumenta la secreción de ACTH. La elevación de las concentraciones de ACTH determina una competición por MC1R en los melanocitos, y esto incrementa la pigmentación cutánea, sobre todo en los pliegues, las cicatrices y las encías (v. fig. 40-14). La pérdida de mineralocorticoides determina una contracción del volumen extracelular, que determina hipovolemia circulatoria y una reducción de la presión arterial. Como la pérdida de cortisol reduce la respuesta vasopresora frente a las catecolaminas, la resistencia vascular periférica disminuye, lo que facilita la aparición de hipotensión. Los pacientes con enfermedad de Addison muestran también tendencia a la hipoglucemia en situaciones de estrés o ayuno, y pueden sufrir una intoxicación por agua si consumen demasiada. Como el cortisol es importante para la función muscular, en la deficiencia de cortisol se encuentra también debilidad muscular. La pérdida de cortisol provoca anemia, reducción de la motilidad y secreción digestiva, y menor absorción de hierro y vitamina B_{12}. Disminuye el apetito, y esta reducción, asociada con la disfunción digestiva, es la causa de que estos pacientes pierdan peso. Estos enfermos suelen presentar alteraciones del estado de ánimo y la conducta, con tendencia a la depresión.

El exceso de hormonas adrenocorticales se denomina **síndrome de Cushing**. La administración farmacológica de corticoides exógenos se ha convertido en la causa más frecuente de este síndrome, seguida de los tumores secretores de ACTH. La forma de síndrome de Cushing producida por un adenoma hipofisario funcionante se conoce como **enfermedad de Cushing**. La cuarta causa más frecuente de síndrome de Cushing es el hipercortisolismo primario secundario a un tumor suprarrenal funcionante. Si el trastorno es primario o se debe a un tratamiento con corticoides, la secreción de ACTH se suprime y no se observa pigmentación excesiva de la piel. Sin embargo, cuando la hipersecreción de la glándula suprarrenal es consecuencia de un tumor no hipofisario secretor de ACTH, las concentraciones de ACTH llegan a ser tan altas que producen pigmentación de la piel.

El aumento de la secreción de cortisol condiciona el aumento de peso, con una distribución centrípeta característica de la grasa y una «joroba de búfalo». La cara es redonda (depósito de grasa) y las mejillas pueden estar enrojecidas, en parte por la policitemia. Los miembros son delgados por el adelgazamiento del músculo esquelético (secundario a la proteólisis) y es evidente la debilidad muscular (por proteólisis muscular e hipopotasemia). Es aparente la debilidad muscular proximal, que determina que el paciente encuentre dificultades para subir escaleras o levantarse desde la posición de sentado. La acumulación de grasa abdominal unida a la atrofia de los músculos abdominales y el adelgazamiento de la piel, determinan un abdomen ancho y protruyente. Se reconocen estrías abdominales purpúricas como consecuencia de las lesiones cutáneas secundarias a la proteólisis prolongada, el aumento de grasa abdominal o la pérdida del tono muscular en la pared abdominal. Se observa fragilidad capilar como consecuencia de las lesiones del tejido conjuntivo que da soporte a los capilares. Es posible que estos pacientes sufran signos de osteoporosis, con mala cicatrización de las heridas. Muestran alteraciones metabólicas, incluidas intolerancia a la glucosa, hiperglucemia y resistencia frente a la insulina (v. fig. 42-11). El hipercortisolismo prolongado puede causar clínica de diabetes mellitus. Dada la supresión del sistema inmunitario por los glucocorticoides, los pacientes son más susceptibles a las infecciones. Las actividades mineralocorticoides de los glucocorticoides y el posible aumento de la secreción de aldosterona provocan retención de sal con la consiguiente retención de agua, que determina hipertensión. La secreción excesiva de andrógenos puede producir hirsutismo, calvicie de patrón masculino e hipertrofia del clítoris (síndrome adrenogenital) en las mujeres.

APLICACIÓN CLÍNICA

Cualquier bloqueo enzimático que reduce la síntesis de cortisol determina un aumento de la secreción de ACTH con hiperplasia suprarrenal. La forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita es consecuencia de la deficiencia de la enzima **21-hidroxilasa (CYP21)**. Estos individuos no pueden producir cantidades normales de cortisol, **desoxicortisol**, DOC, corticosterona o aldosterona (v. figs. 42-8 y 42-10, *C*). Como se altera la producción de cortisol y aumentan las concentraciones de ACTH, la esteroidogénesis se estimula, lo que aumenta los productos de síntesis «proximales» a la enzima que falta, y también los productos de la zona reticular. Como entre estos últimos se encuentran los andrógenos suprarrenales, los fetos femeninos sufrirán masculinización. Dado que son incapaces de producir los mineralocorticoides aldosterona, DOC y corticosterona, los pacientes afectados por este trastorno tienen dificultades para retener sal y mantener el volumen extracelular. En consecuencia, pueden desarrollar hipotensión. Si el bloqueo se produce en el siguiente paso, la **11-β-hidroxilasa** (CYP11B1), se producirá DOC y las concentraciones de DOC se acumularán (v. figs. 42-8 y 42-10, *C*). Como DOC tiene una importante actividad mineralocorticoide y sus concentraciones aumentan, estos individuos tienden a retener sal y agua, y sufren hipertensión.

http://booksmedicos.org

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. La glándula suprarrenal consta de una corteza de origen mesodérmico y una médula de origen neuroectodérmico. En la corteza se producen hormonas esteroideas, y en la médula, catecolaminas.
2. Las enzimas limitantes de la velocidad de la síntesis de catecolaminas medulares son la tirosina hidroxilasa y la dopamina-β-hidroxilasa, que se inducen por estimulación simpática, y la feniletanolamina-*N*-metiltransferasa, que se induce por el cortisol.
3. Las catecolaminas aumentan la glucemia y las concentraciones de ácidos grasos. Estimulan la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la lipólisis. Las catecolaminas incrementan el gasto cardíaco, pero tienen un efecto selectivo sobre el flujo sanguíneo en distintos órganos.
4. El feocromocitoma es un tumor de tejido cromafín que produce una cantidad excesiva de catecolaminas. Los síntomas de este tumor suelen ser esporádicos e incluyen hipertensión, cefaleas, sudoración, ansiedad, palpitaciones, dolor torácico e hipotensión ortostática.
5. La corteza suprarrenal muestra una clara zonificación estructural y funcional. La zona glomerular produce el mineralocorticoide aldosterona; la zona fascicular produce el glucocorticoide cortisol; y la zona reticular produce los andrógenos débiles DHEA y DHEAS.
6. El cortisol se une al receptor de glucocorticoides. Durante el estrés, el cortisol aumenta la glucemia al incrementar la gluconeogénesis hepática y la degradación de proteínas musculares para aumentar el aporte de precursores de la gluconeogénesis. El cortisol reduce también la captación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo, y tiene una acción permisiva sobre las catecolaminas y el glucagón. El cortisol ejerce múltiples efectos sobre otros tejidos. A nivel farmacológico, su acción más importante es la inmunosupresora/antiinflamatoria.
7. El cortisol se regula por el eje CRH-ACTH-cortisol. El cortisol ejerce un efecto de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo, tanto a nivel de las neuronas productoras de CRH como de las corticotropas hipofisarias. La CRH se regula por las diversas formas de estrés, incluidas las citocinas proinflamatorias, la hipoglucemia, el estrés neurogénico y la hemorragia, y por las estimulaciones diurnas.
8. Los andrógenos suprarrenales DHEA, DHEAS y androstenodiona son precursores de los andrógenos. Pueden convertirse en andrógenos activos en la periferia, y suponen el 50% de los andrógenos circulantes en las mujeres. En los hombres no se comprende bien el papel de los andrógenos suprarrenales, si es que tienen alguno. En las mujeres estos andrógenos suprarrenales inducen el crecimiento del vello púbico y axilar, y la libido. Un exceso de andrógenos suprarrenales en las mujeres determina diversos grados de masculinización y disfunción ovárica.
9. La zona glomerular de la corteza suprarrenal es el lugar de producción de aldosterona. La aldosterona es el mineralocorticoide natural más potente en los seres humanos. Induce la reabsorción de agua y sodio en el túbulo distal renal y el conducto colector, al tiempo que induce la secreción de potasio e hidrogeniones. La aldosterona induce también la reabsorción de agua y sodio en el colon y en las glándulas salivales. Realiza un efecto proinflamatorio e inductor de fibrosis en el aparato cardiovascular, y provoca hipertrofia con remodelación ventricular izquierda.
10. Las principales acciones de la angiotensina-II sobre la corteza suprarrenal son el aumento del crecimiento y la vascularización de la zona glomerular, el aumento de la actividad enzimática de StAR y CYP11B2 y el aumento de la síntesis de aldosterona.
11. Los principales estímulos para la producción de aldosterona son el aumento de la angiotensina-II y de la potasemia. La principal señal inhibidora es ANP.
12. La enfermedad de Addison es la insuficiencia cortical suprarrenal. Los síntomas más habituales son la hipotensión, la hiperpigmentación, la debilidad muscular, la anorexia, la hipoglucemia y la acidosis hiperpotasémica.
13. El síndrome de Cushing indica una hipercortisolemia. Si la base de la enfermedad es un aumento de la secreción hipofisaria de hormona adrenocorticotropa, se habla de enfermedad de Cushing. Los síntomas frecuentes en el síndrome de Cushing incluyen: grasa de distribución centrípeta, adelgazamiento muscular, debilidad muscular proximal, adelgazamiento de la piel con estrías abdominales, fragilidad capilar, resistencia a la insulina y policitemia.
14. La hiperplasia suprarrenal congénita se debe a una deficiencia enzimática congénita que bloquea la producción de cortisol. Este bloqueo enzimático determina un aumento de la secreción de ACTH, que estimula el crecimiento de la corteza suprarrenal y la secreción de precursores previos al bloqueo. La forma de deficiencia más frecuente es 21-hidroxilasa (CYP21B).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Los aparatos reproductores masculino y femenino

Los dos componentes básicos de los aparatos reproductores son las **gónadas** y la **vía reproductora**. Las gónadas (**testículos y ovarios**) realizan una **función endocrina** que está regulada por el **eje hipotálamo-hipófisis-gonadal**. Las gónadas se diferencian de otras glándulas endocrinas en que realizan también una función exocrina (**gametogénesis**). La vía reproductora participa en varios aspectos del desarrollo de los gametos, su función y transporte y, en las mujeres, permite la fecundación, la implantación y la gestación. La gametogénesis normal en las gónadas, y el desarrollo y la fisiología del aparato reproductor dependen por completo de la función endocrina gonadal. Las ramificaciones clínicas de esta dependencia hormonal incluyen la infertilidad cuando la producción de hormonas sexuales es escasa, los genitales ambiguos en los casos de expresión disregulada de la hormona o de su receptor, y los tumores malignos que responden a las hormonas, sobre todo el cáncer de mama y útero en las mujeres y de próstata en los hombres.

EL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

El aparato reproductor masculino ha evolucionado para conseguir una **gametogénesis continua durante toda la vida**, asociada con la **inseminación interna** ocasional con una **elevada densidad de espermatozoides** ($> 60 \times 10^6$/ml en 3-5 ml de semen). En el hombre adulto, las principales funciones de las hormonas gonadales son: *a)* apoyar la espermatogénesis (**gametogénesis**); *b)* mantener el aparato reproductor masculino y la producción del semen, y *c)* mantener los caracteres sexuales secundarios y la libido. No se reconoce una ciclicidad de esta actividad en el hombre.

LOS TESTÍCULOS

Histofisiología

A diferencia de los ovarios, los testículos se encuentran localizados fuera de la cavidad abdominal, dentro del **escroto** (fig. 43-1). Esta localización mantiene la temperatura testicular unos 2 °C por debajo de la corporal, algo esencial para el desarrollo óptimo de los espermatozoides. El **testículo** humano está cubierto de una cápsula de tejido conjuntivo y se divide en unos 300 **lobulillos** mediante tabiques fibrosos (fig. 43-2). Dentro de cada lobulillo se encuentran de dos a cuatro asas de los **túbulos seminíferos**. Casa asa se vacía en una red de túbulos anastomosados denominada **rete testis**. La rete se continúa de una serie de pequeños conductos, los **conductillos eferentes**, que se encargan de sacar el espermatozoide del testículo hacia la cabeza del **epidídimo** localizada en el polo superior del testículo (v. fig. 43-2). Cuando llega al epidídimo, el espermatozoide pasa de la **cabeza** al **cuerpo** y a la **cola** del mismo y, posteriormente, llega al **conducto deferente**. Los **espermatozoides** viables pueden almacenarse en la cola del epidídimo y el conducto deferente durante varios meses.

La presencia de los túbulos seminíferos genera dos compartimentos dentro de cada lobulillo: *a)* un compartimento intratubular, que está constituido por el **epitelio seminífero** del túbulo seminífero, y *b)* un compartimento peritubular, que se corresponde con los elementos neurovasculares, las células del tejido conjuntivo, las células inmunitarias y las **células intersticiales de Leydig**, cuya principal función es producir **testosterona** (fig. 43-3).

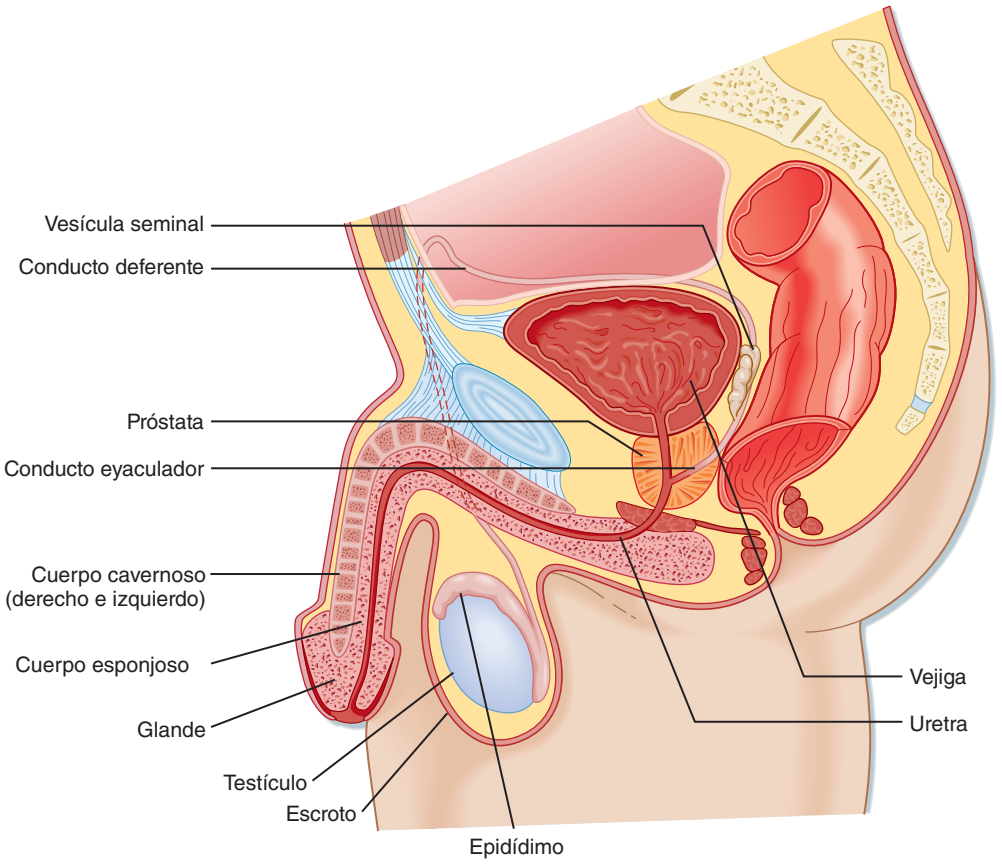
El compartimento intratubular

El túbulo seminífero se reviste de un **epitelio seminífero** complejo con dos tipos celulares: las **células espermáticas** en diversos estadios de **espermatogénesis** y las **células de Sertoli**, que son la «célula nodriza» en contacto estrecho con todas las células espermáticas (fig. 43-4).

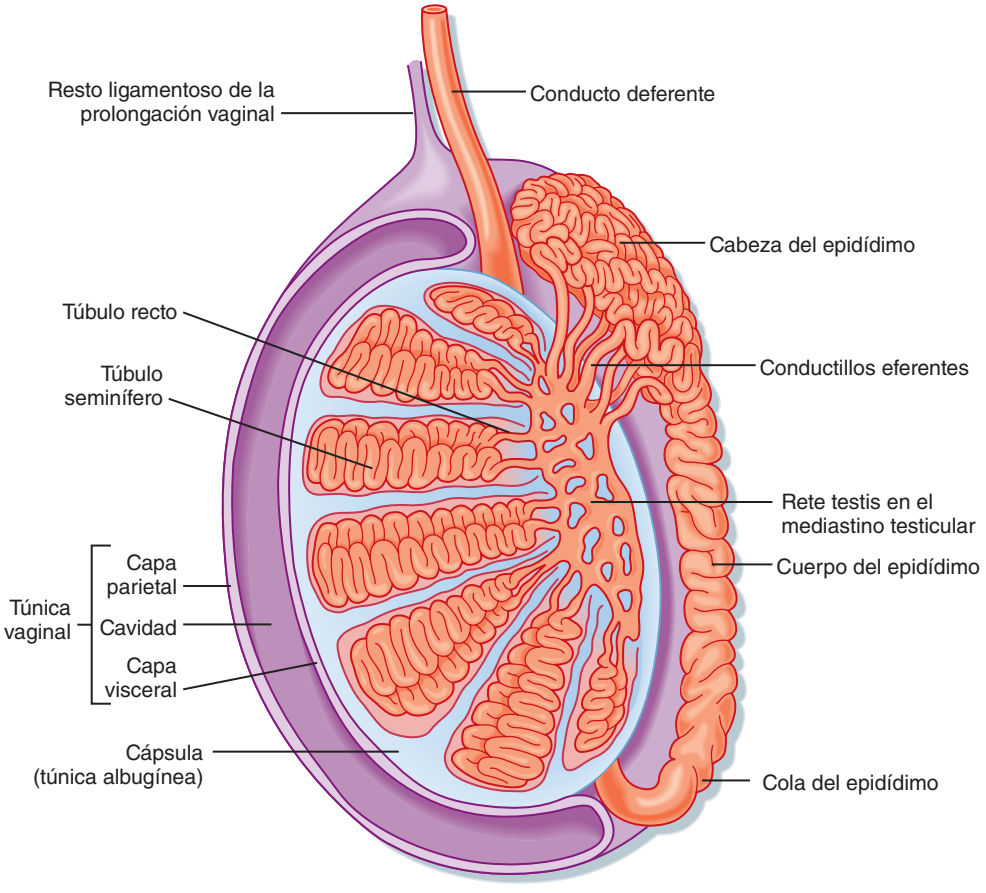
Desarrollo de los espermatozoides

La espermatogénesis es el conjunto de procesos de **mitosis** y **meiosis**. Las células madre, llamadas **espermatogonias**, se localizan en la parte basal del epitelio seminífero (v. fig. 43-4). Las espermatogonias se dividen mediante mitosis para generar espermatogonias hijas (**espermatocitogénesis**). Una o más espermatogonias siguen perteneciendo a la población de células madre y se quedan unidas firmemente a la lámina basal, pero la mayor parte de estas espermatogonias hijas entran en división meiótica, lo que culmina en la aparición de los espermatozoides haploides cuando se completa la meiosis. Estas divisiones se asocian con una **citocinesis incompleta** de forma que todas las células hijas quedan conectadas entre ellas por puentes citoplasmáticos. Esta configuración ayuda a sincronizar el desarrollo de una población clonal de células espermáticas. Las espermatogonias emigran en sentido apical, alejándose de la lámina basal cuando entran en la profase de la primera meiosis. En este momento se denominan **espermatocitos primarios** (v. fig. 43-4). Durante la profase de la primera meiosis, se produce el proceso más característico de la reproducción sexual que se caracteriza por reduplicación de los cromosomas, sinapsis, entrecruzamiento y recombinación homóloga. Al final de la primera división meiótica

http://booksmedicos.org

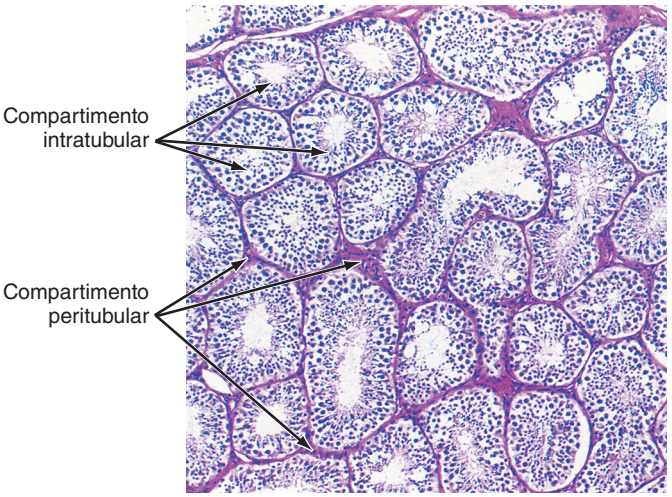


● **Figura 43-1.** Anatomía del aparato reproductor masculino. (Modificado de: Drake RL y cols.: Gray's Anatomy for Students, Filadelfia, Churchill Livingstone, 2005.)

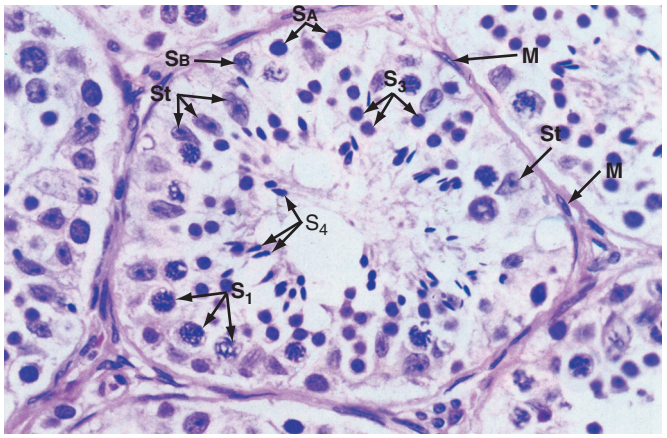


● **Figura 43-2.** Anatomía y organización del testículo. (Modificado de: Drake RL y cols.: Gray's Anatomy for Students, Filadelfia, Churchill Livingstone, 2005.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

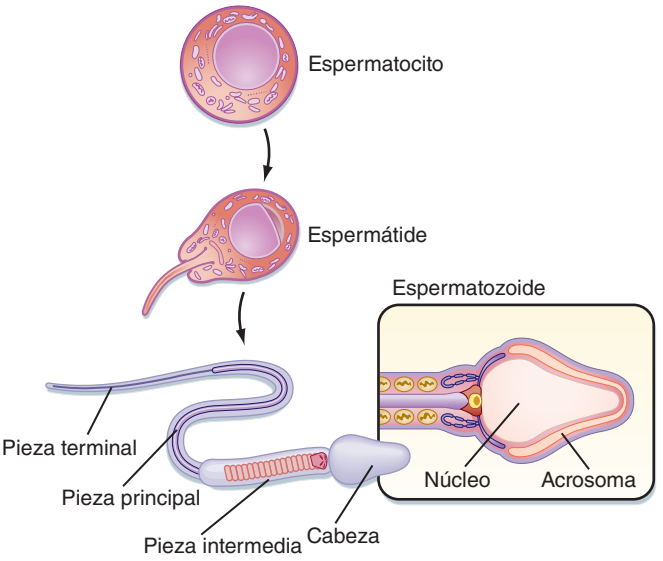


● **Figura 43-3.** Histología de un lobulillo testicular. (Tomado de Young B y cols.: Wheather's Functional Histology. A Text and Colour Atlas, 5.ª ed., Londres. Churchill Livingstone, 2006.)



● **Figura 43-4.** Histología de un túbulo seminífero. M: célula mioide justo por fuera de la lámina basal. S_1: espermatocito primario; S_3: espermátide; S_4: espermátide madura o espermatozoide; S_B y S_A: espermatogonias; St: célula de Sertoli. (Tomado de: Young B y cols.: Wheather's Functional Histology. A Text and Colour Atlas, 5.ª ed., Londres, Churchill Livingstone, 2006.)

aparecen los **espermatocitos secundarios**, que rápidamente (en 20 minutos) completan la segunda meiosis. Los productos iniciales de la meiosis son las **espermátides** haploides (v. fig. 43-4). Las espermátides son células pequeñas y redondeadas que experimentan una importante metamorfosis denominada **espermiogénesis** (fig. 43-5). Los productos de la espermiogénesis son los espermatozoides elongados. Cuando la espermátide madura para dar lugar al **espermatozoide**, el tamaño del núcleo se reduce y se forma una prominente cola. La cola contiene las estructuras microtubulares responsables de la propulsión del espermatozoide parecida a un flagelo. El material cromatínico del núcleo del espermatozoide se condensa, y la mayor parte del citoplasma se pierde. El acrosoma es una estructura rodeada de membrana, localizada en la cabeza del espermatozoide, que se comporta como un lisosoma porque contiene enzimas hidrolíticas importantes para la fecundación. Estas enzimas permanecen inactivas hasta que se produce la reacción acrosómica (v. más adelante).



● **Figura 43-5.** Estructura de los espermatozoides durante el proceso de espermatogénesis y espermiogénesis.

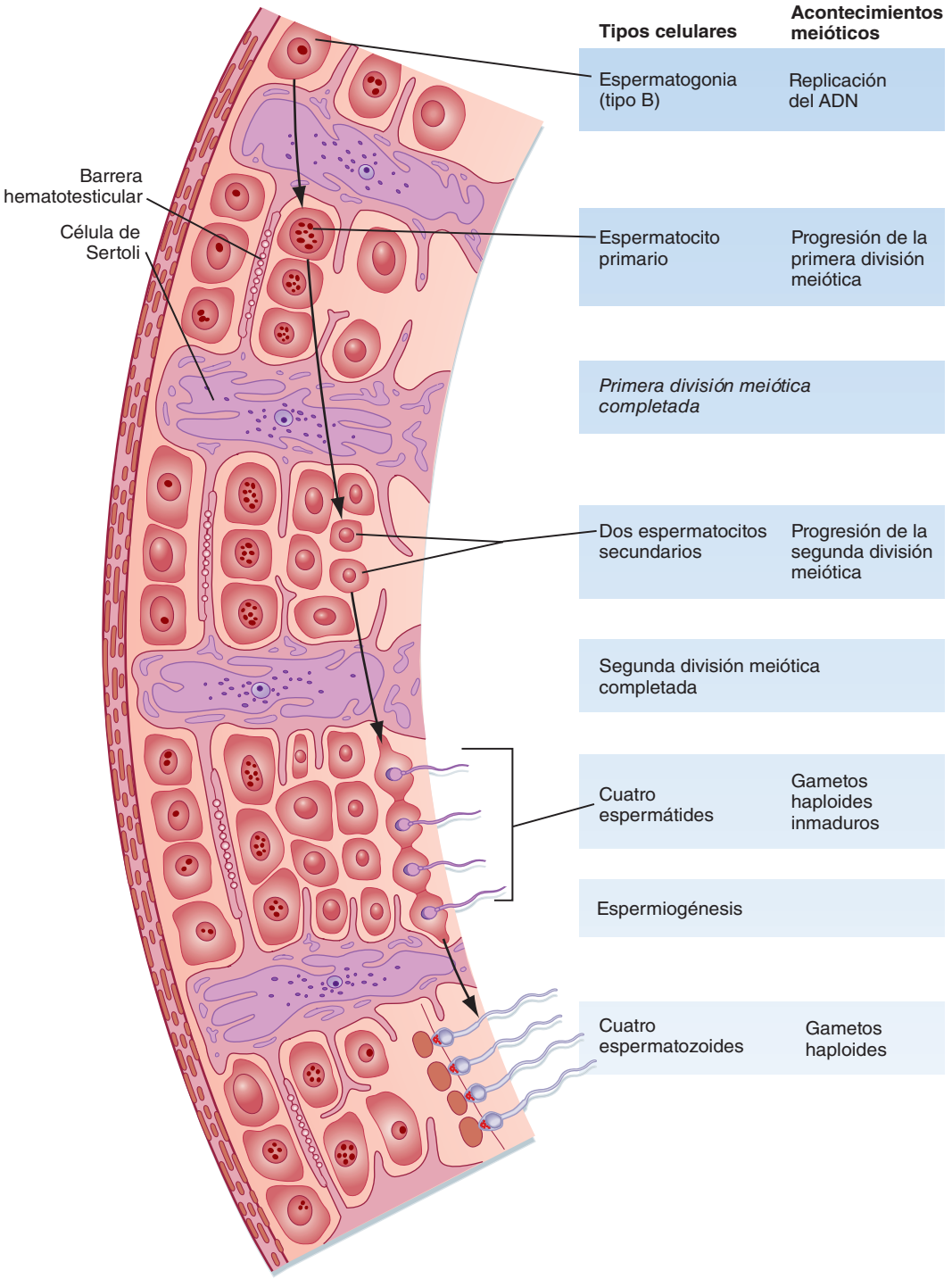
Los espermatozoides (v. fig. 43-4) se encuentran en la superficie del túbulo seminífero. La liberación del espermatozoide, o **espermiación**, se controla por las células de Sertoli. El proceso de espermatogénesis tarda unos 72 días. Una cohorte de espermatogonias adyacentes entran en este proceso cada 16 días, de forma que el proceso se produce de forma escalonada en un punto a lo largo del túbulo seminífero. Además, este proceso se escalona a lo largo del túbulo (es decir, no todas las espermatogonias entran en el proceso de espermatogénesis a la vez en toda la longitud del túbulo o de forma sincrónica con otro túbulo; existen unos 500 túbulos seminíferos en cada testículo; v. más adelante). Como los túbulos seminíferos dentro de un testículo miden unos 400 m de largo, los espermatozoides se generan de forma continua en muchos lugares dentro del testículo en un momento determinado.

Las células de Sertoli

Las **células de Sertoli** son las verdaderas células epiteliales del epitelio seminífero, y se extienden desde la lámina basal hasta la luz (v. fig. 43-4). Las células de Sertoli rodean a los espermatozoides, les dan soporte estructural dentro del epitelio y establecen uniones adherentes y en hendidura con las células espermáticas en todos los estadios madurativos. Mediante la formación y rotura de estas uniones, las células de Sertoli guían a las células espermáticas hacia la luz conforme progresan a estadios de la espermatogénesis más avanzados. La espermiación obliga a una rotura final de las uniones entre las células espermáticas y las de Sertoli.

Otra característica estructural importante de las células de Sertoli es la formación de uniones estrechas entre las células de Sertoli adyacentes (fig. 43-6). Estas uniones oclusivas entre las células de Sertoli dividen el epitelio seminífero en un compartimento basal en el que se alojan las espermatogonias y los espermatocitos primarios en estadios precoces, y otro compartimento adluminal que contiene los espermatocitos primarios en estadios más tardíos y todos los estadios posteriores de las células es-

http://booksmedicos.org



● Figura 43-6. Interacciones entre las distintas células del testículo en la regulación hormonal de la espermatogénesis. (Tomado de Carlson BM: Human Embryology and Developmental Biology. Filadelfia, Mosby, 2004.)

permáticas. Cuando los espermatocitos primarios precoces se desplazan en sentido apical desde el compartimento basal hacia el adluminal, las uniones estrechas tienen que romperse y volver a ensamblarse. Estas uniones estrechas forman la base física de la **barrera hematotesticular** (v. fig. 43-6), que crea un microambiente inmunológicamente seguro y especializado para el espermatozoide en desarrollo. Al bloquear la difusión paracelular, las uniones estrechas limitan el desplazamiento de sustancias entre la sangre y las células germinales en desarrollo mediante la vía de transporte que atraviesa las células de Sertoli y, de este modo, permite a esta célula controlar la disponibilidad de nutrientes para las células germinales.

La función de unas células de Sertoli sanas resulta esencial para la viabilidad y el desarrollo de las células espermáticas. Además, la espermatogénesis depende por completo de la testosterona producida en las células de Leydig peritubulares (v. más adelante) y, de hecho, son las células de Sertoli las que expresan el **receptor de andrógenos**, en lugar de las células espermáticas en desarrollo. De un modo similar, se necesita la hormona estimuladora de los folículos (FSH) para conseguir una producción de espermatozoides máxima, y también son las células de Sertoli las que expresan el **receptor para FSH**, en lugar de los espermatozoides en desarrollo. Por tanto, estas hormonas apoyan la espermatogénesis de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

forma indirecta mediante la estimulación de la función de las células de Sertoli.

Las células de Sertoli realizan muchas funciones más. Expresan la enzima CYP19 (también denominada aromatasa), que convierte la testosterona producida en las células de Leydig en el potente estrógeno estradiol-17β (v. más adelante). Esta producción local de estrógenos puede fomentar la espermatogénesis en los humanos. Las células de Sertoli también producen la **proteína transportadora de andrógenos** (ABP), que mantiene una elevada concentración de andrógenos dentro del compartimento adluminal, las luces de los túbulos seminíferos y la porción proximal del aparato reproductor masculino. Las células de Sertoli elaboran también una gran cantidad de líquido. Este líquido crea el medio de baño adecuado para el espermatozoide y ayuda a movilizar el espermatozoide inmóvil desde el túbulo seminífero al epidídimo. Las células de Sertoli también realizan una importante función fagocítica al digerir los **cuerpos residuales**, que se corresponden con el citoplasma que pierden los espermatozoides durante la espermiogénesis.

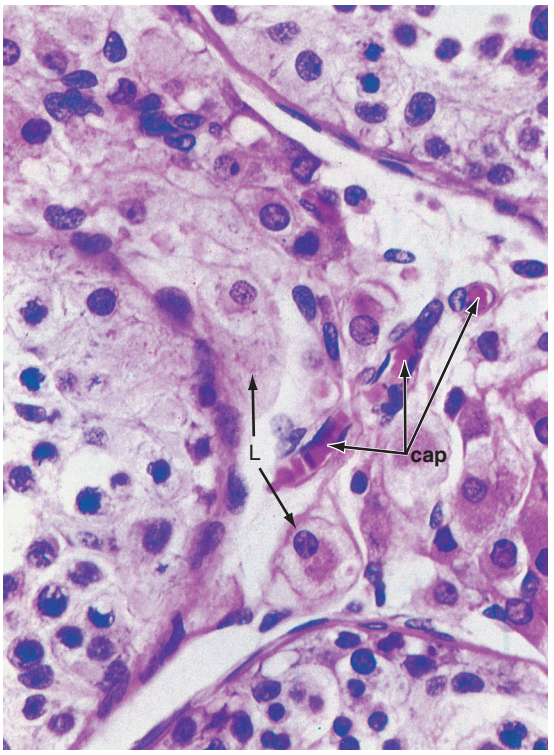
Por último, las células de Sertoli realizan una importante función endocrina. Durante el desarrollo, las células de Sertoli producen **hormona antimülleriana** (**AMH**; también conocida como **sustancia inhibidora de Müller**), que induce la regresión del conducto de Müller embrionario que está programado para dar lugar al aparato reproductor femenino (v. más adelante). Las células de Sertoli producen también la hormona **inhibina**, una hormona proteica heterodimérica relacionada con la familia del factor de crecimiento transformante β. La FSH estimula la producción de inhibina, que a su vez ejerce una retroalimentación negativa sobre las gonadotropas para inhibir la producción de FSH. Por tanto, la inhibina se encarga de mantener las concentraciones de FSH en unos valores determinados.

El compartimento peritubular

El compartimento peritubular contiene la célula endocrina principal del testículo, la **célula de Leydig** (fig. 43-7). En este compartimento también se encuentran los tipos de células comunes del tejido conjuntivo laxo y una red capilar peritubular extremadamente rica, que aporta nutrientes a los túbulos seminíferos (a través de las células de Sertoli), al tiempo que alejan la testosterona desde los testículos a la circulación periférica.

La célula de Leydig

Las células de Leydig son células estromales esteroidogénicas. Estas células sintetizan de novo colesterol, y también lo adquieren gracias a receptores para las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL) (llamado también receptor barredor BI [SR-BI]) y almacenan colesterol en forma de ésteres de colesterol, como se ha descrito en las células adrenocorticales (v. capítulo 42). El colesterol libre se genera por una hidrolasa de ésteres de colesterol y se transfiere a la membrana mitocondrial externa y, después, a la interna por un mecanismo dependiente de la proteína reguladora esteroidogénica aguda (StAR). Como sucede en todas las células esteroidogénicas, el colesterol se convierte en pregnenolona por la CYP11A1. Después, la pregnenolona se procesa a progesterona, 17-hidroxiprogesterona y androstenodiona por la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (**3β-HSD**) y **CYP17** (fig. 43-8). Recuérdese del capítulo 42 que CYP17 es una enzima bifuncional con **actividad 17-hidroxilasa** y **17,20-liasa**. La CYP17 tiene capacidad para realizar estas dos actividades de forma robusta en las células de Leydig. En este sentido, la célula de Leydig se parece a la célula de la zona reticular, salvo porque expresa una mayor concentración de 3β-HSD, lo que favorece en último término la **vía Δ4**. Otra diferencia fundamental es que la célula de Leydig expresa una isoforma específica de esta célula de la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (**17β-HSD tipo 3**), que convierte la **androstenodiona** en **testosterona** (v. fig. 43-8).



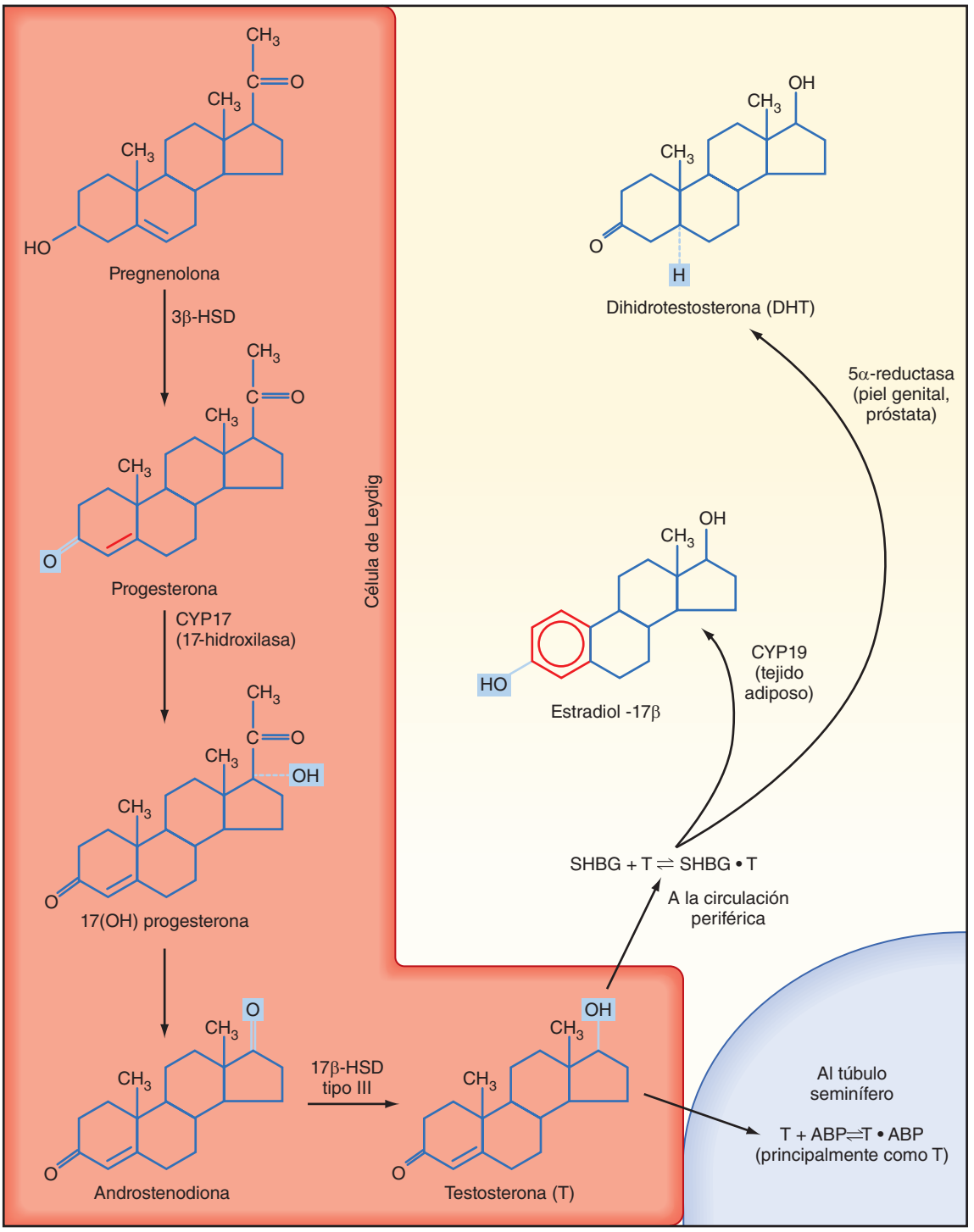
● **Figura 43-7.** Histología del espacio peritubular que contiene las células de Leydig (L) y está ricamente vascularizado por los capilares peritubulares (cap). (Modificado de Young B y cols.: Wheather's Functional Histology. A Text and Colour Atlas, 5.ª ed., Londres, Churchill Livingstone, 2006.)

DESTINO Y ACCIONES DE LOS ANDRÓGENOS

Andrógenos intratesticulares

La testosterona producida por las células de Leydig tiene varios destinos y múltiples acciones. Dada la proximidad de las células de Leydig con los túbulos seminíferos, una cantidad significativa de testosterona se difunde a los túbulos seminíferos y se concentra dentro del compartimento adluminal por ABP (v. fig. 43-8). Son necesarias unas concentraciones de testosterona dentro de los túbulos seminíferos 100 veces más concentradas que las circulantes para la espermatogénesis normal. Como se comentó antes, las células de Sertoli expresan la enzima **CYP19 (aromatasa)**, que convierte una pequeña cantidad de testosterona en el potente estrógeno **17β-estradiol**. Las células espermáticas humanas expresan por lo menos una isoforma del **receptor de estrógenos**, y existen algunas evidencias obtenidas en hombres con deficiencia de aromatasa de que esta producción local de estrógenos optimiza la espermatogénesis en los humanos.

http://booksmedicos.org



● **Figura 43-8.** Vías esteroidogénicas en las células de Leydig (se ha omitido el primer paso que convierte el colesterol en pregnenolona). La testosterona se secuestra mediante la unión a una proteína transportadora de andrógenos (ABP) dentro de los túbulos seminíferos o circula dentro de la sangre periférica ligada a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), y se puede convertir a nivel periférico en dihidrotestosterona o estradiol-17β. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

Conversión periférica a estrógenos

En varios tejidos (sobre todo en el tejido adiposo) la testosterona se convierte en estrógenos (v. fig. 43-8). Los estudios realizados en hombres con deficiencia de aromatasa han demostrado que la incapacidad de producir estrógenos determina una talla alta, por la falta de cierre de las epífisis de los huesos largos, y osteoporosis. Por tanto, los estrógenos periféricos desempeñan un importante papel en la maduración y la biología ósea en los hombres. Estos estudios también han demostrado que los estrógenos inducen la sensibilidad a la insulina, mejoran el perfil de lipoproteínas (aumentan el HDL y reducen el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

LDL y los triglicéridos) y realizan un efecto de retroalimentación negativa sobre las gonadotropas hipofisarias.

Conversión periférica a dihidrotestosterona

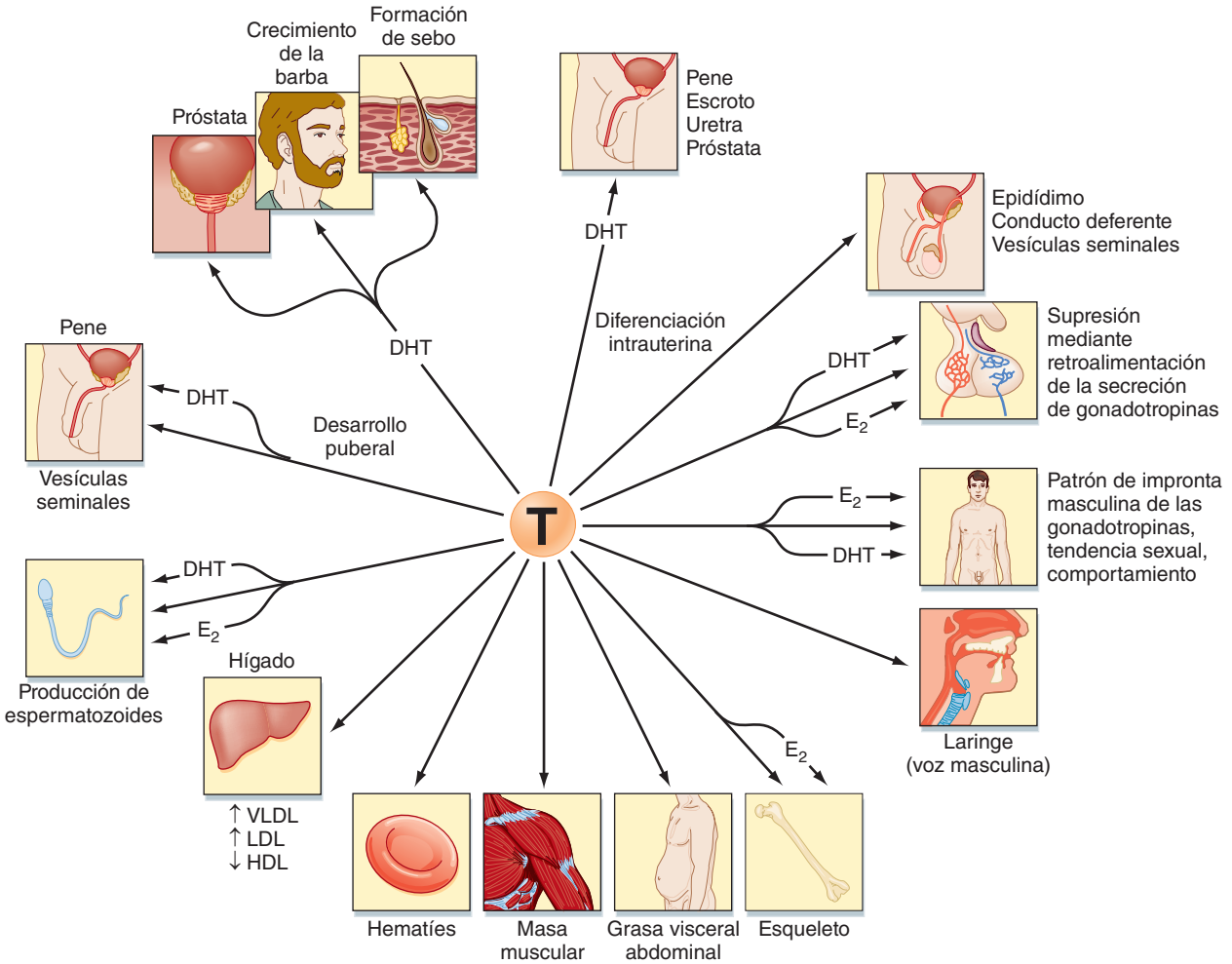
La testosterona se puede convertir también en un **andrógeno potente no aromatizable**, la **5α-dihidrotestosterona (DHT)**, por acción de la enzima **5α-reductasa** (v. fig. 43-8). Existen dos isoformas de esta enzima, los tipos 1 y 2. Las principales localizaciones de la 5α-reductasa de tipo 2 son el aparato urogenital masculino, la piel genital, los folículos pilosos y el hígado. La 5α-reductasa de tipo 2 genera DHT, necesario para la masculinización de los genitales externos dentro del útero y para muchos de los cambios asociados con la pubertad, incluidos el crecimiento y la actividad de la próstata (v. más adelante), el crecimiento del pene, el oscurecimiento y plegamiento del escroto, el crecimiento del vello púbico y axilar, el crecimiento del vello facial y corporal, y el aumento de la masa muscular (fig. 43-9). La aparición de la expresión de la 5α-reductasa de tipo 1 tiene lugar en la pubertad. Esta isoenzima se expresa principalmente en la piel, y contribuye a la actividad de las glándulas sebáceas y el acné que se observan en la pubertad. Dado que la DHT tiene una potente actividad inductora del crecimiento (es decir, trófica) sobre los órganos diana, el desarrollo de **inhibidores selectivos para la 5α-reductasa de tipo 2** ha beneficiado el tratamiento de la hipertrofia y el cáncer de próstata.

Acciones periféricas de la testosterona

La testosterona realiza una acción directa (es decir, sin necesidad de convertirse en DHT) sobre varios tipos celulares (v. fig. 43-9). Como ya se comentó antes, la testosterona regula la función de las células de Sertoli. Induce el desarrollo del tracto masculino a partir del conducto mesonéfrico en ausencia de 5α-reductasa. La testosterona realiza también varios efectos metabólicos, como aumentar las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y LDL, al tiempo que reduce la HDL, induce el depósito de tejido adiposo abdominal, aumenta la producción de hematíes, fomenta el crecimiento y la salud del hueso, y ejerce un efecto anabólico sobre las proteínas en el músculo. La testosterona es suficiente para mantener la función eréctil y la libido.

Mecanismo de la acción androgénica

La testosterona y la DHT actúan mediante el mismo receptor de andrógenos (RA). Este RA se localiza en el citoplasma unido a unas proteínas chaperonas cuando no existe el ligando. La unión de testosterona o de DHT con el RA condiciona la separación de las proteínas chapero-



● **Figura 43-9.** Espectro de los efectos de la testosterona (T). Obsérvese que algunos de estos efectos se deben a la acción de la propia testosterona, mientras que otros se median por la dihidrotestosterona (DHT) y el estradiol (E_2) tras ser producidos a partir de la testosterona. VLDL, LDL y HDL: lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad, respectivamente.

http://booksmedicos.org

nas, que se sigue de la traslocación al núcleo del complejo andrógenos-RA, con dimerización del mismo, unión al **elemento de respuesta a los andrógenos (ARE)** y reclutamiento de las proteínas coactivadoras y de unos factores de transcripción generales en la proximidad del promotor específico del gen. No está claro en qué sentido se diferencian la testosterona y la DHT en su capacidad de activar los RA en distintos tipos celulares, aunque la presencia de distintas proteínas coactivadoras en distintos tipos celulares posiblemente esté relacionada.

Transporte y metabolismo de los andrógenos

Conforme la testosterona penetra en la circulación periférica, se une y rápidamente se equilibra con las proteínas séricas. El 60% de la testosterona circulante está unida a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), el 38% se une a la albúmina, y un 2% queda como hormona «libre». La testosterona y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina. El 50% de los andrógenos excretados se encuentran como **17-cetosteroides urinarios**, y la mayor parte de los restantes se corresponden con andrógenos conjugados o derivados diol o triol. Sólo el 30% de los 17-cetoesteroides de la orina se originan en el testículo, y el resto se produce a partir de los andrógenos suprarrenales. Los andrógenos se conjugan con glucuronato o sulfato en el hígado, y estos **esteroides conjugados** se excretan por la orina.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-TESTÍCULO

El testículo se regula por un eje endocrino (fig. 43-10) en el que participan las **neuronas parvicelulares hipotalámicas productoras de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)** y las **gonadotropas hipotalámicas**, que producen la **hormona luteinizante (LH)** y la **hormona estimuladora de los folículos (FSH)**.

Regulación de la función de las células de Leydig

La célula de Leydig expresa el **receptor para LH**, que actúa sobre las células de Leydig igual que la hormona adrenocorticotropa (ACTH) lo hace sobre las células de la zona fascicular en la corteza suprarrenal (v. capítulo 42). Los efectos rápidos incluyen la hidrólisis de los ésteres de colesterol y la nueva expresión de la proteína StAR. Los efectos menos agudos incluyen un aumento de la expresión de los genes de las enzimas esteroidogénicas y la expresión del receptor LDL y SR-BI (receptor de HDL). A largo plazo, la LH induce el crecimiento y la proliferación de las células de Leydig.

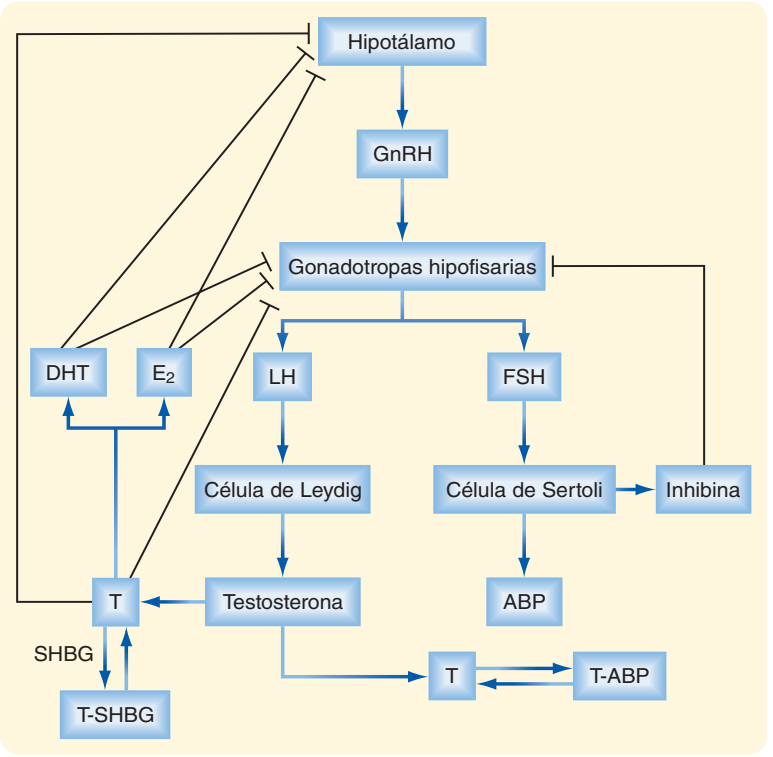
La testosterona realiza un efecto de retroalimentación negativa sobre la producción de LH en las gonadotropas hipofisarias en forma de testosterona y también de sus metabolitos, DHT y estradiol-17β. Estas tres hormonas esteroideas inhiben la expresión de LH-β y del receptor de GnRH. También inhiben la liberación de GnRH por las neuronas hipotalámicas (v. fig. 43-10).

Regulación de la función de las células de Sertoli

Las células de Sertoli se estimulan por la testosterona y la FSH. Además de estimular la síntesis de las proteínas en el aspecto como «célula nodriza» de la célula de Sertoli (p. ej., ABP), la FSH estimula la síntesis de la proteína dimérica **inhibina**. La inhibina se induce por la FSH y ejerce una retroalimentación negativa sobre las gonadotropas para inhibir de forma selectiva la producción de FSH (v. fig. 43-10).

EL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

Cuando los espermatozoides salen por los conductillos eferentes, abandonan la gónada y penetran en la vía re-



● **Figura 43-10.** Eje hipotálamo-hipófisis-testículo. Abreviaturas igual que en otras figuras.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A NIVEL CELULAR

Existe una importante «asa ciega» en el eje reproductor masculino, que se basa en el hecho de que las concentraciones intratesticulares de testosterona tienen que ser 100 veces superiores a las circulantes de la hormona para que se mantenga la espermatogénesis normal; sin embargo, las concentraciones circulantes de testosterona son las responsables de la retroalimentación negativa sobre la hipófisis y el hipotálamo. Esto implica que la administración exógena de testosterona puede aumentar las concentraciones circulantes para inhibir la LH, pero no lo suficiente como para que se acumulen dentro del testículo en las cantidades necesarias para la espermatogénesis normal. Sin embargo, la reducción de las concentraciones de LH reducirá la producción intratesticular de testosterona en las células de Leydig, con la consiguiente reducción de la espermatogénesis (fig. 43-11). Esta asa ciega se está estudiando en la actualidad como posible estrategia para la **anticoncepción oral masculina**, y también es la base de la esterilidad en algunos casos de **abuso de esteroides** por parte del hombre.

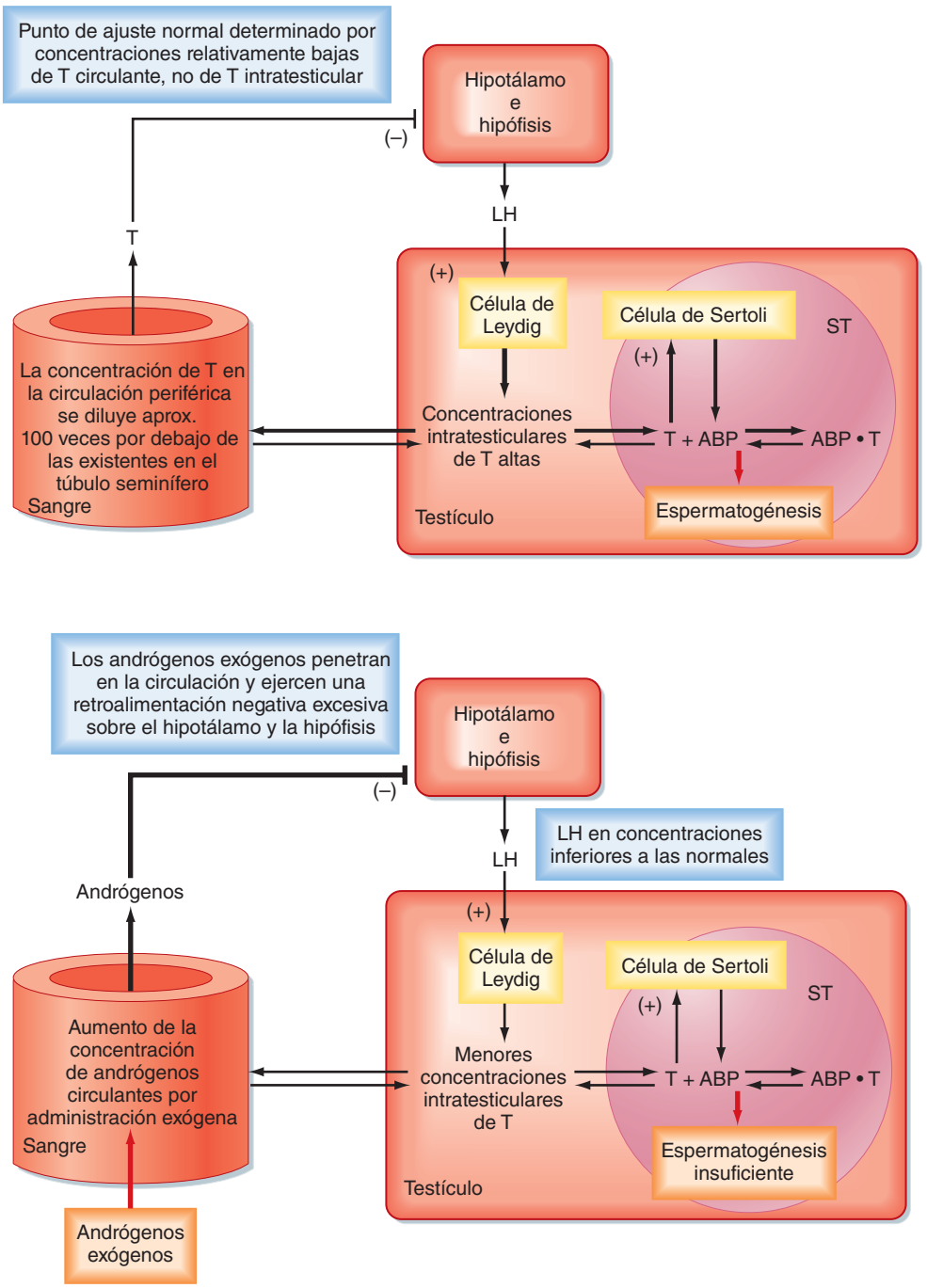


Figura 43-11. Diferencia entre las concentraciones de testosterona intratesticular y circulante y su importancia en el eje hipotálamo-hipófisis-testículo. **Imagen superior:** circuito de retroalimentación del hombre adulto normal. **Imagen inferior:** administración de testosterona (o análogo de andrógenos) que aumenta las concentraciones de testosterona circulante (andrógenos), lo que a su vez aumenta la retroalimentación negativa sobre la liberación de LH. La reducción de LH disminuye la actividad de las células de Leydig y la producción intratesticular de andrógenos. Las menores concentraciones intratesticulares de testosterona reducen la producción de espermatozoides y pueden ser causa de infertilidad. Obsérvese que el circuito de retroalimentación de inhibina se ha omitido en este diagrama. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

http://booksmedicos.org

productora masculina (v. fig. 43-1). Los segmentos de esta vía son los siguientes: el **epidídimo** (**cabeza, cuerpo** y **cola**), el **conducto deferente**, el **conducto eyaculador**, la uretra prostática, la uretra membranosa y la uretra peneana. A diferencia del aparato genital femenino, existe una **luz contigua** desde el túbulo seminífero hasta el extremo distal del aparato genital masculino (punta de la uretra peneana), y el aparato reproductor masculino se conecta con el **aparato urinario distal** (es decir, la **uretra masculina**). Además de transportar esperma, las principales funciones del aparato reproductor masculino son las siguientes:

1. *Maduración del espermatozoide.* El espermatozoide pasa un mes en el epidídimo, donde experimenta maduración. El epitelio del epidídimo es secretor, y añade numerosos componentes al líquido seminal. Los espermatozoides que entran en la cabeza del epidídimo son poco móviles, pero cuando salen por la cola del mismo muestran una potente motilidad unidireccional. Los espermatozoides también experimentan un proceso de **decapacitación**, que implica cambios en la membrana celular que evitan que se produzca la reacción acrosómica antes del contacto con el óvulo (v. más adelante). El espermatozoide se capacita en el aparato genital femenino dentro de la trompa. La función del epidídimo depende de los complejos testosterona-ABP luminales, que se originan en los túbulos seminíferos, y de la testosterona de la sangre.
2. *Almacenamiento y emisión de los espermatozoides.* Los espermatozoides se almacenan en la cola del epidídimo y el conducto deferente durante varios meses sin perder su viabilidad. La principal función del conducto deferente, además de servir de depósito, es empujar a los espermatozoides durante el coito hacia la uretra masculina. El conducto deferente tiene una capa muscular muy gruesa y ricamente inervada por nervios simpáticos. Como respuesta a la estimulación táctil repetida durante el coito, la capa muscular del conducto deferente recibe brotes de estimulación simpática que condicionan contracciones peristálticas. El vaciado del contenido del conducto deferente en la uretra prostática se denomina **emisión**, y ésta precede de forma inmediata a la **eyaculación**, que es la propulsión del semen fuera de la uretra masculina (v. más adelante).
3. *Producción y mezcla del esperma con el contenido seminal.* Durante la emisión, la contracción del conducto deferente coincide con la contracción de las capas musculares de dos glándulas accesorias sexuales, las **vesículas seminales** (derecha e izquierda) y la **próstata** (que rodea a la uretra prostática). En este momento, se produce la mezcla del esperma con todos los componentes del **semen**. Las vesículas seminales aportan el 60% aproximadamente del volumen. Estas glándulas son la principal fuente de **fructosa**, un nutriente fundamental para el espermatozoide. Las vesículas seminales también segregan **semenogelinas**, que inducen la coagulación del semen nada más producirse la eyaculación. La secreción alcalina de la próstata, que representa el 30% del volumen, es rica en **citrato, zinc, espermina** y **fosfatasa ácida**. El **antígeno prostático específico (PSA)** es una proteasa de serina que licúa el semen coagulado en unos pocos minutos. Se puede detectar PSA en la sangre en las infecciones prostáticas, en la hipertrofia benigna de la próstata y en el carcinoma prostático, y en este momento es un indicador de salud de este órgano. Los principales tampones en el semen son el fosfato y el bicarbonato. Una tercera glándula accesoria, las **glándulas bulbouretrales** (denominadas también glándulas de Cowper) se vacían en la uretra peneana como respuesta a la excitación sexual antes de la emisión y la eyaculación. Esta secreción contiene mucho moco, lo que lubrica, limpia y tampona la uretra. Los recuentos promedio de espermatozoides son de 60-100 millones/ml de semen. Los hombres con recuentos inferiores a 20 millones/ml, que tienen menos del 50% de espermatozoides móviles o menos del 60% de formas normales, suelen ser infértiles.
4. *Erección y eyaculación.* La emisión y la eyaculación se producen durante el coito como respuesta a un arco reflejo que implica la estimulación sensitiva del pene (a través del nervio pudendo), seguida de la estimulación simpática motora del músculo liso del tracto genital masculino y de la estimulación motora somática de los músculos situados en la base del pene. Sin embargo, para que pueda producirse el coito, el varón debe conseguir y ser capaz de mantener una **erección del pene**. El pene es un órgano diseñado para separar las paredes de la vagina, atravesar el espacio potencial de la luz vaginal y depositar el semen en el extremo distal de la luz vaginal, cerca del cérvix. Este proceso de **inseminación interna** sólo se puede realizar si el pene está rígido por la erección.

La erección es un proceso neurovascular. El pene está constituido por tres cuerpos eréctiles: dos **cuerpos cavernosos** y un **cuerpo esponjoso** (fig. 43-12, *A*). La uretra peneana atraviesa el cuerpo esponjoso. Estas tres estructuras están constituidas por un **tejido eréctil**, una red anastomosada de **espacios vasculares cavernosos** potenciales, revestidos de un endotelio continuo apoyado en un tejido conjuntivo laxo. Cuando el pene está **flácido** el flujo a los espacios cavernosos es mínimo (v. fig. 43-12, *A*), debido a la vasoconstricción de los vasos (denominados arterias helicinas) y al alejamiento del flujo de los espacios cavernosos. Sin embargo, cuando se produce la exci-

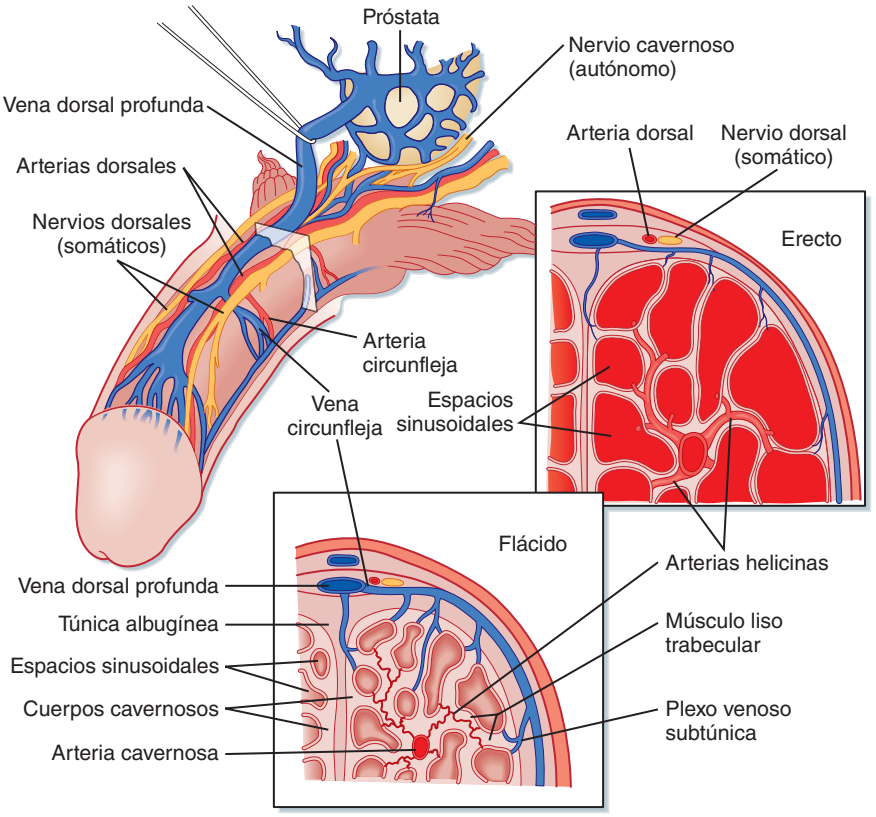
APLICACIÓN CLÍNICA

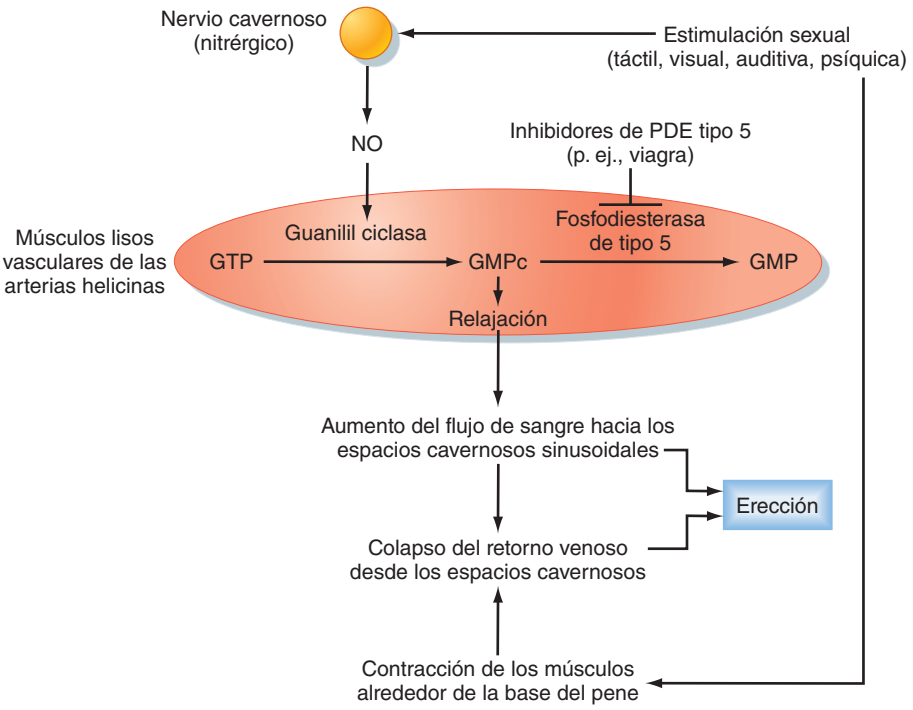
La incapacidad de conseguir o mantener la erección se conoce como **disfunción eréctil (DE)** y es una causa de infertilidad. Múltiples factores pueden ser el origen de la DE, incluida una producción insuficiente de andrógenos; lesiones neurovasculares (por diabetes mellitus, lesiones medulares); lesiones estructurales del pene, periné o pelvis; factores psicosociales (depresión, ansiedad ante el rendimiento), y medicamentos con receta o drogas de consumo lúdico, incluidos el alcohol y el tabaco. Un gran avance en el tratamiento de algunos tipos de disfunción eréctil es el uso de inhibidores selectivos de la GMPc fosfodiesterasa (como la **viagra**), que ayudan a mantener la erección (fig. 43-12, *B*).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

tación sexual, los nervios cavernosos parasimpáticos que inervan el músculo liso vascular de las arterias helicinas liberan óxido nítrico (NO). El NO activa la guanilil ciclasa, de forma que aumenta el GMPc y esto reduce la [Ca^{++}] intracelular y produce relajación muscular (fig. 43-12, *B*). La vasodilatación permite que la sangre fluya hacia los espacios cavernosos e induce su ingurgitación y la erección. También ejerce presión sobre las venas del pene, y reduce así el drenaje venoso (fig. 43-12, *B*).





● **Figura 43-12.** **A**, Disposición de la vasculatura y el tejido cavernoso dentro del pene. En estado de flacidez, el flujo de sangre hacia los espacios cavernosos queda limitado por la contracción de las arterias helicitas. (Tomado de Bhasun S y cols. En: Larsen P y cols. [dirs.]: Williams Textbook of Endocrinology, 10.ª ed., Filadelfia, Saunders, 2003.) **B**, Esquema de los acontecimientos neurovasculares que culminan en la erección del pene.

http://booksmedicos.org

ANDROPAUSIA

Los hombres no presentan una **andropausia** definida. Sin embargo, conforme el hombre envejece, la sensibilidad frente a la LH disminuye, y se reduce la producción de andrógenos. Cuando esto sucede, aumentan las concentraciones de LH y FSH. Aunque la producción de espermatozoides empieza a disminuir clásicamente a partir de los 50 años, muchos hombres conservan su función reproductora y la espermatogénesis durante toda la vida.

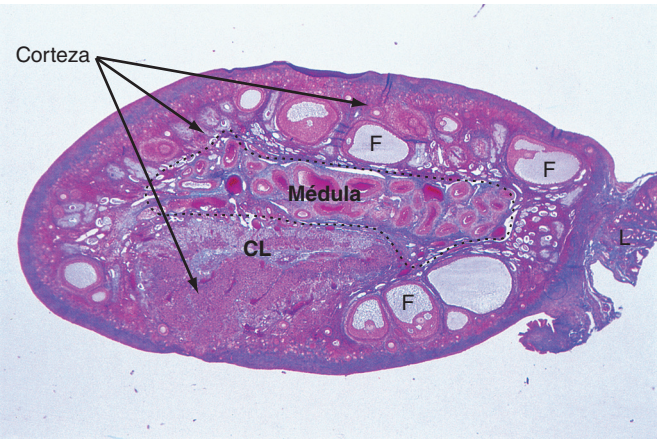
EL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

El aparato reproductor femenino está constituido por las gónadas, llamadas **ovarios**, y el sistema de tubos, que incluye las **trompas de Falopio, el útero, el cérvix, la vagina** y los **genitales externos**.

EL OVARIO

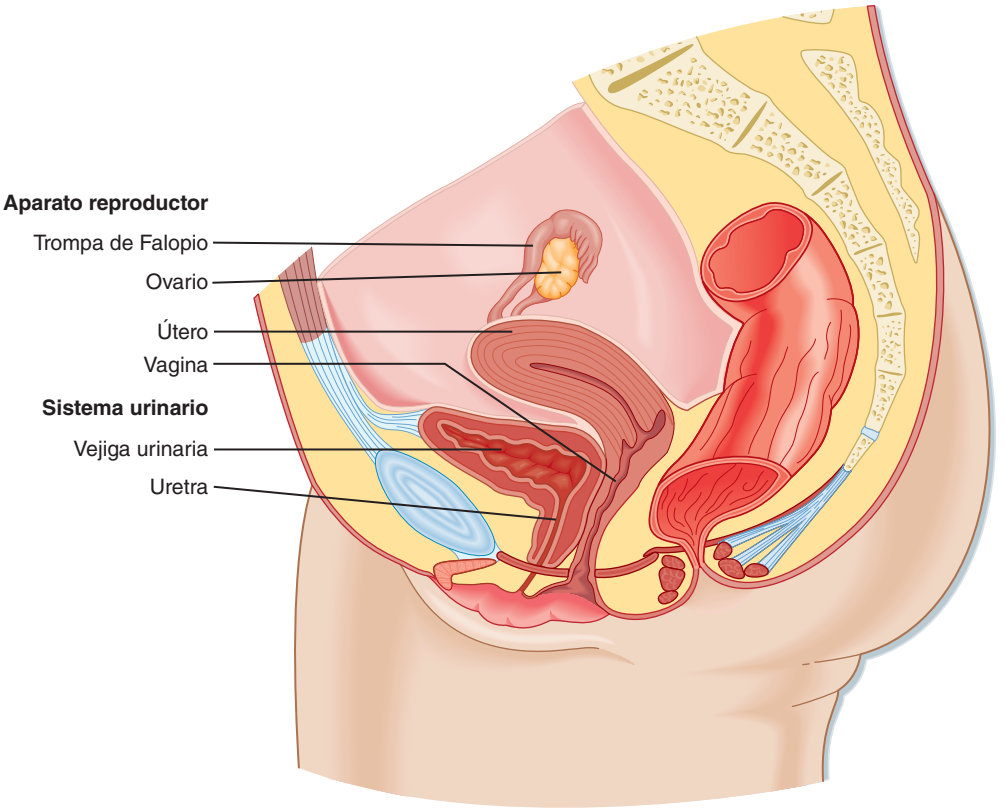
El ovario se localiza dentro de un repliegue de peritoneo denominado **ligamento ancho**, en general cerca de la pared lateral de la cavidad pélvica (fig. 43-13). Como el ovario se extiende en la cavidad peritoneal, el óvulo liberado pasa un tiempo breve dentro de esta cavidad hasta que es captado por la trompa.

El ovario se divide en una corteza externa y una médula interna (fig. 43-14). Los elementos neurovasculares inervan la médula ovárica. La corteza ovárica está constituida por una estroma densamente celular, dentro de la cual se encuentran los **folículos ováricos** (v. fig. 43-14), que contienen un ovocito primario rodeado de células foliculares. La corteza se recubre de una cápsula de tejido conjuntivo, la túnica albugínea, y una capa de epitelio simple que corresponde a **células epiteliales de la superficie ovárica**. El ovario no da origen a tubos que transmitan los gametos a la vía reproductora. Por tanto, el proceso de la ovulación implica un proceso inflamatorio que erosiona la pared del ovario. Tras la ovulación, las células epiteliales de la superficie ovárica se dividen con rapidez para reparar la pared.



● **Figura 43-14.** Histología del ovario. CL: cuerpo lúteo; F: folículo. (Modificado de Young B y cols.: Wheather's Functional Histology. A Text and Colour Atlas, 5.ª ed., Londres, Churchill Livingstone, 2006.)

● **Figura 43-13.** Anatomía del aparato reproductor femenino. (Modificado de: Drake RL y cols.: Gray's Anatomy for Students, Filadelfia, Churchill Livingstone, 2005.)



© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Crecimiento, desarrollo y función del folículo ovárico

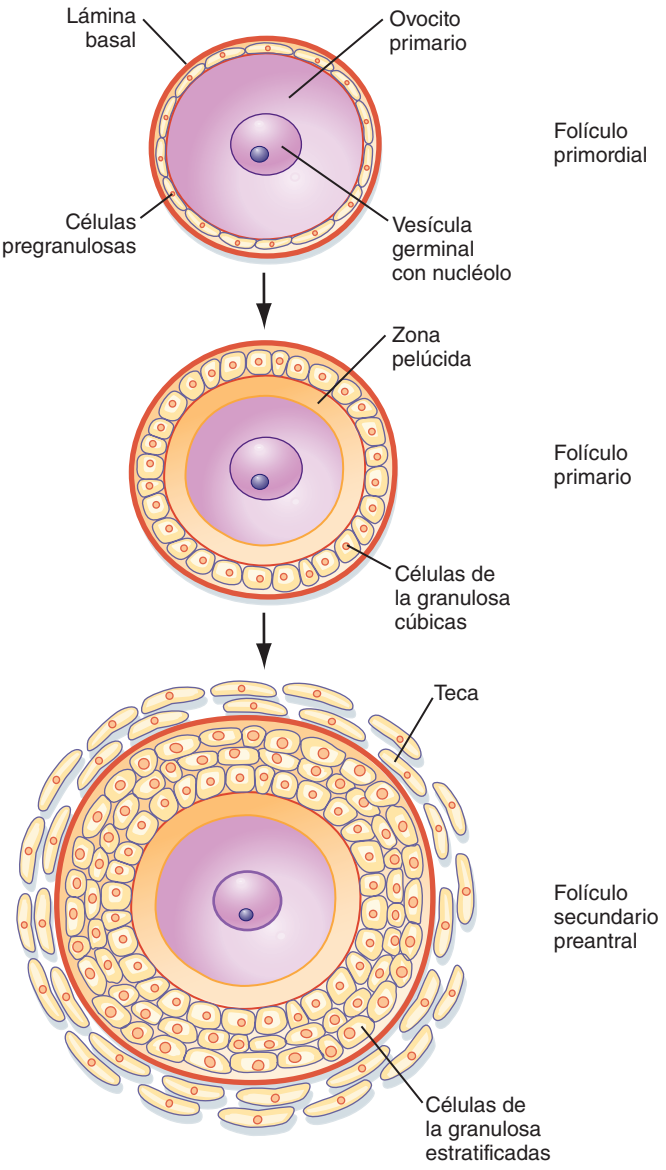
El folículo ovárico es la unidad funcional del ovario, y se encarga de la gametogénesis y de la función endocrina. Un corte histológico del ovario de una mujer premenopáusica que tiene ciclos muestra estructuras foliculares en muchos estadios distintos del desarrollo. La historia vital de un folículo puede dividirse en las siguientes fases:

1. Folículo primordial en reposo.
2. Folículo preantral en crecimiento (primario y secundario).
3. Folículo antral en crecimiento (terciario).
4. Folículo dominante (preovulatorio, folículo de De-Graaf).
5. Folículo dominante en el período preovulatorio.
6. Cuerpo lúteo (de la menstruación o del embarazo).
7. Folículos atrésicos.

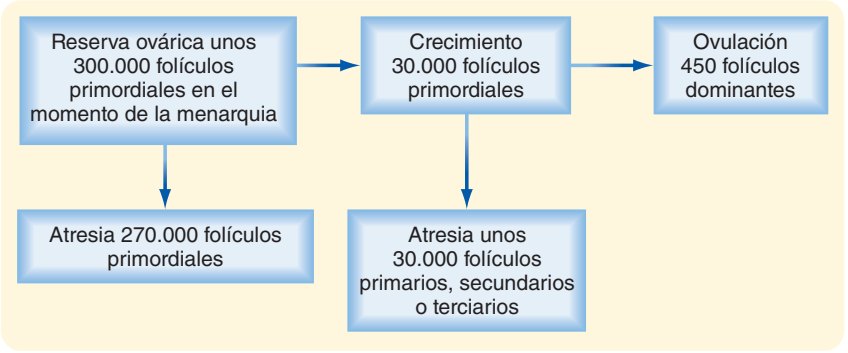
Folículo primordial en reposo

Crecimiento y estructura. Los folículos primordiales en reposo (fig. 43-15) son la estructura folicular más precoz y sencilla en el ovario. Aparecen a mitad de la gestación por la interacción entre los gametos y las células somáticas. Las células germinales primordiales que han emigrado hacia las gónadas siguen dividiéndose por mitosis como ovogonias hasta el quinto mes de gestación en los humanos. En este momento, unos 7 millones de ovogonias entran en meiosis y se convierten en **ovocitos primarios**. Durante este tiempo, los ovocitos primarios se rodean de un epitelio simple de **células foliculares** somáticas, creando así los folículos primordiales (v. fig. 43-15). Las células foliculares crean **uniones en hendidura** entre ellas y con el ovocito. Las células foliculares en ellas mismas representan un verdadero epitelio avascular rodeado por una lámina basal. Igual que sucede con las interacciones entre las células de Sertoli y los espermatozoides, una subpoblación de células de la granulosa siguen unidas de forma estrecha a los ovocitos durante todo su desarrollo. Las células de la granulosa aportan los nutrientes, como aminoácidos, ácidos nucleicos y piruvato, que permiten mantener la maduración del ovocito.

Los folículos primordiales son la reserva ovárica de folículos (fig. 43-16). Esta reserva se reduce desde un número inicial aproximado de 7 millones a menos de 300.000 folículos cuando se alcanza la madurez reproductora. Una mujer ovulará unos 450 de estos folículos entre la menarquia (primer ciclo menstrual) y la menopausia (final de los ciclos). En el momento de la me-



● **Figura 43-15.** Desarrollo de un folículo primordial hasta el folículo secundario preantral. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)



● **Figura 43-16.** Destino de los folículos ováricos. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

http://booksmedicos.org

nopausia, quedarán menos de 1.000 folículos primordiales en el ovario. Los folículos primordiales se pierden principalmente por la muerte secundaria a la atresia folicular. Sin embargo, un pequeño grupo de folículos primordiales entran en el crecimiento folicular a modo de oleadas. Dado que la reserva folicular es un número fijo y finito, la velocidad con la cual los folículos primordiales mueren o empiezan a desarrollarse (o ambas cosas) determinará la duración de la vida reproductiva de la mujer. La edad de aparición de la menopausia tiene una gran influencia genética, pero también depende de factores ambientales. Por ejemplo, el tabaquismo agota de forma significativa la reserva ovárica. Una velocidad de atresia ovárica o de desarrollo rápida agotará la reserva y será causa de una insuficiencia ovárica prematura.

Las gonadotropinas hipofisarias mantienen la reserva ovárica normal al fomentar la buena salud del ovario. Sin embargo, la velocidad a la cual los folículos primordiales en reposo entran en el proceso de crecimiento parece independiente de las gonadotropinas hipofisarias. La decisión de un folículo ovárico en reposo de empezar la fase de crecimiento inicial depende de factores paracrinos intraováricos, que se producen en las células foliculares y los ovocitos.

El gameto. En los folículos primordiales los gametos derivan de las ovogonias que han entrado en la primera división meiótica; estas ovogonias se denominan ovocitos primarios. Éstos persisten durante la mayor parte de la profase de la primera división meiótica (llamada profase I) durante un período de 2 semanas, y después se detienen en el estadio de **diploteno**. Este estadio se caracteriza por la descondensación de la cromatina, que permite la transcripción necesaria para la maduración del ovocito. La parada meiótica en este estadio, que puede durar hasta 50 años, parece debida a una «incompetencia madurativa» o ausencia de las proteínas del ciclo celular necesarias para completar la meiosis. El núcleo del ovocito, denominado **vesícula germinal**, sigue intacto en este estadio.

Folículos preantrales en crecimiento

Crecimiento y estructura. El primer estadio de crecimiento folicular es **preantral**, nombre que alude al desarrollo que se produce antes de la formación de la **cavidad antral** llena de líquido. Uno de los primeros signos visibles de crecimiento folicular es la aparición de células de la granulosa cúbicas. En este momento, el folículo se denomina **folículo primario** (v. fig. 43-15). Conforme proliferan las células de la granulosa, forman un epitelio multiestratificado (con muchas capas) alrededor del ovocito. En este momento, el folículo se conoce como **folículo secundario** (v. fig. 43-15).

Cuando el folículo secundario tiene ya de tres a seis capas de células granulosas, segrega factores paracrinos que inducen la diferenciación de las células estromales vecinas en **células de la teca** epitelioides. Las células de la teca forman una capa de células aplanadas alrededor del folículo. Cuando se forma la capa de células de la teca, el folículo se empieza a denominar **folículo maduro preantral** (v. fig. 43-15). En los humanos, el folículo primario tarda varios meses en llegar a ser un folículo maduro preantral.

El desarrollo folicular se asocia con un desplazamiento hacia dentro del folículo, que pasa desde la corteza externa hacia la interna, más cerca de los vasos de la médula ovárica. Los folículos liberan factores angiogénicos que inducen el desarrollo de una o dos arteriolas que forman una vaina vascular alrededor del folículo.

El gameto. Durante el estadio preantral, el ovocito empieza a crecer y producir proteínas celulares y de secreción. El ovocito comienza a segregar glucoproteínas de la matriz extracelular, denominadas **ZP1, ZP2** y **ZP3**, que forman la **zona pelúcida** (v. fig. 43-15). El espesor de la zona pelúcida aumenta, y constituye un lugar de unión específico para cada especie para los espermatozoides durante la fecundación (v. más adelante). Es importante que las células de la granulosa y el ovocito mantengan un contacto con hendiduras mediante las proyecciones celulares que atraviesan la zona pelúcida. El ovocito sigue segregando factores paracrinos, que regulan el crecimiento y la diferenciación de las células foliculares.

Función endocrina. Las células de la granulosa expresan el **receptor de FSH** durante este período, pero principalmente dependen de los factores del ovocito para crecer. No producen hormonas ováricas en esta fase tan precoz del desarrollo folicular. Las células tecales recién aparecidas son análogas a las células de Leydig testiculares en las que se localizan por fuera de las células «nodriza» epiteliales, expresan el **receptor para LH** y producen **andrógenos**. La principal diferencia entre las células de Leydig y las de la teca es que las segundas no presentan altas concentraciones de 17β-HSD. Por tanto, el principal producto de las células de la teca es la **androstenodiona** en lugar de la testosterona. La producción de androstenodiona en esta fase es mínima.

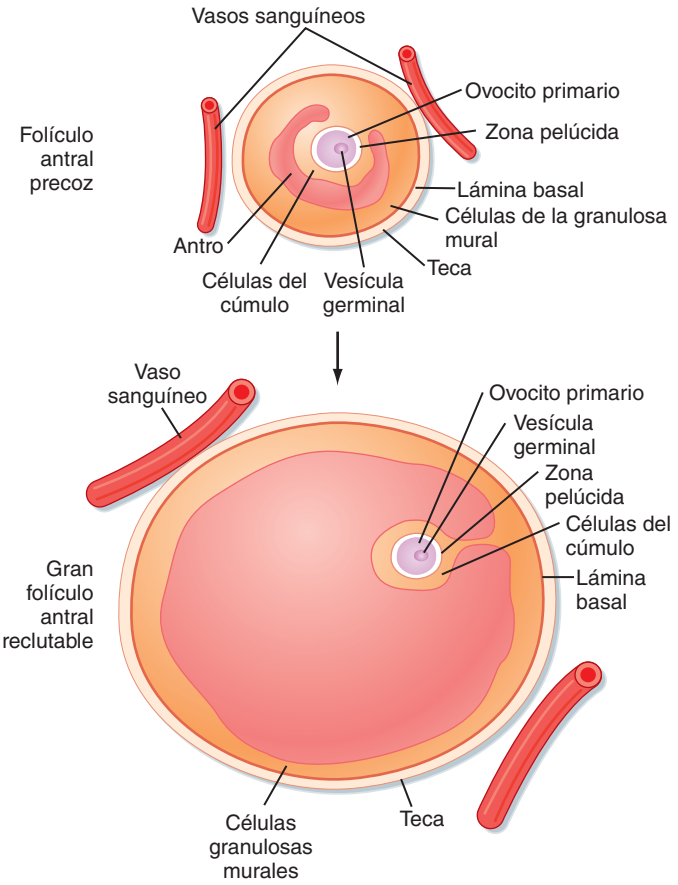
Folículos antrales en crecimiento

Crecimiento y estructura. Los folículos preantrales maduros se convierten en **folículos antrales precoces** (fig. 43-17) en unos 25 días, durante los cuales crecen desde un diámetro de 0,1 mm a 0,2 mm. Cuando el epitelio de la granulosa aumenta hasta 6-7 capas, empiezan a aparecer espacios llenos de líquido entre las células que coalescen para formar el **antro**. Durante unos 45 días, esta oleada de folículos antrales pequeños sigue creciendo hasta dar lugar a folículos antrales grandes y reclutables, que miden 2-5 mm de diámetro. Este período de crecimiento se caracteriza por un aumento en 100 veces de las células granulosas (que pasan de ser unas 10.000 a alcanzar el millón). También se caracteriza por edema de la cavidad antral, que divide cada vez más las células granulosas en dos poblaciones distintas (v. fig. 43-17).

Las **células de la granulosa murales** (también denominadas **estrato granuloso**) forman la pared externa del folículo. La capa basal está unida a la lámina basal y en estrecha proximidad con las capas de la teca más externas. Las células de la granulosa murales se vuelven muy esteroidogénicas, y siguen en el ovario tras la ovulación para formar el cuerpo lúteo.

Las **células del cúmulo** son las células internas que rodean al ovocito (se conocen también como **cúmulo oóforo** y **corona radiada**). La células más internas del cúmulo conservan uniones en hendidura y adherentes con el ovocito. Las células del cúmulo se liberan con el ovocito (se llaman en conjunto **complejo ovocito-cúmulo**) durante el proceso de la ovulación. Las células del cúmulo resultan fundamentales para que el extremo con fimbrias de la trompa pueda «capturar» y desplazar el ovocito mediante un mecanismo de transporte ciliar a

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



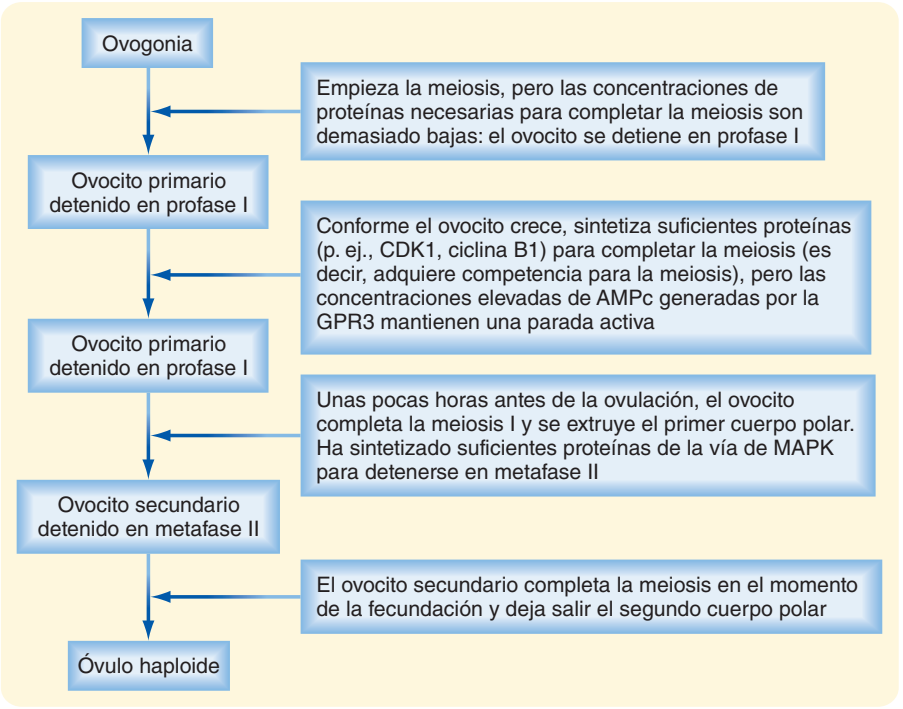
● **Figura 43-17.** Desarrollo de un folículo antral precoz hasta un folículo maduro preovulatorio. (Modificado de: Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

lo largo de la longitud de la trompa hasta el lugar de la fecundación (v. más adelante).

El crecimiento normal de folículos antrales precoces depende, en gran medida, de la FSH hipofisaria. Los folículos antrales grandes dependen mucho de la FSH hipofisaria para su crecimiento y el mantenimiento de la viabilidad. Como se comenta más adelante, los folículos de 2-5 mm son reclutados para entrar en una fase de crecimiento rápido mediante el incremento transitorio de FSH al final del ciclo menstrual previo.

El gameto. El ovocito crece con rapidez en los primeros estadios de los folículos antrales, y luego este crecimiento es más lento en los folículos más grandes. Durante el estadio antral, el ovocito sintetiza suficiente cantidad de componentes del ciclo celular, de forma que adquiere competencia para culminar la meiosis I en el momento de la ovulación (hay que recordar que el óvulo humano queda detenido tras la ovulación en un segundo punto, metafase II, hasta que es fecundado por el espermatozoide). Por tanto, en los folículos primarios y secundarios el ovocito no completa la meiosis I por la gran escasez de proteínas asociadas a las meiosis específicas. Sin embargo, los folículos antrales de mayor tamaño adquieren **competencia para la meiosis,** pero siguen **parados en meiosis** hasta que se produce el pico de LH a mitad del ciclo. La parada meiótica se consigue gracias a las elevadas concentraciones de AMPc en el ovocito maduro (figs. 43-18 y 43-19).

Función endocrina. Las células de la teca de los folículos antrales de gran tamaño producen grandes cantidades de androstenodiona y testosterona. Los andrógenos se convierten en estradiol-17β en las células de la granulosa (v. más adelante). Sin embargo, en esta fase la FSH estimula la proliferación de las células de la granulosa e induce la expresión de la CYP19 (aromatasa) necesaria para la síntesis de estrógenos. Además, las células de la granulosa murales de los folículos antrales más



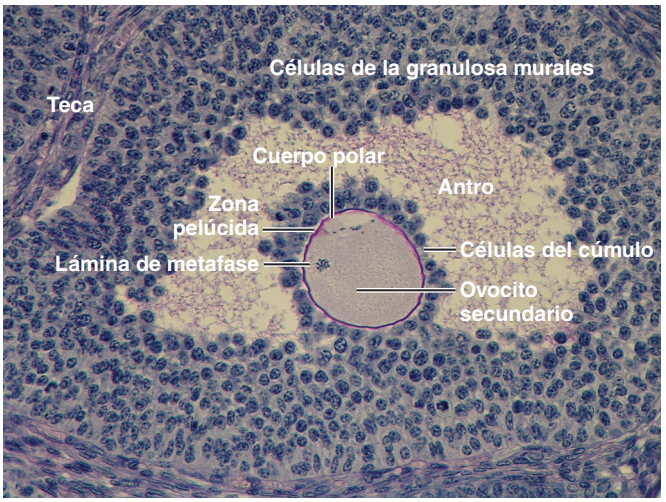
● **Figura 43-18.** Acontecimientos implicados en la parada meiótica y maduración del ovocito. MAPK: proteincinasa activada por mitógenos. (Modificado de: Porterfield SP, White BA. Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

http://booksmedicos.org

grandes producen cada vez más cantidad de **inhibina B** durante la fase folicular inicial. Unas concentraciones bajas de estrógenos e inhibina ejercen una retroalimentación negativa sobre la secreción de FSH, contribuyendo así a la selección del folículo con las células que más responden a la FSH.

Folículo dominante

Crecimiento y estructura. Al final del ciclo menstrual previo, una serie de folículos antrales de gran tamaño (2-5 mm) (v. fig. 43-17) son **reclutados** para empezar un desarrollo rápido dependiente de las gonadotropinas. El

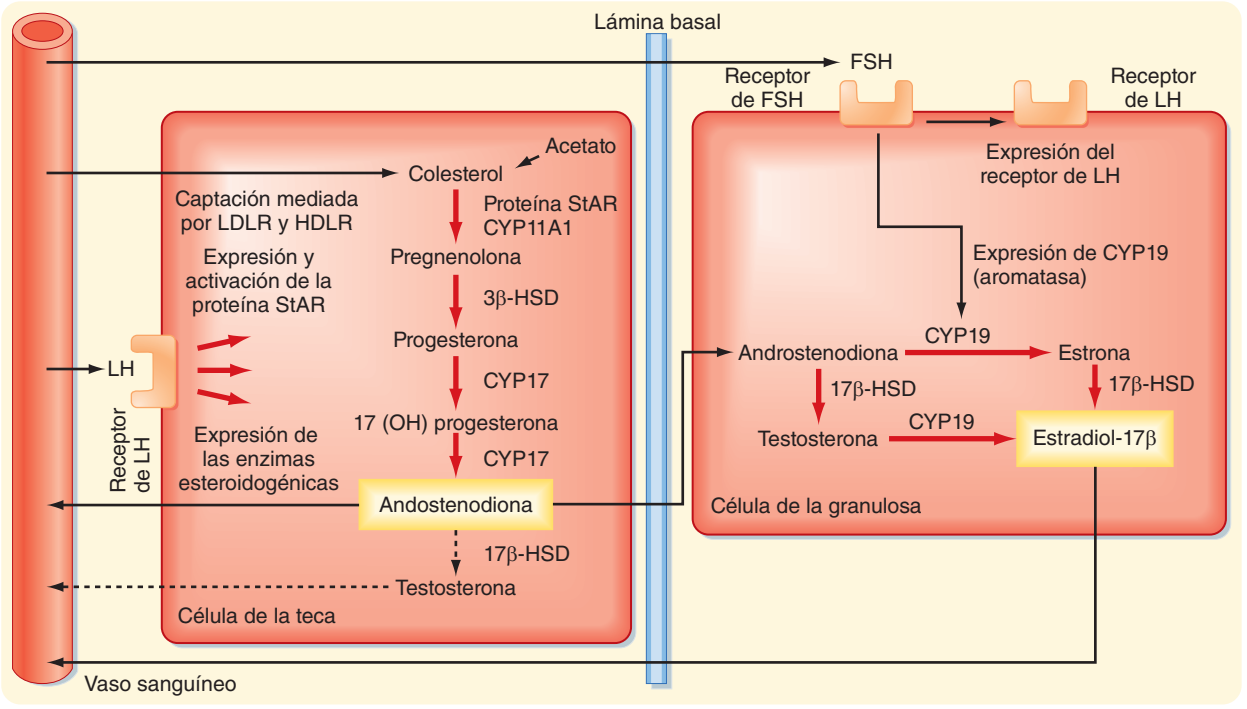


● **Figura 43-19.** Histología de un ovocito secundario anormal no ovulado en un folículo antral de tamaño intermedio, en un ratón con deficiencia de GPR3. (Modificado de: Mehlmann LM y cols.: Science 306:1947, 2004, con autorización.)

número total de folículos reclutados en ambos ovarios puede llegar a 20 en las mujeres jóvenes (< 33 años), pero se reduce con rapidez en las de mayor edad. El número de folículos reclutados se reduce hasta la ***prolifera quota*** (uno en los humanos) mediante un proceso de selección. Conforme disminuyen las concentraciones de FSH, los folículos en crecimiento rápido experimentan atresia progresiva y, al final, sólo queda uno. En general, el **folículo dominante** es el más grande y el que tiene más receptores para FSH dentro de los reclutados. La selección tiene lugar al principio de la fase folicular. A mediados del ciclo, el folículo dominante se convierte en un **folículo preovulatorio** de gran tamaño, que mide 20 mm y contiene unos 50 millones de células de la granulosa en el momento del pico de gonadotropinas.

El gameto. El ovocito es competente para completar la meiosis I, pero sigue detenido en el folículo dominante hasta el pico de LH. El crecimiento del ovocito continúa, aunque a menor velocidad, hasta que el ovocito llega a un tamaño de 140 µm de diámetro en el momento de la ovulación.

Función endocrina. El folículo recién seleccionado aparece por primera vez durante su desarrollo como una «glándula» esteroidogénica importante. La esteroidogénesis ovárica necesita las células de la teca y la granulosa (fig. 43-20). Como se ha comentado anteriormente, las células de la teca expresan **receptor para LH** y producen andrógenos. Las concentraciones basales de LH estimulan la expresión de enzimas esteroidogénicas y también del **receptor de LDL** y el **receptor de HDL (SR-B1)** en la teca. Las células de la teca muestran una importante expresión de **CYP11A1** (enzima que degrada la cadena lateral), **3β-HSD** y **CYP17** con actividad 17-hidroxilasa y 17,20-liasa. Los andrógenos (principalmente, **androste-**



● **Figura 43-20.** Modelo de dos células para la esteroidogénesis en el folículo dominante. (Modificado de: Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nodiona, aunque también algo de **testosterona**) liberados por la teca se difunden a las células de la granulosa murales o entran en los vasos que rodean al folículo.

Las células de la granulosa murales del folículo seleccionado expresan un gran número de **receptores para FSH,** y son muy sensibles a esta hormona, que regula al alza la expresión del gen de la **CYP19 (aromatasa)** y su actividad (v. fig. 43-20). La CYP19 convierte la androstenodiona en el estrógeno débil **estrona**, y convierte la testosterona en el potente estrógeno **estradiol-17β**. Las células de la granulosa expresan isoformas activadoras de **17β–HSD** que, en último término, dirigen la esteroidogénesis hacia la producción del estradiol-17β. Además, la FSH induce la expresión de la inhibina B durante la fase folicular.

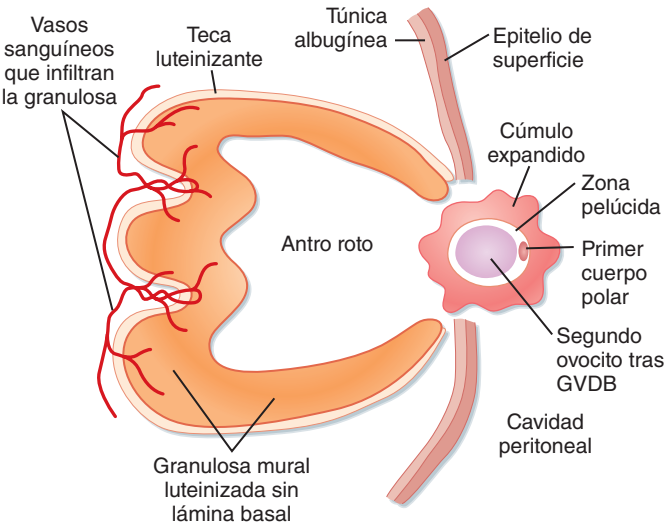
Es importante destacar que la FSH induce también la expresión de receptores para LH en las células de la granulosa murales durante la segunda mitad de la fase folicular (v. fig. 43-20). Por tanto, las células de la granulosa murales se vuelven sensibles a las dos gonadotropinas, lo que permite a estas células mantener una elevada concentración de CYP19 a pesar de que disminuyan las concentraciones de FSH. La aparición de receptores para LH también garantiza que estas células de la granulosa respondan al pico de LH.

El folículo dominante durante el período periovulatorio

El **período periovulatorio** se define como el tiempo transcurrido desde el pico de LH hasta la liberación del complejo cúmulo-ovocito del ovario (ovulación). Este proceso dura 32-36 horas en las mujeres. Empezando en el mismo momento y superpuesto sobre el proceso de la ovulación, se observa un cambio en la función esteroidogénica de las células de la teca y de la granulosa murales. Este proceso se denomina **luteinización**, y culmina en la formación de un **cuerpo lúteo** capaz de producir una gran cantidad de **progesterona**, además de estrógenos, a los pocos días de la ovulación. Por tanto, el pico de LH induce una serie de complejos procesos durante el período periovulatorio, que completan la función gametogénica del ovario en un mes determinado y condiciona un cambio de la función endocrina para preparar el aparato reproductor femenino para la implantación y el embarazo.

Crecimiento y estructura. El pico de LH induce importantes cambios estructurales en el folículo dominante que implican su rotura, la ovulación del complejo cúmulo-ovocito y la biogénesis de una nueva estructura denominada **cuerpo lúteo** a partir de las células que quedan de la teca y la granulosa mural. En esta transición se producen cambios estructurales importantes:

1. Antes de la ovulación, el folículo preovulatorio de gran tamaño presiona contra la superficie del ovario y da lugar a una protrusión poco vascularizada en la pared ovárica, conocida como **estigma**. El pico de LH determina la liberación de citocinas inflamatorias y enzimas hidrolíticas en las células de la teca y la granulosa. Estos componentes secretados determinan la rotura de la pared folicular, la túnica albugínea y el epitelio de superficie cerca del estigma (fig. 43-21). Al final de este proceso, la cavidad antral queda en continuidad con la cavidad peritoneal.
2. Se produce la degeneración de la unión entre las células del cúmulo y las células de la granulosa mural, y el complejo cúmulo-ovocito queda flotando libremente dentro de la cavidad antral (v. fig. 43-21). Las células del cúmulo responden al pico de LH secretando ácido hialurónico y otros componentes de la matriz extracelular. Estas sustancias aumentan el tamaño del complejo cúmulo-ovocito en el proceso conocido como **expansión del cúmulo** (v. fig. 43-21). Este complejo aumentado de tamaño se captura con más facilidad y se transporta por la trompa. El cúmulo expandido también facilita el reconocimiento del complejo cúmulo-ovocito por el espermatozoide. El espermatozoide expresa la **hialuronidasa de membrana** que permite que penetren en este cúmulo expandido. El complejo cúmulo-ovocito se libera a través del estigma roto mediante un proceso lento y suave.
3. La lámina basal de las células de la granulosa murales se rompe, de forma que los vasos sanguíneos y la teca externa pueden empujar hacia las células de la granulosa. Estas células granulosas segregan **factores angiogénicos**, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la angiopoyetina 2 y el factor de crecimiento de los fibroblastos básico (bFGF), que aumentan de forma significativa la irrigación del nuevo cuerpo lúteo.

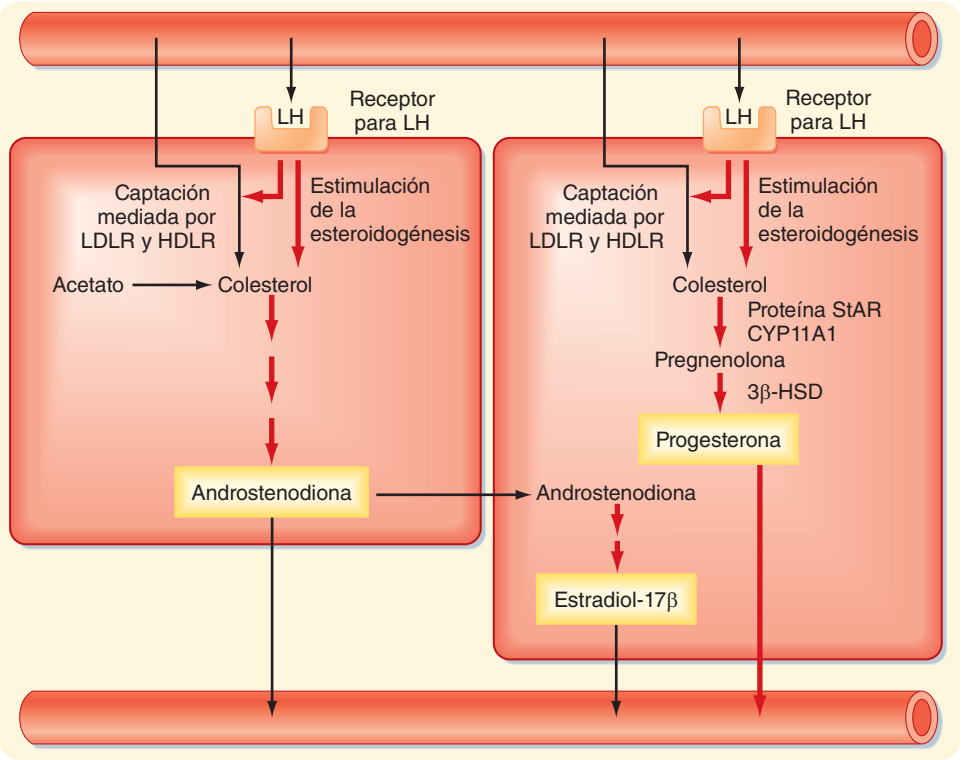


● **Figura 43-21.** Ovulación. (Modificado de: Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

El gameto. Antes de la ovulación el ovocito primario adquiere competencia para completar la meiosis, pero queda detenido en la profase I. El pico de LH induce la progresión del ovocito a la metafase II (v. fig. 43-18). Posteriormente, el ovocito se detiene en la metafase II hasta la fecundación. Las células de la granulosa murales expresan receptores para LH, algo que no sucede en las células del cúmulo.

Función endocrina. Las células de la teca y la granulosa murales expresan receptores para LH en el momento del pico de LH. Este pico induce la diferenciación de las células de la granulosa, un proceso que continúa durante varios días después de la ovulación. Durante el período periovulatorio, el pico de LH induce los siguientes cambios en la actividad esteroidogénica de las células de la granulosa murales (fig. 43-22):

http://booksmedicos.org

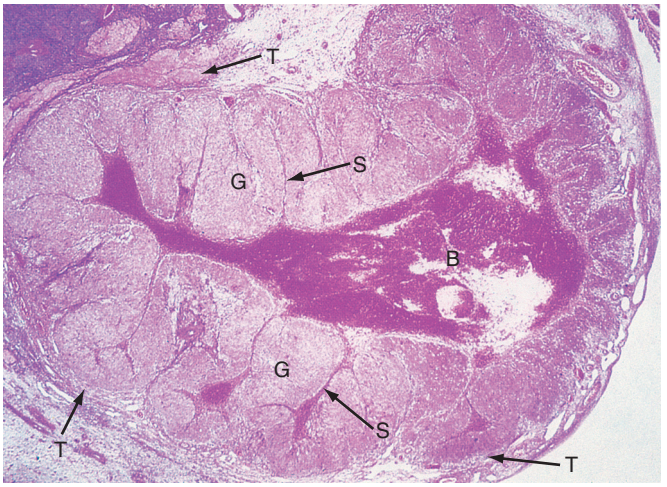


● **Figura 43-22.** Vías esteroidogénicas en el cuerpo lúteo. (Modificado de: Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

1. *Inhibición transitoria de la expresión de CYP19 y, en consecuencia, de la producción de estrógenos.* La rápida disminución de los estrógenos ayuda a desactivar el mecanismo de retroalimentación positiva sobre la secreción de LH.
2. *Degradación de la lámina basal y vascularización de las células granulosas*. Esto determina que el colesterol unido a LDL y HDL sea accesible a estas células para la esteroidogénesis. El pico de LH aumenta también la expresión del receptor de LDL y HDL (SR-BI) en las células de la granulosa.
3. *Aumento de la expresión de la proteína StAR, CYPA11A1 (enzima de separación de la cadena lateral) y 3β-HSD*. Como la actividad CYP17, especialmente la actividad 17,20-liasa, no se produce en las células de la granulosa, éstas empiezan a segregar progesterona, y las concentraciones de progesterona aumentan de forma gradual en la siguiente semana.

El cuerpo lúteo

Crecimiento y estructura. Tras la ovulación, el resto de la cavidad antral se rellena de sangre procedente de los vasos lesionados en la vecindad del estigma, y esto da origen al **cuerpo hemorrágico** (fig. 43-23). En pocos días, los hematíes y los restos celulares son eliminados por los macrófagos, y la cavidad antral se llena de fibroblastos con una matriz extracelular de aspecto hialino. En el **cuerpo lúteo** maduro, las células de la granulosa, que ahora se denominan **células de la granulosa luteinizadas**, aumentan de tamaño y se llenan de lípidos (ésteres de colesterol). Las células de la granulosa luteinizadas aumentadas de tamaño se colapsan y llenan de forma parcial la antigua cavidad antral. La proliferación de estas células es muy limitada. La teca, además de los vasos, mastocitos, macrófagos, leucocitos y otras células conjuntivas residentes, infiltra la capa granulosa en múltiples niveles.



● **Figura 43-23.** Histología de un cuerpo lúteo precoz, denominado cuerpo hemorrágico. B: coágulo de sangre en el antiguo espacio antral; G: células de la granulosa luteinizadas; S: tabique de células del tejido conjuntivo y vasos sanguíneos dentro de la capa granulosa; T: células de la teca luteinizadas. (Tomado de Young B y cols.: Wheather's Functional Histology. A Text and Colour Atlas, 5.ª ed., Londres, Churchill Livingstone, 2006.)

El cuerpo lúteo humano está programado para vivir 14 días (más-menos 2 días) (**cuerpo lúteo de la menstruación**) salvo que sea «rescatado» por la hormona parecida a la LH, **gonadotropina coriónica humana** (hCG), que se origina en el embrión que se implanta. Si se produce este rescate, el **cuerpo lúteo de la gestación** seguirá viable durante todo el embarazo (unos 9 meses, en general). El mecanismo mediante el cual el cuerpo lúteo de la menstruación regresa en unos 14 días no se comprende bien, pero parece que la regresión implica la liberación de **prostaglan-**

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dina $PGF_{2\alpha}$ de las células de la granulosa luteinizadas y del útero como respuesta a una reducción de las concentraciones de progesterona durante la segunda semana de la fase luteínica. Varios factores paracrinos (endotelina, proteína 1 quimiotáctica de los monocitos) elaborados en las células inmunitarias y vasculares pueden influir en la muerte y eliminación de las células de la granulosa luteinizadas. El cuerpo lúteo se acaba convirtiendo en un cuerpo parecido a una cicatriz, denominado **cuerpo albicans**, que se hunde en la médula del ovario y se absorbe lentamente.

El gameto. El pico de LH induce dos acontecimientos paralelos: la ovulación y la luteinización. Si se produce la ovulación con normalidad, el cuerpo lúteo no contendrá gameto.

Función endocrina. La producción de progesterona por el cuerpo lúteo (v. fig. 43-22) aumenta de forma progresiva desde el principio del pico de LH, y llega al máximo a mediados de la fase luteínica. El principal objetivo de esta secuencia temporal es transformar el revestimiento uterino en una estructura adhesiva y de soporte para la implantación y el embarazo inicial. Como se comenta más adelante, la fase luteínica media se sincroniza con la embriogénesis inicial, de forma que el útero está preparado de forma óptima cuando el blastocisto llega al útero hacia el día 22 del ciclo menstrual. La producción de estrógenos se reduce de forma transitoria como respuesta al pico de LH, pero luego aumenta de nuevo y llega al máximo a mediados de la fase luteínica.

La producción de hormona luteínica depende por completo de las concentraciones basales de LH (v. fig. 43-22). De hecho, la producción de progesterona guarda una estrecha relación con el patrón pulsátil de liberación de LH en la mujer. La FSH y la LH disminuyen hasta concentraciones basales durante la fase luteínica, por la retroalimentación negativa ejercida por la progesterona y los estrógenos. Además, las células de la granulosa luteinizadas segregan **inhibina A**, que reprime de forma selectiva la secreción de FSH. El aumento de las concentraciones de estrógenos a mitad de la fase luteínica puede ser responsable de la menor sensibilidad del cuerpo lúteo frente a la LH, de forma que las concentraciones de estrógenos y progesterona disminuyen durante la segunda mitad de la fase luteínica, salvo que un aumento de la actividad parecida a la LH (en forma de hCG) compense esta menor sensibilidad a la LH.

El cuerpo lúteo tiene que producir una gran cantidad de progesterona para mantener la implantación y el embarazo inicial. En consecuencia, la vida del cuerpo lúteo es muy regular, y una fase luteínica acortada es causa de infertilidad. La calidad del cuerpo lúteo depende en gran medida del tamaño y la salud del folículo dominante a partir del cual se desarrolla, que depende, a su vez, de la estimulación hipotalámica e hipofisaria normales durante la fase folicular. Numerosos factores alteran la producción hipotalámica e hipofisaria durante la fase folicular, incluidos el ejercicio intenso, el ayuno, las concentraciones altas de prolactina y las alteraciones de la función tiroidea, y pueden provocar una **deficiencia de la fase luteínica con infertilidad**.

Folículos atrésicos

La **atresia folicular** es la muerte del folículo ovárico. Durante la atresia, las células de la granulosa y los ovocitos sufren **apoptosis**. Estas células de la teca persisten y repueblan clásicamente la estroma celular ovárica. Las células de la teca conservan los receptores para LH y la capacidad de producir andrógenos y, en conjunto, se conocen como la «**glándula intersticial**» del ovario. Los folículos pueden sufrir atresia en cualquier momento de su desarrollo.

Desarrollo folicular en relación con el ciclo menstrual mensual

La primera mitad del ciclo menstrual mensual se denomina **fase folicular** del ovario, y se caracteriza por el reclutamiento y crecimiento de 15-20 folículos antrales de gran tamaño (2-5 mm de diámetro), seguido de la selección de uno de ellos como folículo dominante y su posterior crecimiento hasta la ovulación. El folículo dominante debe contener un ovocito totalmente desarrollado y células foliculares somáticas que segreguen grandes cantidades de estrógenos. Un folículo primordial tarda varios meses en llegar al tamaño de folículo antral grande que se pueda reclutar. Por tanto, gran parte del desarrollo folicular se produce de forma independiente del ciclo menstrual mensual. La segunda mitad del ciclo se denomina **fase luteínica** del ovario, y está dominada por las secreciones hormonales del cuerpo lúteo. En cualquier caso, los folículos pequeños siguen desarrollándose dentro de la estroma ovárica durante la fase luteínica.

Regulación del desarrollo folicular tardío, la ovulación y la luteinización: el ciclo menstrual humano

Como se ha comentado anteriormente, el desarrollo folicular tardío y la función luteínica dependen por completo de la función hipotalámica e hipofisaria normales. Igual que sucede en los hombres, las neuronas hipotalámicas segregan GnRH de forma pulsátil. La GnRH estimula la producción de FSH y LH por las células gonadotropas hipofisarias. Una frecuencia alta de pulsos de GnRH (un pulso cada 60-90 minutos) induce de forma selectiva la producción de LH, mientras que una frecuencia lenta induce la de FSH. Una diferencia fundamental entre los ejes reproductores masculino y femenino es el pico de gonadotropinas de mitad del ciclo, que depende de la producción constante de estrógenos en un folículo dominante.

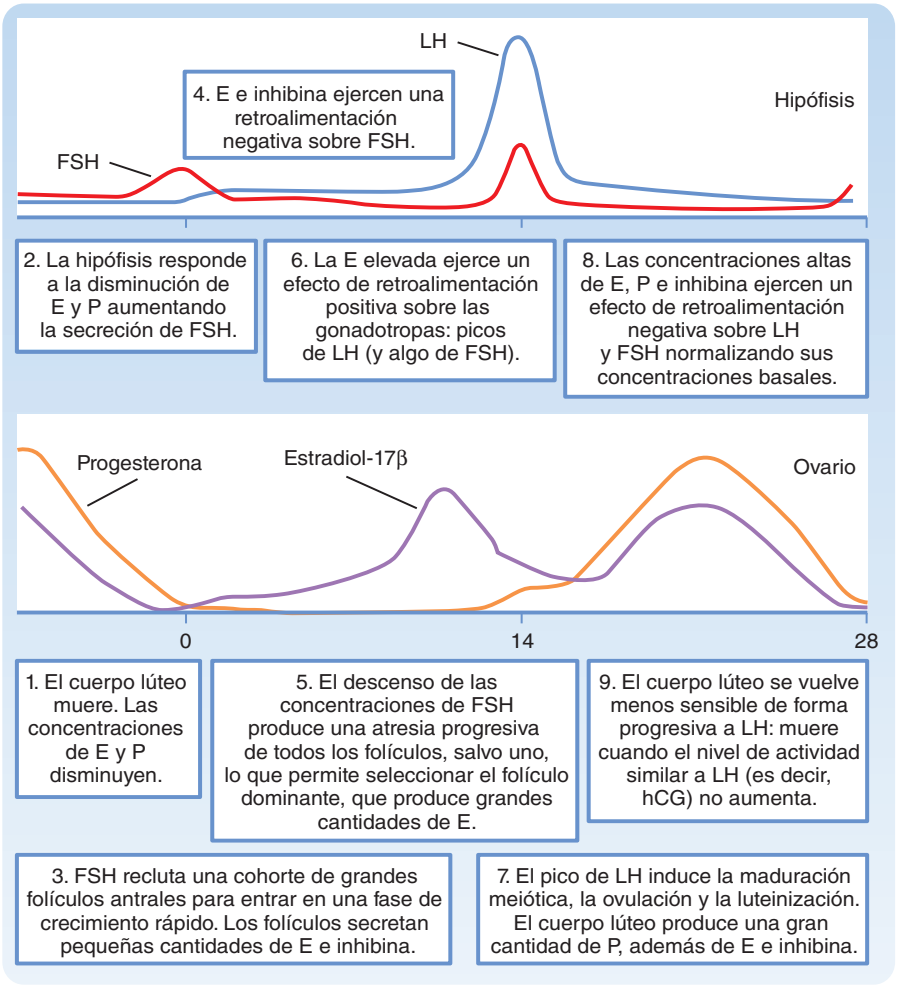
Se produce una «conversación» muy dinámica entre el ovario, la hipófisis y el hipotálamo, durante la cual se organizan los acontecimientos del ciclo menstrual, que empiezan en el ovario al final de la fase luteínica del ciclo no fértil normal previo (fig. 43-24).

Acontecimiento 1. Cuando no se produce la fecundación e implantación, el cuerpo lúteo regresa y muere (**luteólisis**). Esto determina una importante reducción de las concentraciones de estrógenos, progesterona e inhibina A en el día 24 del ciclo menstrual.

Acontecimiento 2. La gonadotropa percibe el final de la función luteínica como una liberación de la retroalimentación negativa. Esto permite un aumento de FSH unos dos días antes de empezar la menstruación. La base de este incremento selectivo de FSH no se conoce bien, aunque puede deberse a la frecuencia baja de pulsos de GnRH durante la fase luteínica, debida a las elevadas concentraciones de progesterona.

Acontecimiento 3. El aumento de las concentraciones de FSH recluta a un grupo de folículos antrales grandes (2-5 mm) para empezar un crecimiento rápido y muy

http://booksmedicos.org



● **Figura 43-24.** Ciclo menstrual humano en el que se destaca el «diálogo» entre el ovario y las gonadotropas hipofisarias.

dependiente de las gonadotropinas. Estos folículos producen cantidades bajas de estrógenos e inhibina B.

Acontecimiento 4. La gonadotropa responde al aumento lento de las concentraciones de estrógenos e inhibina B reduciendo la secreción de FSH. La pérdida de las elevadas concentraciones de progesterona y estrógenos condiciona un aumento de la frecuencia de los pulsos de GnRH, lo que aumenta de forma selectiva la síntesis de LH y su secreción por las gonadotropas. Por tanto, se produce un aumento lento del cociente LH/FSH durante toda la fase folicular.

Acontecimiento 5. La respuesta del ovario ante la reducción de las concentraciones de FSH es la atresia folicular de todos los folículos reclutados, salvo el dominante. Por tanto, el proceso de selección se basa en la extrema dependencia del folículo de FSH ante una disminución de su secreción. En general, sólo consigue sobrevivir el folículo más grande con más receptores para FSH y menor irrigación. Este folículo produce cantidades crecientes de estradiol-17β e inhibina B. La FSH induce también la expresión de receptores para la LH en las células de la granulosa murales del folículo dominante.

Acontecimiento 6. Cuando el folículo dominante consigue que las concentraciones de estrógenos circulantes superen 200 pg/ml durante unas 50 horas en las mujeres, los estrógenos realizan una acción de retroalimentación positiva sobre las gonadotropas para producir el pico de LH de mitad de ciclo. Esto se induce gracias a la pequeña cantidad de progesterona segregada a mitad de ciclo. Se desconoce el mecanismo exacto de esta retroalimentación positiva, pero se produce en gran medida a nivel hipofisario. Los **receptores para la GnRH** y la sensibilidad ante las señales transmitidas por la GnRH aumentan de forma espectacular en las células gonadotropas. El hipotálamo contribuye al pico de gonadotropinas aumentando la frecuencia de los pulsos de GnRH y mediante la secreción de una pequeña cantidad de progesterona.

Acontecimiento 7. El pico de LH dirige la maduración meiótica, la ovulación y la diferenciación de las células de la granulosa en células productoras de progesterona.

Acontecimiento 8. El aumento de las concentraciones de progesterona, estrógenos e inhibina A por el cuerpo lúteo maduro realiza una retroalimentación negativa sobre las gonadotropas hipofisarias. Aunque las concentraciones de estrógenos superen 200 pg/ml, el umbral para la retroalimentación positiva, las elevadas concentraciones de progesterona bloquean cualquier retroalimentación positiva. En consecuencia, tanto las concentraciones de FSH como las de LH se reducen hasta las basales.

Acontecimiento 9. Las concentraciones basales de LH (no de FSH) son absolutamente fundamentales para que la función del cuerpo lúteo sea normal. Sin embargo, el cuerpo lúteo se va volviendo cada vez menos sensible a las señales de LH, y muere salvo que aumente

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la actividad parecida a la LH (hCG del embrión implantado). En un ciclo no fértil, el cuerpo lúteo de la menstruación regresa a los 14 días, y las concentraciones de estrógenos y progesterona empiezan a disminuir en unos 10 días, lo que permite que el ciclo entre de nuevo en el acontecimiento 1.

Esta secuencia de acontecimientos confirma que el ovario es el reloj fundamental para el ciclo menstrual. El momento en que se producen los dos principales acontecimientos dependientes de la hipófisis, el aumento transitorio de FSH que recluta los folículos antrales grandes y el pico de LH que induce la ovulación, depende de dos acontecimientos ováricos, que son la duración regular del cuerpo lúteo y su muerte a los 14 días, y el crecimiento del folículo dominante hasta el punto de poder mantener una elevada producción de estrógenos que induce una retroalimentación positiva a nivel hipofisario.

LA TROMPA DE FALOPIO

Estructura y función

Las **trompas de Falopio** (también denominadas **trompas uterinas** u **oviductos**) son tubos musculares cuyo extremo distal termina cerca de la superficie de cada ovario y cuyo proximal atraviesa la pared uterina. Los oviductos se dividen en cuatro zonas (de distal a proximal): el **infundíbulo** o extremo abierto del oviducto en el cual hay unas proyecciones digitiformes llamadas **fimbrias** que barren la superficie del ovario; la **ampolla**, que tiene una luz relativamente ancha y un plegamiento extenso de la mucosa; el **istmo**, que tienen una luz relativamente estrecha y una mucosa menos replegada, y la porción **intramural** o **segmento uterino**, que atraviesa la pared uterina en el extremo superior del útero (fig. 43-25).

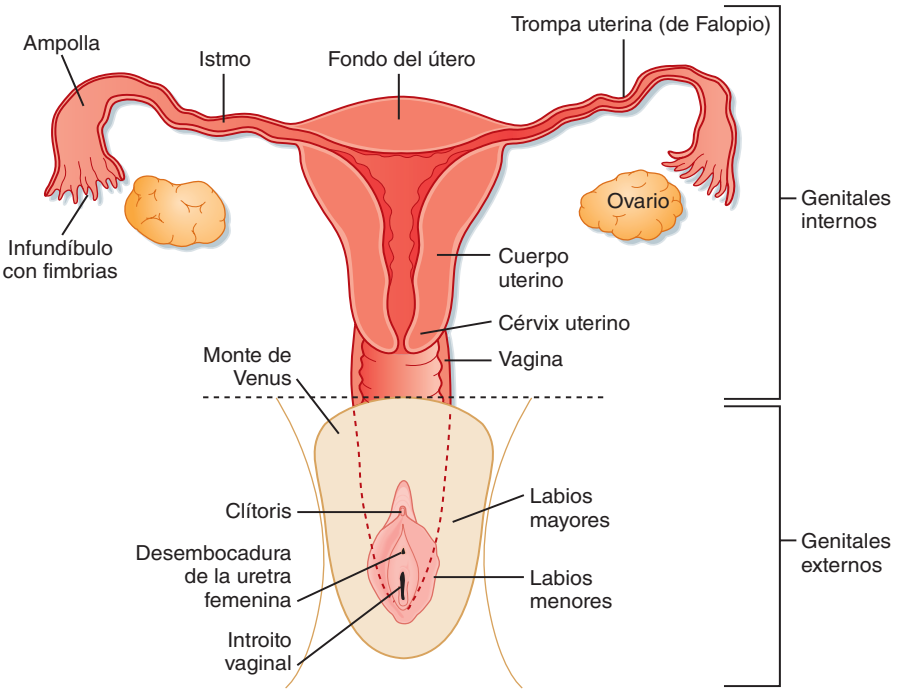
Las principales funciones de las trompas son:

1. Capturar el complejo cúmulo-ovocito en el momento de la ovulación y transferirlo hasta un punto medio (la **unión entre ampolla e istmo**) en el que tiene lugar la fecundación. Las secreciones de la trompa rodean y se infunden en el complejo cúmulo-ovocito y pueden ser necesarias para la viabilidad y capacidad de fertilización del mismo.
2. Actuar como un depósito para el espermatozoide. Las mujeres que ovulan hasta 5 días después del coito pueden quedar embarazadas. Los espermatozoides siguen siendo viables, porque se adhieren a las células epiteliales que revisten el istmo. Las secreciones de la trompa inducen la capacitación y la hiperactividad del espermatozoide.
3. Secretar líquidos que dan apoyo nutricional al embrión antes de su implantación.

La secuencia temporal de desplazamiento del embrión al interior del útero es fundamental, porque el útero tiene una ventana para la implantación de unos 3 días. La trompa debe mantener al embrión inicial hasta la fase de blastocisto (5 días después de la fecundación) y después dejarle pasar a la cavidad uterina.

La pared de la trompa está constituida por una mucosa (denominada **endosálpinx**), una capa muscular con dos capas (llamada **miosálpinx**) y una capa de tejido conjuntivo externa (el **perisálpinx**). El endosálpinx presenta múltiples pliegues, que casi obliteran por completo la luz, y se reviste de un epitelio simple con dos tipos de células: **células ciliadas** y **células secretoras**. Los cilios son más abundantes en el extremo infundibular, y empujan al complejo cúmulo-ovocito hacia el útero. Los cilios de las fimbrias son el único mecanismo para el transporte del complejo ovocito-cúmulo ovulado. Cuando este complejo atraviesa la entrada a la trompa y penetra en la ampolla, se desplaza por acción de los cilios y las contracciones peristálticas de la muscular.

Las células secretoras producen un moco rico en proteínas, que se transporta a lo largo de la trompa hasta el útero por acción de los cilios. El ascensor cilios-moco



● **Figura 43-25.** Esquema del aparato reproductor femenino. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

http://booksmedicos.org

mantiene el epitelio sano, desplaza el complejo cúmulo-ovocito hacia el útero y puede aportar orientaciones direccionales para los espermatozoides que nadan en su interior. El movimiento del complejo cúmulo-ovocito se reduce en la unión entre la ampolla y el istmo, lugar donde suele producirse la fecundación. Esto parece deberse en parte a que el moco del istmo es más espeso, y el tono muscular también es mayor. La composición de las secreciones tubáricas es compleja e incluye factores de crecimiento, enzimas y glucoproteínas específicas de la trompa. Hay que destacar que los procesos clínicos de la fecundación in vitro han demostrado que las secreciones tubáricas no son absolutamente imprescindibles para la fertilidad. Sin embargo, para que la fecundación y la implantación tengan lugar tras la inseminación in vivo es absolutamente esencial que la trompa funcione bien. La función normal de la trompa reduce también el riesgo de **implantación y embarazo ectópico**.

Regulación hormonal durante el ciclo menstrual

En general, los estrógenos segregados durante la fase folicular aumentan el tamaño de las células epiteliales del endosálpinx y su altura. Los estrógenos aumentan el flujo de sangre en la lámina propia de la trompa, inducen la producción de las glucoproteínas específicas de la trompa (cuyas funciones son poco conocidas) y aumentan también la ciliogénesis en toda la trompa. Los estrógenos inducen la secreción de un moco espeso en el istmo, además de aumentar el tono muscular a este nivel, lo que permite mantener el complejo cúmulo-ovocito en esta región para la fecundación. Una concentración alta de progesterona, junto con estrógenos, en la primera mitad de la fase luteínica reduce el tamaño y la función de las células epiteliales. La progesterona fomenta la pérdida de cilios, y también reduce la secreción de moco espeso y relaja el tono ístmico. Además, hay que destacar que las células epiteliales de la trompa expresan el receptor para LH, que puede colaborar con los estrógenos para optimizar la función de la trompa en el período periovulatorio.

EL ÚTERO

Estructura y función

El **útero** es un órgano impar situado en la línea media de la cavidad pélvica entre la vejiga y el recto (v. fig. 43-13). La mucosa uterina se denomina **endometrio**, las tres capas de músculo grueso se llaman **miometrio**, y la capa de tejido conjuntivo externa y la serosa se denomina **perimetrio**. Las partes del útero son: *a)* **fondo**, que es la parte que se eleva en sentido superior desde la entrada de las trompas; *b)* **cuerpo**, que constituye la mayor parte del útero; *c)* **istmo**, que es una parte corta y estrecha en el extremo inferior, y *d)* **cérvix**, que se extiende a la vagina (v. figs. 43-13 y 43-25). Como la mucosa cervical es distinta de la del resto del útero y no sufre cambios menstruales, se comenta por separado más adelante.

Todas las funciones establecidas del útero tienen relación con la fecundación y el embarazo (v. más adelante). Las principales funciones uterinas son:

1. Ayudar al movimiento de los espermatozoides desde la vagina a la trompa.
2. Dotar de un lugar adecuado para la inserción e implantación al blastocisto, que incluya una estroma gruesa y rica en nutrientes.
3. Limitar la capacidad invasiva del embrión que se está implantando, de forma que se quede en el endometrio sin llegar al miometrio.
4. Crear la cara materna de la placenta madura. En ella se incluye la lámina basal, en la cual se ancla la cara fetal de la placenta, y grandes espacios intervellosos que se llenan de sangre materna después del primer trimestre.
5. Crecer y expandirse durante el crecimiento del feto, para que se desarrolle en un ambiente acuoso no adhesivo.
6. Realizar contracciones musculares enérgicas para expulsar el feto y la placenta a término.

Para comprender la función del útero y sus cambios durante los ciclos menstruales no fértiles se revisará la estructura del endometrio y su relación con la irrigación uterina (fig. 43-26). La superficie luminal del endometrio se recubre de un epitelio simple cúbico/cilíndrico. Este epitelio se continúa con unas glándulas mucosas (las **glándulas uterinas**) que se extienden en profundidad dentro del miometrio. La mucosa está vascularizada por las **arterias espirales**, que son ramas de la **arteria uterina** que atraviesa el miometrio. Las arteriolas terminales de las arterias espirales se proyectan justo por debajo del epitelio de superficie y originan un plexo subepitelial de capilares y vénulas que tienen unos segmentos de pared delgada a modo de globos, denominados **lagunas o lagos venosos**. La lámina propia es densamente celular. Las células estromales de la lámina propia desempeñan un importante papel durante la gestación y la menstruación.

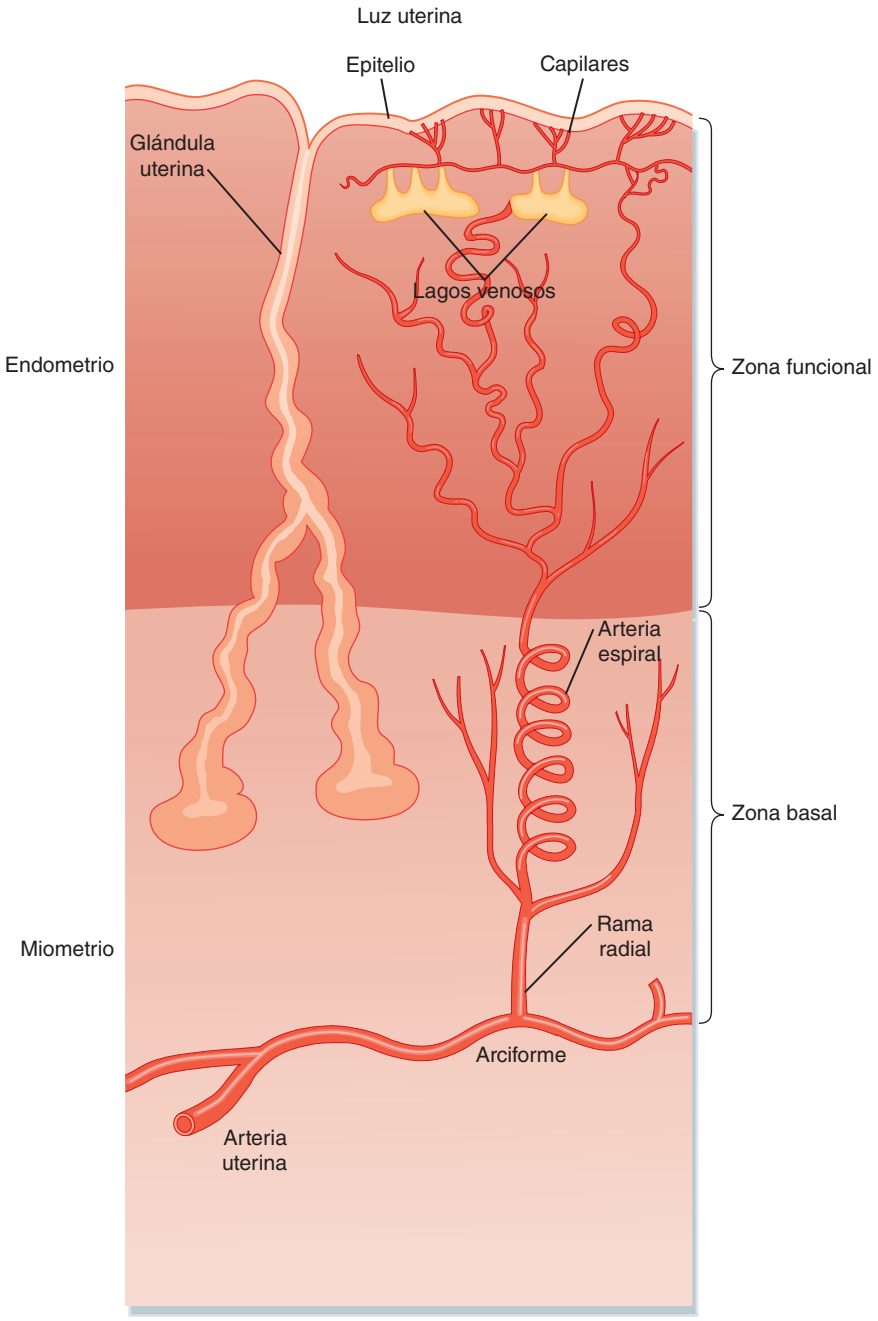
Dos terceras partes de la vertiente luminal del endometrio se pierden durante la menstruación y se conocen como la **zona funcional** (también denominada **estrato funcional**) (v. fig. 43-26). El tercio basal del endometrio que persiste tras la menstruación es la **zona basal** (o **estrato basal**). La zona basal es irrigada por las arterias rectas, que son distintas de las arterias espirales, y contiene todos los tipos celulares del endometrio (es decir, células epiteliales de las puntas de las glándulas que persisten, células estromales y células endoteliales).

REGULACIÓN HORMONAL DEL ENDOMETRIO UTERINO DURANTE EL CICLO MENSTRUAL

Fase proliferativa

Las oscilaciones mensuales en los esteroides ováricos inducen el paso del endometrio uterino por diversas fases. En el momento de selección del folículo dominante y de la producción de estrógenos, el endometrio uterino está terminando la menstruación. Se ha desprendido la capa funcional y sólo queda la basal (fig. 43-27). El aumento de las concentraciones de estrógenos durante la fase folicular media y tardía del ovario induce la **fase proliferativa** del endometrio uterino. Los estrógenos inducen el crecimiento y multiplicación de todas las células del estrato basal. De hecho, la definición histórica de un compuesto «**estrogénico**» ha sido la de compuesto «**uterotrópico**». Los estrógenos aumentan la proliferación celular de forma directa gracias

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



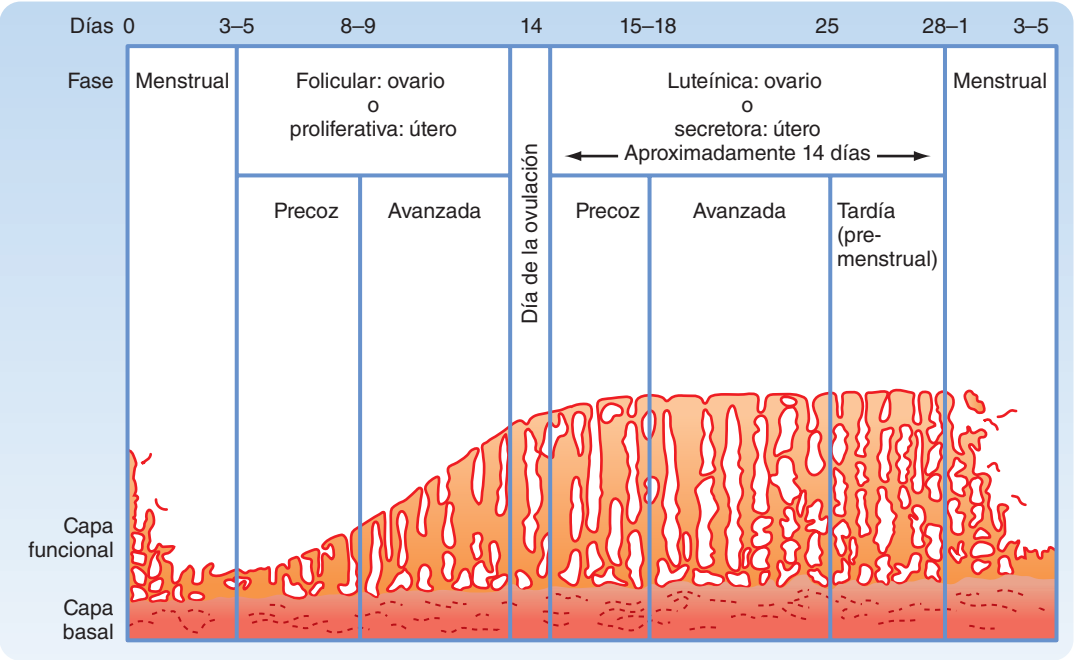
● **Figura 43-26.** Diagrama de la organización de las glándulas y el flujo de sangre dentro del endometrio uterino. (Tomado de Strauss III. En: Yen SSC y cols. [dirs.]: Reproductive Endocrinology, 4.ª ed., Filadelfia, Saunders, 1999.)

a sus receptores específicos (RE-α y β), que regulan la expresión génica (fig. 43-28). Los estrógenos también controlan el crecimiento uterino de forma indirecta a través de la producción local de factores de crecimiento. Además, los estrógenos inducen la expresión de receptores de progesterona para «iniciar» el endometrio uterino y permitirle responder a la progesterona en la fase lútea ovárica.

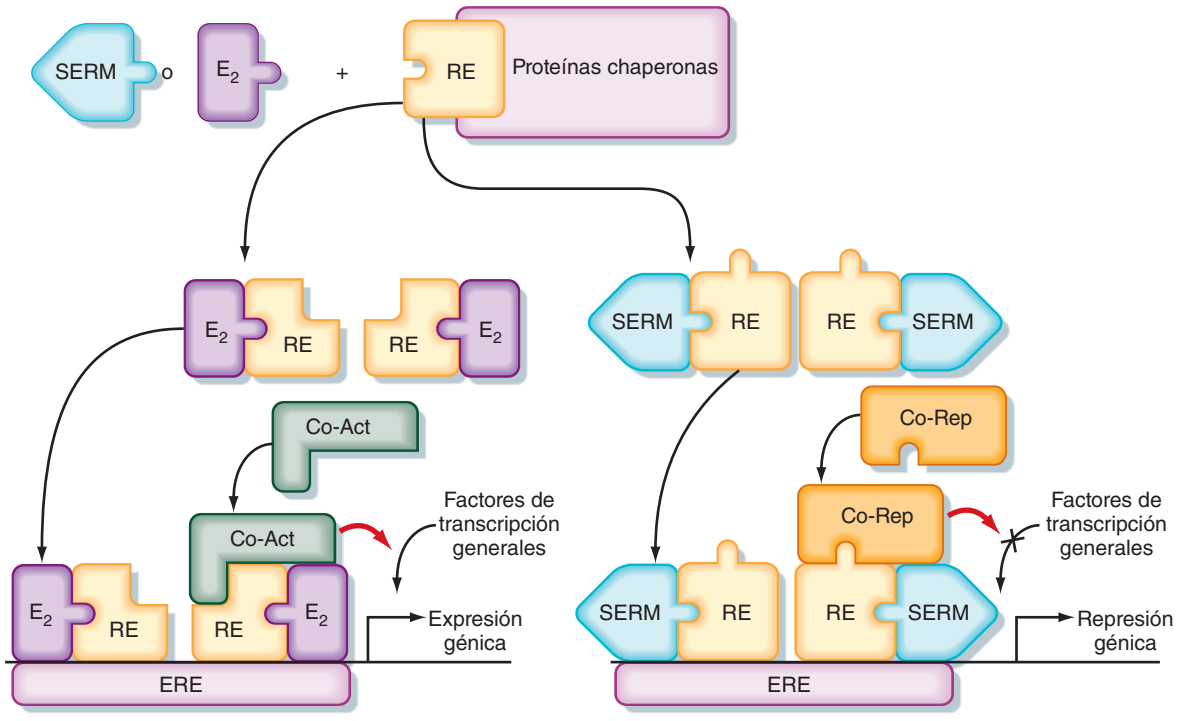
Fase secretora

En el momento de la ovulación, el grosor del estrato funcional se ha recuperado por las acciones proliferativas del estradiol-17β (v. fig. 43-27). Tras la ovulación, el cuerpo lúteo produce grandes cantidades de progesterona, además de estradiol-17β. La fase lútea del ovario da paso de la fase proliferativa del endometrio a la **fase secretora**. En general, la progesterona inhibe el crecimiento endometrial e induce la diferenciación de las células epiteliales y estromales. La progesterona induce la secreción en las glándulas uterinas de un producto rico en nutrientes, que permite mantener la viabilidad del blastocisto. Cuando progresa la fase secretora, las glándulas uterinas mucosas adoptan un aspecto de sacacorchos y saculado (v. fig. 43-27). La progesterona induce también cambios en la adhesividad del epitelio de superficie, lo que crea una «ventana de receptividad» para la implantación del embrión (v. más adelante). Además, la progesterona induce la diferenciación de las células estromales en «**células predeciduales**», que deben estar preparadas para crear la decidua del embarazo o para organizar la menstruación, si éste no se produce.

http://booksmedicos.org



● **Figura 43-27.** Ciclo menstrual del endometrio uterino. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)



● **Figura 43-28.** Mecanismo molecular mediante el cual el receptor de estrógenos (RE) regula la expresión de los genes. ***Izquierda:*** estradiol-17β se liga al RE y cambia su forma de modo que se une al dímero estrógeno-elemento de respuesta (ERE) y recluta las proteínas coactivadoras (Co-Act), lo que permite la estimulación de la expresión génica. ***Derecha:*** Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), como el tamoxifeno en la mama, modifican la forma del RE de modo que recluta proteínas correpresoras (Co-Rep), lo que inhibe la expresión génica. En este caso, los SERM se comportan como antagonistas del RE, pero en algunos tejidos, el mismo SERM se puede comportar como un agonista del RE. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A NIVEL CELULAR

La progesterona se opone a las acciones proliferativas de estradiol-17β y regula a la baja el receptor de estrógenos (RE). La progesterona también induce las **isoformas inactivadoras de 17β-HSD**, de modo que convierte el estradiol-17β activo en estrona inactiva. Esta oposición a las acciones mitogénicas del estradiol-17β por la progesterona es importante para proteger el endometrio uterino del cáncer de útero inducido por los estrógenos. Por el contrario, la administración de «**estrógenos sin oposición**» a las mujeres aumenta considerablemente el riesgo de cáncer uterino.

Se han desarrollado fármacos denominados **moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM)**, que inhiben la función del RE de forma específica en cada tejido (fig. 43-28). Por ejemplo, el SERM **tamoxifeno** se utiliza como antagonista del RE en el tratamiento del cáncer de mama (cuya progresión precoz está favorecida por los estrógenos). La unión del SERM al RE induce cambios de forma que permiten la unión de corepresores al RE o inducen la degradación del RE (o ambos mecanismos; v. fig. 43-28). Dado que el tamoxifeno tiene cierta actividad uterotrópica (es decir, hace que prolifere el endometrio uterino), se han desarrollado nuevos SERM, como el **raloxifeno**, que tienen actividad antagonista frente a los RE en la mama, una actividad agonista de RE beneficiosa en el hueso (v. más adelante) y no actúa como antagonista del RE en el endometrio uterino.

APLICACIÓN CLÍNICA

Los trastornos menstruales son relativamente frecuentes e incluyen **menorragia** (sangrado menstrual muy intenso que genera 80 ml de sangre o más), **metrorragia** (un flujo menstrual irregular y, en ocasiones, prolongado entre los ciclos normales) y **dismenorrea** (reglas dolorosas). La existencia de unas menstruaciones escasas e irregulares se denomina **oligomenorrea**, y la ausencia de menstruación, **amenorrea**; estos dos trastornos suelen estar causados por una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, más que por una patología pélvica local.

Dado que el tejido endometrial se desprende de forma natural en fragmentos que contienen células viables, en ocasiones este tejido puede acceder a otras partes del aparato genital femenino (es decir, trompas, ovario) y también a la parte inferior del abdomen con sus estructuras asociadas (p. ej., recto, vejiga). Estos implantes de tejido dan lugar a **endometriosis**, un foco de tejido endometrial con capacidad de respuesta hormonal localizado fuera del útero. La extensión de la endometriosis puede producirse por el reflujo del tejido menstrual hacia las trompas o por el desplazamiento del tejido a través de los linfáticos, o por ambos mecanismos. La endometriosis suele causar hemorragias cíclicas, y se asocia con infertilidad, dolor a la defecación o a la micción, dolor coital o dolor pélvico generalizado.

Fase menstrual

En un ciclo no fértil, la muerte del cuerpo lúteo determina una disminución súbita de la progesterona, que condiciona los cambios en el endometrio uterino que culminan en la pérdida de la lámina funcional (v. fig. 43-27). La **menstruación (regla)** suele durar 4-5 días, y el volumen de sangre perdida oscila entre 25 y 35 ml. La menstruación coincide con la fase folicular precoz en el ovario.

Regulación hormonal del miometrio

Las células musculares lisas miometriales responden también a los cambios en las hormonas esteroideas. Las contracciones peristálticas miometriales inducen el desplazamiento del contenido luminal desde el cérvix al fondo en el momento de la ovulación, y posiblemente estas contracciones intervienen en el transporte rápido en masa de los espermatozoides eyaculados desde el cérvix a la trompa. Durante la menstruación, las contracciones se propagan desde el fondo al cérvix, y esto parece fomentar la expulsión de la capa funcional descamada. El tamaño y número de las células musculares lisas depende de los estrógenos y de la progesterona. Una mujer sana que tiene ciclos mantiene un miometrio robusto, mientras que en las mujeres posmenopáusicas el miometrio se adelgaza de forma gradual. Los cambios más importantes se observan durante el embarazo, momento en el cual las células musculares lisas aumentan desde 50 hasta 500 µm su longitud. El miometrio gestacional también tiene más células musculares y más matriz extracelular.

EL CÉRVIX

Estructura y función

El cérvix es la extensión inferior del útero que se proyecta hacia la vagina (v. figs. 43-13 y 43-25). Tiene una mucosa que recubre el **conducto endocervical**, que tiene una lámina propia muy elástica y una muscular continua con el miometrio. La pared del cérvix que se extiende hacia la cúpula vaginal se denomina **ectocérvix**, mientras que la parte que rodea al conducto endocervical se llama **endocérvix**. Las desembocaduras del conducto endocervical en la vagina y el útero se denominan **orificios cervicales externo** e **interno**, respectivamente. El cérvix actúa como una puerta de paso hacia el aparato genital femenino; durante la mitad del ciclo, el conducto endocervical fomenta la viabilidad y el paso de los espermatozoides, pero durante la fase luteínica el conducto impide el paso de espermatozoides y microbios para inhibir, de este modo, la **superimplantación** de un segundo embrión o las infecciones por vía ascendente de la placenta, las membranas fetales y el feto. El cérvix soporta físicamente el peso del feto en crecimiento. En el momento del término del embarazo se produce un **reblandecimiento con dilatación cervical** que permite el paso del recién nacido y la placenta del útero a la vagina.

Regulación hormonal del moco cervical durante el ciclo menstrual

El conducto endocervical se reviste de un epitelio cilíndrico simple que segrega **moco cervical** de una forma sensible a las hormonas. Los estrógenos estimulan la

http://booksmedicos.org

producción de abundante cantidad de moco acuoso poco denso y levemente alcalino, que es el entorno ideal para el espermatozoide. La progesterona estimula la producción de moco escaso, viscoso y ligeramente ácido, que resulta hostil para el espermatozoide. Durante el ciclo menstrual normal, las condiciones del moco cervical son las ideales para el que espermatozoide tenga viabilidad y pueda penetrar en el momento de la ovulación.

LA VAGINA

Estructura y función

La vagina es una de las estructuras copulatorias de la mujer, y también sirve como conducto para el parto (v. figs. 43-13 y 43-25). La mucosa se reviste de epitelio escamoso no queratinizado estratificado, y tiene una gruesa lámina propia enriquecida en fibras elásticas y bien vascularizada. No se encuentran glándulas en la vagina, de forma que la lubricación durante el coito se debe a: *a)* moco cervical (sobre todo en los coitos que se producen a mitad del ciclo); *b)* un trasudado (ultrafiltrado) de los vasos sanguíneos de la lámina propia, y *c)* las glándulas vestibulares. La mucosa se rodea de una capa muscular relativamente delgada (en comparación con la uterina y cervical) de dos capas, y una capa externa de tejido conjuntivo. La pared vaginal se inerva por ramas del nervio pudendo, que contribuyen al placer sexual y al orgasmo durante el coito.

Regulación hormonal durante el ciclo menstrual

Las células superficiales del epitelio vaginal se descaman de forma continua, y su naturaleza está condicionada por el ambiente hormonal. Los estrógenos estimulan la proliferación del epitelio vaginal y aumentan el contenido en glucógeno (se denomina «**cornificación**», pero en las personas no se produce una cornificación o queratinización real). El glucógeno se metaboliza a ácido láctico por los lactobacilos comensales, lo que mantiene un ambiente ácido. Esto inhibe las infecciones por bacterias no comensales y hongos. La progesterona fomenta la descamación de las células epiteliales.

LOS GENITALES EXTERNOS

Estructura y función

Los genitales externos femeninos se rodean de los **labios mayores** (homólogos del escroto) en el lateral y por el **monte de Venus** en la parte anterior (v. fig. 43-25). El término **vulva** se refiere de forma colectiva a una zona que incluye los labios mayores y el monte de Venus, además de los **labios menores, el clítoris, el vestíbulo de la vagina, las glándulas bulbares vestibulares** y el **orificio uretral externo**. La vulva se denomina también **zona pudenda** en clínica. Las estructuras de la vulva realizan las funciones de excitación y clímax sexual, dirigen el flujo de la orina y cubren de forma parcial la desembocadura de la vagina, lo que inhibe la entrada de patógenos.

El clítoris es el homólogo embrionario del pene, y está constituido por dos **cuerpos cavernosos** que lo unen a las ramas isquiopubianas, y un **glande**. Estas estructuras están constituidas por tejido eréctil, y sufren un proceso de erección similar básicamente al del pene. A diferencia del pene, el tejido del clítoris está totalmente separado de la uretra, de forma que el clítoris participa en la excitación sexual y en el clímax del orgasmo. La vagina también desempeña un papel en la satisfacción sexual, pero también sirve como órgano para la cópula y como conducto para el parto.

Regulación hormonal durante el ciclo menstrual

Las estructuras vulvares no muestran cambios importantes durante el ciclo menstrual. Sin embargo, la salud y función de estas estructuras dependen del apoyo hormonal. Los genitales externos y la vagina responden a los andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona) y los estrógenos. Los andrógenos también actúan sobre el SNC aumentando la libido en la mujer.

BIOLOGÍA DEL ESTRADIOL-17β Y LA PROGESTERONA

Efectos biológicos de los estrógenos y la progesterona

El estradiol-17β y la progesterona fluctúan durante el ciclo menstrual, y realizan múltiples efectos que pueden clasificarse según que se relacionen o no de forma directa con el aparato reproductor. Ambas hormonas tienen un profundo efecto sobre el ovario, las trompas, el útero, el cérvix, la vagina y los genitales externos, y también sobre el hipotálamo y la hipófisis. Los estrógenos y la progesterona también tienen importantes efectos sobre tejidos no reproductores, como:

Hueso. Los estrógenos son necesarios para el cierre de las epífisis de los huesos largos en ambos sexos. El estradiol-17β tiene efectos **anabólicos óseos** y **calciotrópicos** (v. capítulo 39). También estimula la absorción intestinal de calcio. El estradiol-17β también es uno de los reguladores más potentes de la función de los osteoblastos y los osteoclastos. Los estrógenos inducen la supervivencia de los osteoblastos y la apoptosis de los osteoclastos, lo cual favorece la formación de hueso en lugar de su reabsorción.

Hígado. Los efectos globales a nivel hepático del estradiol-17β son mejorar los perfiles de las lipoproteínas circulantes. Los estrógenos aumentan la expresión del receptor LDL, lo que aumenta la eliminación de las partículas de LDL ricas en colesterol en el hígado. Los estrógenos también aumentan las concentraciones de HDL circulantes. Los estrógenos regulan la producción hepática de varias proteínas de transporte, como la proteína transportadora de cortisol, la hormona transportadora de hormona tiroidea y la SHBG.

Órganos cardiovasculares. Las mujeres premenopáusicas muestran menos enfermedades cardiovasculares que los varones o las mujeres posmenopáusicas. Los estrógenos inducen la vasodilatación mediante el aumento de producción de **óxido nítrico**, que relaja el músculo liso vascular e inhibe la activación de las plaquetas. Los polimorfismos de un solo nucleótido en el receptor de estrógenos se han asociado con un aumento de la enfermedad cardiovascular.

Tegumento. Los estrógenos y la progesterona mantienen la piel sana y lisa, con un espesor normal de la epidermis y la dermis. Los estrógenos estimulan la proliferación e inhiben la apoptosis de los queratinocitos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En la dermis, los estrógenos y la progesterona aumentan la síntesis de colágeno e inhiben (junto con la progesterona) la degradación del colágeno mediante la inhibición de las metaloproteinasas de la matriz. Los estrógenos aumentan también la producción de glucosaminoglucanos y su depósito en la dermis, al tiempo que fomentan la curación de las heridas.

Sistema nervioso central. Los estrógenos son protectores neurológicos, es decir, inhiben la muerte de las neuronas como respuesta a la hipoxia o a otras agresiones. Los efectos positivos de los estrógenos sobre la angiogénesis pueden explicar algunas de sus acciones beneficiosas y estimulantes en el SNC. La progesterona actúa en el hipotálamo aumentando el punto de ajuste de la termorregulación, lo que eleva la temperatura corporal aproximadamente en 1,5 °C. Esta acción es la base del uso de las medidas de la temperatura corporal para determinar si se ha producido la ovulación. La progesterona es un depresor del SNC. La pérdida de progesterona cuando el cuerpo lúteo de la menstruación muere es la base de la **disforia premenstrual (síndrome premenstrual [SPM])**. La progesterona también actúa sobre el tronco del encéfalo y sensibiliza la respuesta ventilatoria ante la P_{CO_2}, de forma que la ventilación aumenta para reducir la P_{CO_2}.

Tejido adiposo. Los estrógenos reducen el tejido adiposo al reducir la actividad de la lipoproteína lipasa y aumentar la lipasa sensible a las hormonas (es decir, tienen un efecto lipolítico). La pérdida de estrógenos se traduce en la acumulación de tejido adiposo, sobre todo en el abdomen.

Transporte y metabolismo de los esteroides ováricos

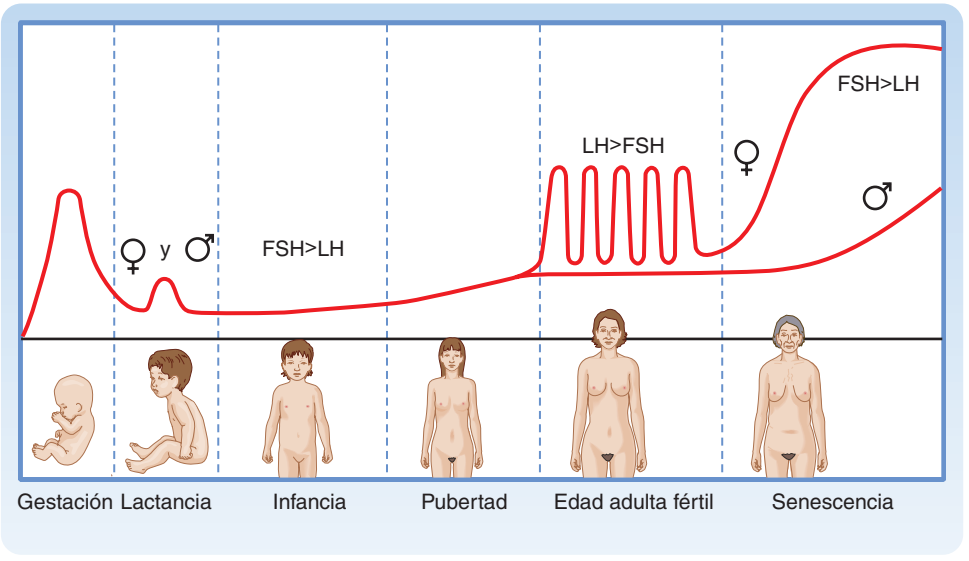
Las hormonas esteroideas son ligeramente solubles en la sangre y se ligan a las proteínas plasmáticas. El 60% de los estrógenos se transportan unidos a la **globulina transportadora de hormonas sexuales**, el 20% ligados a la albúmina y otro 20% se encuentran libres. La progesterona se liga principalmente a la **globulina transportadora de cortisol (transcortina)** y la albúmina. Dado que muestran una afinidad de unión por estas proteínas relativamente baja, su semivida circulante es de unos 5 minutos.

Aunque el ovario es el principal lugar de producción de estrógenos, la aromatización periférica de los andrógenos a estrógenos puede generar concentraciones localmente elevadas de estradiol-17β en algunos tejidos. La conversión periférica de los andrógenos suprarrenales y ováricos sirve como fuente importante de estrógenos tras la menopausia (v. más adelante). La base del uso de **inhibidores de la aromatasa** para el cáncer de mama dependiente de estrógenos en mujeres posmenopáusicas es que la CYP19 (aromatasa) se expresa en la mama.

Los estrógenos y gestágenos se degradan en el hígado a metabolitos inactivos, se conjugan con sulfato o glucurónido y se excretan por la orina. Los principales metabolitos del estradiol son estrona, estriol y catecolestrógenos (2-hidroxiesterona y 2-metoxiesterona). El principal metabolito de la progesterona es el pregnanediol, que se conjuga con glucurónido y se excreta por la orina.

ONTOGENIA DE LOS APARATOS REPRODUCTORES

A diferencia de la mayoría de los restantes sistemas orgánicos, el aparato reproductor sufre cambios significativos en su actividad a lo largo de la vida de un hombre y de una mujer (fig. 43-29). El desarrollo de los aparatos reproductores se produce dentro del útero, y esto da origen al feto masculino o femenino. Tras el nacimiento y durante la lactancia, los aparatos reproductores están básicamente quiescentes. En el momento de la pubertad, el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas se «despierta» y las gónadas empiezan a producir esteroides sexuales, que inducen los cambios sexuales dimórficos en el aspecto y la conducta que caracterizan a hombres y mujeres. La vida reproductiva de las mujeres está determinada por la reserva ovárica y el grado de desarrollo folicular (v. anteriormente), y termina en la menopausia, en general durante la quinta década de la vida. La pérdida de producción de estrógenos en los ovarios tiene una clara influencia clínica en muchas mujeres posmenopáusicas. Los hombres siguen produciendo espermatozoides durante toda su vida, pero pueden tener una reducción de la producción de andrógenos (andropausia), que se asocia con sus propias secuelas clínicas.



● **Figura 43-29.** Patrón de secreción de gonadotropina durante la vida. Obsérvense los picos transitorios que se producen durante la gestación y la primera infancia, y las bajas concentraciones durante la infancia. Las mujeres muestran luego picos mensuales cíclico, en los que la hormona luteinizante (LH) supera a la hormona estimuladora de los folículos (FSH). Los hombres no muestran estos picos. En ambos sexos se observa un aumento de la secreción de gonadotropinas a partir de los 50 años, pero se segrega más FSH que LH.

http://booksmedicos.org

EMBARAZO

El aparato reproductor de la mujer sufre importantes cambios durante el embarazo. La producción de gonadotropinas y esteroides gonadales se desplaza desde el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, que está muy reprimido durante el embarazo, hasta la placenta fetal. De hecho, la función endocrina placentaria es la responsable de: *a)* mantener un útero grávido quiescente; *b)* alterar la fisiología materna para asegurar la nutrición fetal dentro del útero; *c)* alterar la función hipofisaria materna y el desarrollo de la glándula mamaria para asegurar la nutrición fetal tras el parto, y *d)* determinar el momento del parto (**nacimiento**). La placenta también desempeña un importante papel en la producción de testosterona fetal y la diferenciación masculina del aparato reproductor antes de que el hipotálamo y la hipófisis fetales se conviertan en un eje funcional.

Fecundación, embriogénesis precoz, implantación y placentación

Sincronización con la función ovárica y del aparato reproductor materno

La fecundación, la embriogénesis precoz, la implantación y las primeras fases de la gestación están todas sincronizadas con el ciclo menstrual humano (fig. 43-30). Justo antes de la ovulación, el ovario se encuentra en la fase ovárica tardía y produce una gran cantidad de estrógenos. Los estrógenos inducen el crecimiento del endometrio uterino y la expresión del receptor de progesterona. Los estrógenos inducen el pico de LH, que estimula la maduración meiótica del ovocito y la ovulación del complejo cúmulo-ovocito.

Los acontecimientos que tienen lugar entre la fecundación y la implantación tardan unos 6 días en completarse, de forma que la implantación tiene lugar hacia el día 22 del ciclo menstrual. En este momento el ovario se encuentra en mitad de la fase lútea y secreta grandes cantidades de progesterona. La progesterona estimula la secreción de las glándulas uterinas, que suministran nutrientes al embrión. Esto se denomina nutrición histiotrópica, y es un modo importante de transferencia materno-fetal de nutrientes durante el primer trimestre del embarazo, tras lo cual se cambia por la nutrición hemotrópica (v. más adelante). La progesterona inhibe la contracción miometrial e impide la liberación de factores paracrinos (p. ej., citocinas, prostaglandinas, quimiocinas y vasoconstrictores), que permiten la menstruación. La progesterona induce la **«ventana de receptividad»** del endometrio uterino, que dura entre los días 20 y 24 del ciclo. Esta fase receptiva se asocia con un aumento de la adhesividad del epitelio endometrial, e implica la formación de extensiones celulares, denominadas **pinopodos** en la superficie apical del epitelio endometrial, junto con un aumento de la expresión de proteínas adhesivas (p. ej., integrinas, cadherinas) y una menor expresión de las proteínas antiadherentes (p. ej., mucinas) en la membrana apical de la célula.

Cuando el óvulo fecundado se implanta dentro del útero, el endometrio tiene su espesor máximo, tiene secreción activa y es capaz de adherirse con firmeza al embrión en fase de implantación.

Fecundación

La fecundación consigue la recombinación del material genético para dar lugar a un organismo nuevo y distinto desde la perspectiva genética, y pone en marcha una serie de acontecimientos que inician el desarrollo embrionario. Deben suceder varios pasos para que la fecundación tenga éxito (sin ayuda) (fig. 43-31), entre otros:

Paso 1. Penetración del cúmulo expandido por el espermatozoide. Este paso implica la digestión de la matriz extracelular del cúmulo por una hialuronidasa de membrana PH-20.

Paso 2. Penetración de la zona pelúcida por el espermatozoide. Este paso exige de la unión del espermatozoide a la proteína de la zona ZP3 (paso 2a), lo que induce la liberación de las enzimas acrosómicas (denominada **reacción acrosómica**; paso 2b). El espermatozoide se une de forma secundaria a otra proteína de la zona ZP2 (paso 2c), cuando la zona pelúcida se digiere, y el espermatozoide la atraviesa nadando en dirección al óvulo (paso 2d).

Paso 3. Fusión de las membranas del espermatozoide y el óvulo.

Paso 4. Inicio de la cascada de transmisión de señales del calcio (v. capítulo 3).

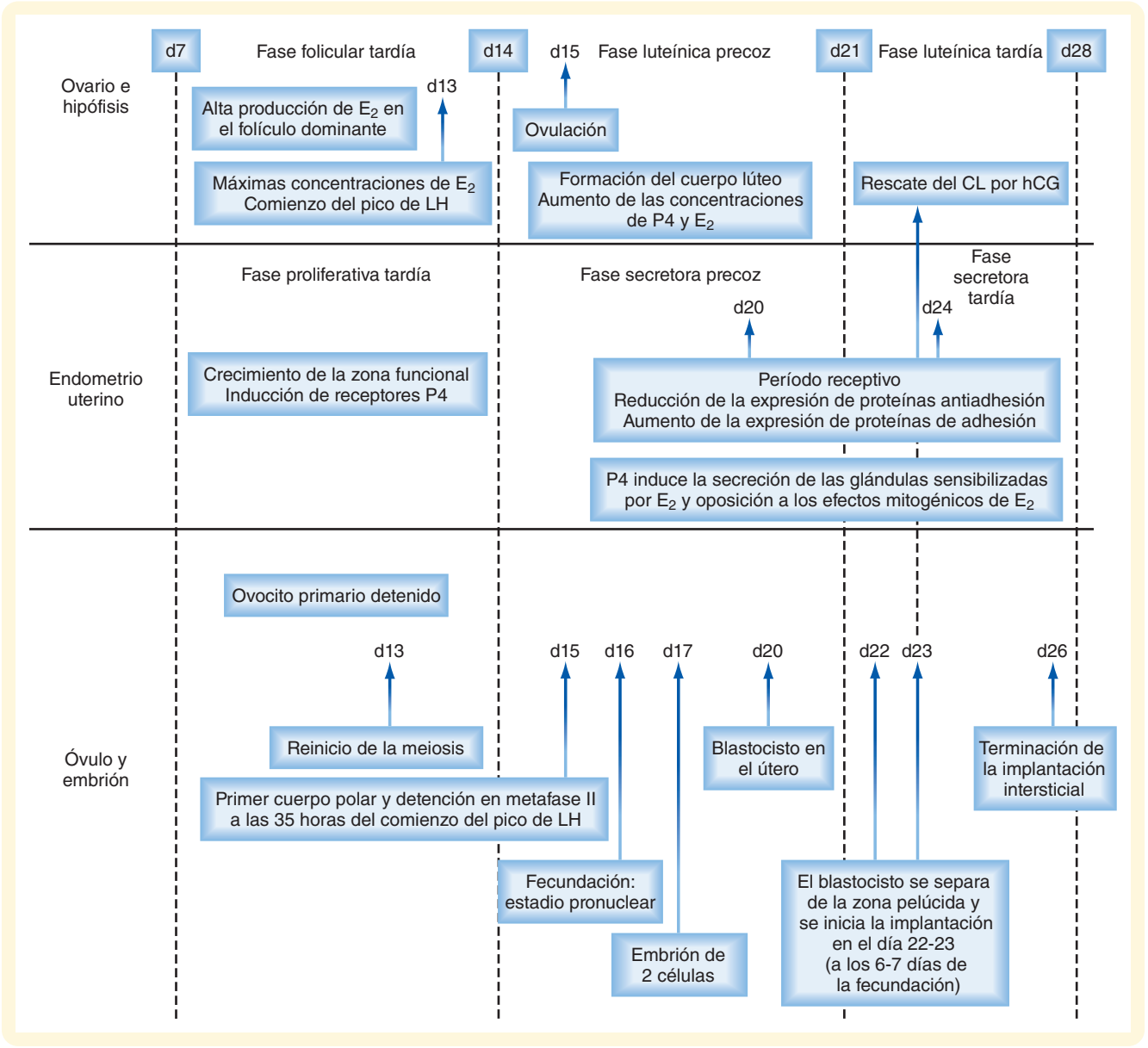
Paso 5. La cascada de transmisión de señales activa la exocitosis de las vesículas llenas de enzimas, los **gránulos corticales**, que se localizan en la región más externa o cortical del óvulo no fecundado. Las enzimas contenidas dentro de los gránulos corticales se liberan al exterior del óvulo mediante exocitosis. Estas enzimas modifican ZP2 y ZP3 de la zona pelúcida, de forma que ZP2 no se puede unir ya al espermatozoide que ha sufrido la reacción acrosómica, y ZP3 no puede hacerlo a los espermatozoides que tienen el acrosoma intacto, pero que han sido capacitados. Por tanto, sólo un espermatozoide puede penetrar dentro del óvulo. En ocasiones, se produce la entrada de más de un espermatozoide en el óvulo, lo que genera una célula **triploide**, que no es capaz de desarrollarse más. Por tanto, la prevención de la polispermia es fundamental para el desarrollo normal del óvulo fecundado.

Paso 6. El espermatozoide penetra completamente dentro del óvulo durante la fusión. El flagelo y las mitocondrias se disgregan, de forma que la mayor parte del ADN mitocondrial es de origen materno. Una vez dentro del óvulo, se produce la descondensación del ADN del espermatozoide. Se forma una membrana, llamada pronúcleo, alrededor del ADN del espermatozoide, cuando el óvulo recién activado completa la segunda división meiótica.

En los óvulos de los mamíferos, se produce una intensa liberación inicial de calcio, que se sigue después de oscilaciones de calcio de menor magnitud, que pueden durar horas. Una consecuencia fundamental de esta vía de transmisión de señales es que «despierta» al óvulo quiescente desde un punto de vista metabólico, para que reinicie la meiosis y comience el desarrollo embrionario. Este proceso se denomina **activación del óvulo**.

El óvulo activado completa la segunda división meiótica cuando el ADN del espermatozoide se descondensa y se forma el pronúcleo a su alrededor (fig. 43-32). Cuando el óvulo ha completado la meiosis, se forma también

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



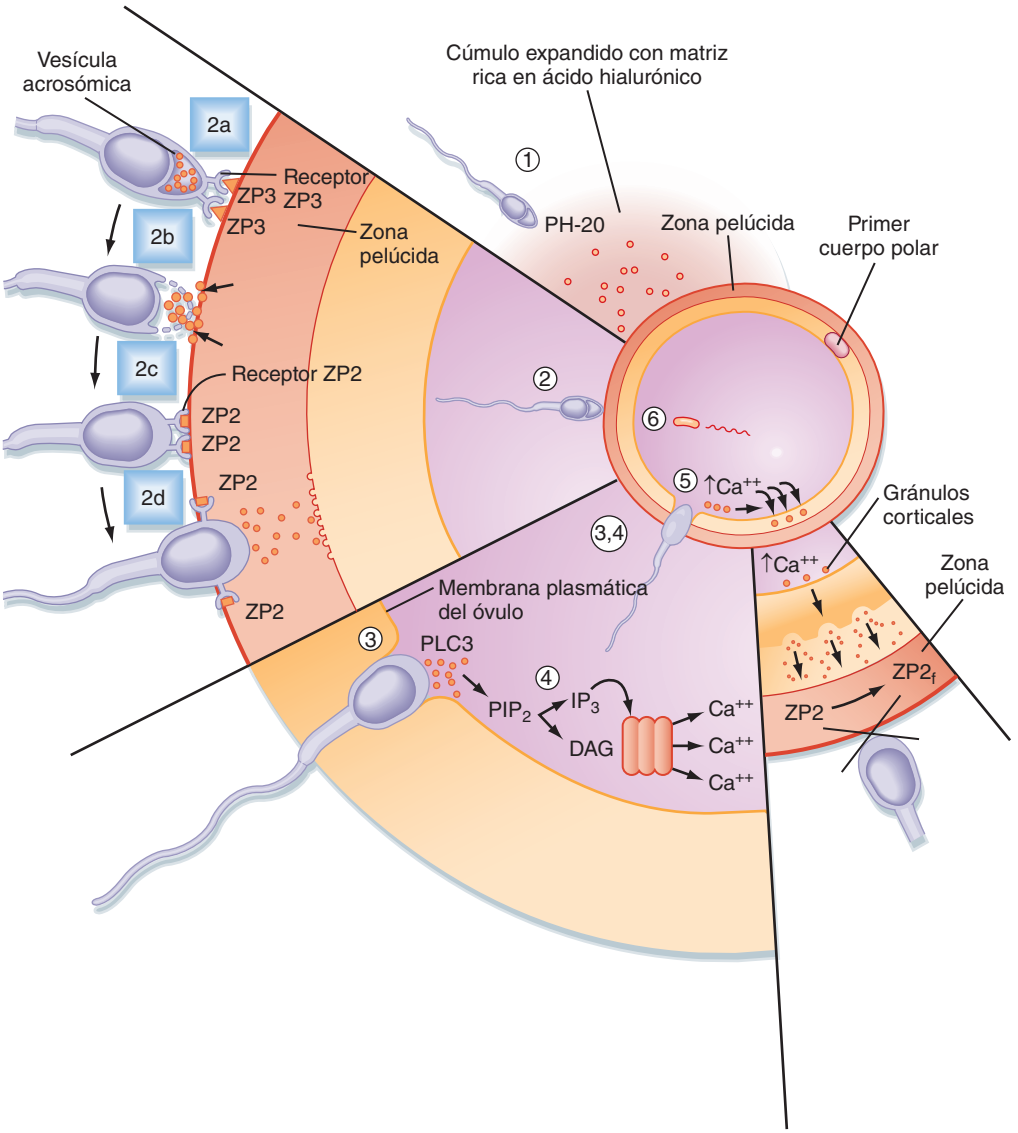
● **Figura 43-30.** Sincronización de los acontecimientos del ciclo menstrual (ovario y endometrio) con la fecundación, desarrollo inicial en la trompa e implantación en el útero. E_2: estradiol. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

un pronúcleo alrededor de los cromosomas femeninos. Un **centrosoma**, aportado por el espermatozoide, se convierte en un centro organizador de microtúbulos a partir del cual se extienden los microtúbulos hasta entrar en contacto con el pronúcleo femenino. El ADN del hombre y el de la mujer se replican cuando los dos pronúcleos se acercan entre sí. Cuando estos pronúcleos entran en contacto, las membranas nucleares se degradan, los cromosomas se alinean a lo largo de la placa de la metafase común y se produce la primera separación.

Embriogénesis precoz e implantación

La fecundación se produce de forma característica en los días 16-17 del ciclo menstrual, y la implantación tiene lugar unos 6 días después. Por tanto, la primera semana de la embriogénesis se produce dentro de la luz de la trompa y el útero. Durante la mayor parte de este tiempo, el embrión está encapsulado por la zona pelúcida. Las dos primeras separaciones tardan unos 2 días, y el embrión llega al estado de **mórula** de 16 células a los 3 días. Las células externas de la mórula se adhieren mucho entre ellas, y empiezan a transportar líquido hacia el interior de la masa embrionaria. Durante los días 4 y 5, el transporte de líquido genera una cavidad, llamada cavidad del blastocisto, y el embrión se empieza a llamar **blastocisto** (fig. 43-33). El blastocisto se compone de dos subpoblaciones celulares: una **masa celular interna** excéntrica y el **trofoblasto** externo a modo de capa de epitelio. La región de la capa de trofoblasto inmediatamente adyacente a la masa celular interna se denomina **polo em-**

http://booksmedicos.org



● **Figura 43-31.** Acontecimientos implicados en la fecundación (v. más detalles en el texto). (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

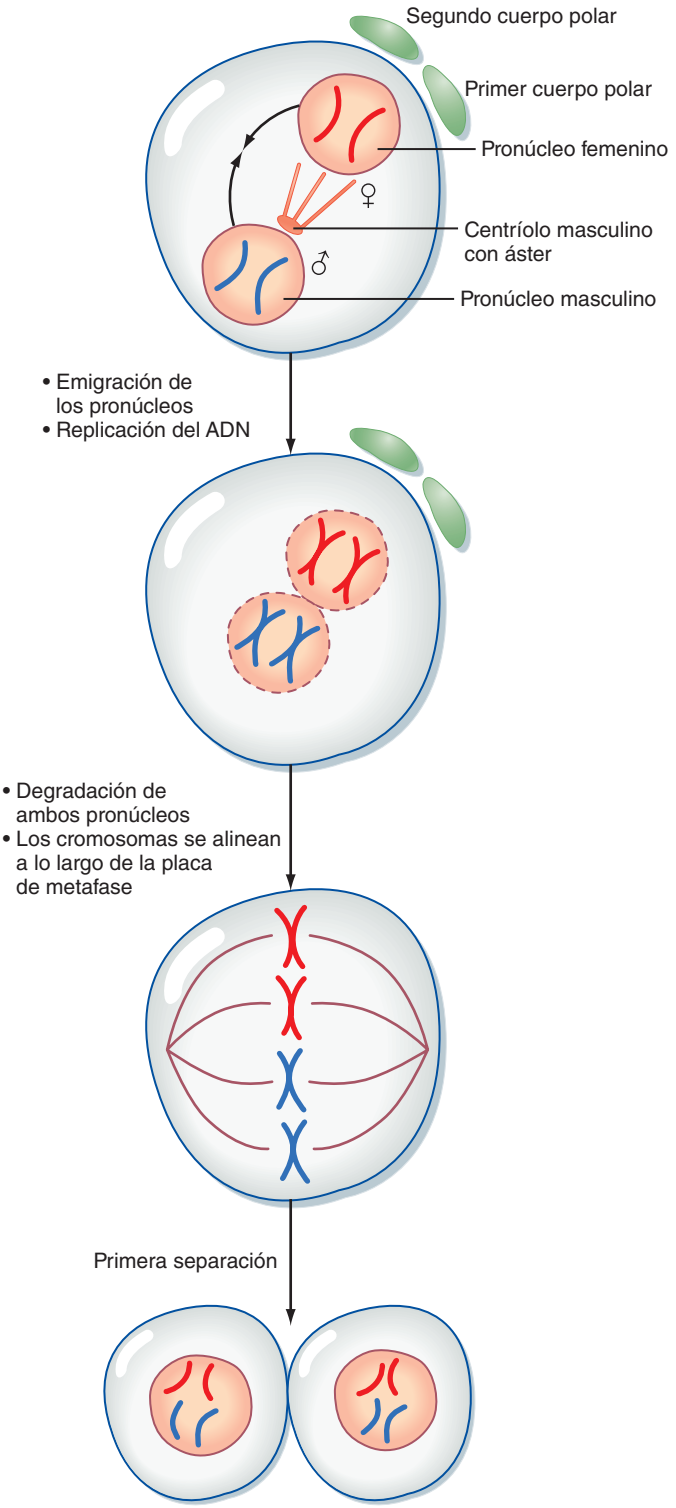
brionario, y ésta es la región que se une al endometrio uterino en el momento de la implantación (v. fig. 43-33).

El embrión se localiza dentro de la trompa durante los primeros 3 días y, después, penetra en el útero. Hacia los días 5-6 del desarrollo, las células trofoblásticas del blastocisto segregan proteasas, que digieren la zona pelúcida más externa. En este momento, que se corresponde aproximadamente con el día 22 del ciclo menstrual, el **blastocisto «fecundado»** puede adherirse e implantarse en el endometrio uterino receptivo (v. fig. 43-33).

En el momento de la unión e implantación, las células trofoblásticas se diferencian en dos tipos celulares: una capa interna de **citotrofoblasto** y otra externa de células multinucleadas/multicelular denominada **sincitiotrofoblasto** (v. fig. 43-33). El citotrofoblasto aporta inicialmente una capa que se nutre de células que se dividen de forma continua. El sincitiotrofoblasto realiza inicialmente tres tipos de funciones generales: adhesiva, invasiva y endocrina. El sincitiotrofoblasto expresa proteínas de superficie adherentes (p. ej., cadherinas e integrinas), que se ligan a los epitelios de la superficie uterina y, cuando el embrión se implanta, a los componentes de la matriz extracelular uterina. En los humanos, el embrión se introduce por completo dentro de la capa superficial del endometrio (v. fig. 43-33). Este modo de implantación, denominado **implantación intersticial**, es la más invasiva dentro de los mamíferos con placenta. La implantación invasiva implica la emigración basada en la adhesión del sincitiotrofoblasto dentro del endometrio, junto con la degradación de la matriz extracelular mediante la secreción de metaloproteinasas de la matriz y otras enzimas hidrolíticas.

La función endocrina empieza cuando comienza la implantación, porque las células del sincitiotrofoblasto empiezan a secretar una proteína parecida a la LH denominada **gonadotropina coriónica humana**, que mantiene la viabilidad del cuerpo lúteo y la secreción de progesterona. Las células del sincitiotrofoblasto se vuelven también muy esteroidogénicas. A las 10 semanas, estas células adquieren la capacidad de sintetizar progesterona en cantidades suficientes para mantener el embarazo independientemente del cuerpo lúteo. El sincitiotrofoblasto produce varias hormonas más, además de enzimas que modifican las hormonas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 43-32.** Resumen de los acontecimientos genéticos tras la fecundación hasta la primera separación embrionaria. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

Al progresar la implantación y la placentación, las células del sincitiotrofoblasto asumen una importante función de fagocitosis (durante la nutrición histiotrópica) y la transferencia bidireccional a través de la placenta de gases, nutrientes y desechos. El intercambio a través del sincitiotrofoblasto implica la difusión (p. ej., gases), el transporte facilitado (p. ej., la transferencia mediada por GLUT-1 de glucosa), el transporte activo (p. ej., aminoácidos mediante transportadores específicos) y pinocitosis/transcitosis (p. ej., de complejos hierro-transferrina).

También se produce una respuesta materna ante la implantación, que implica la transformación de la estroma endometrial. Esta respuesta, denominada **decidualización**, implica una hiperplasia de las células estromales cuando se convierten en células deciduales llenas de lípidos y glucógeno (en este momento, el endometrio se conoce como **decidua**). La decidua forma una capa a modo de cubierta epitelial con uniones adhesivas que inhibe la emigración del embrión en la fase de implantación. La decidua también segrega factores, como los **inhibidores de las metaloproteinasas tisulares (TIMP)**, que moderan la actividad de las enzimas hidrolíticas derivadas del sincitiotrofoblasto en la matriz endometrial. En consecuencia, la decidualización permite una invasión regulada durante la implantación. En condiciones normales, el embrión en fase de implantación y la placenta no superan el endometrio ni llegan al miometrio.

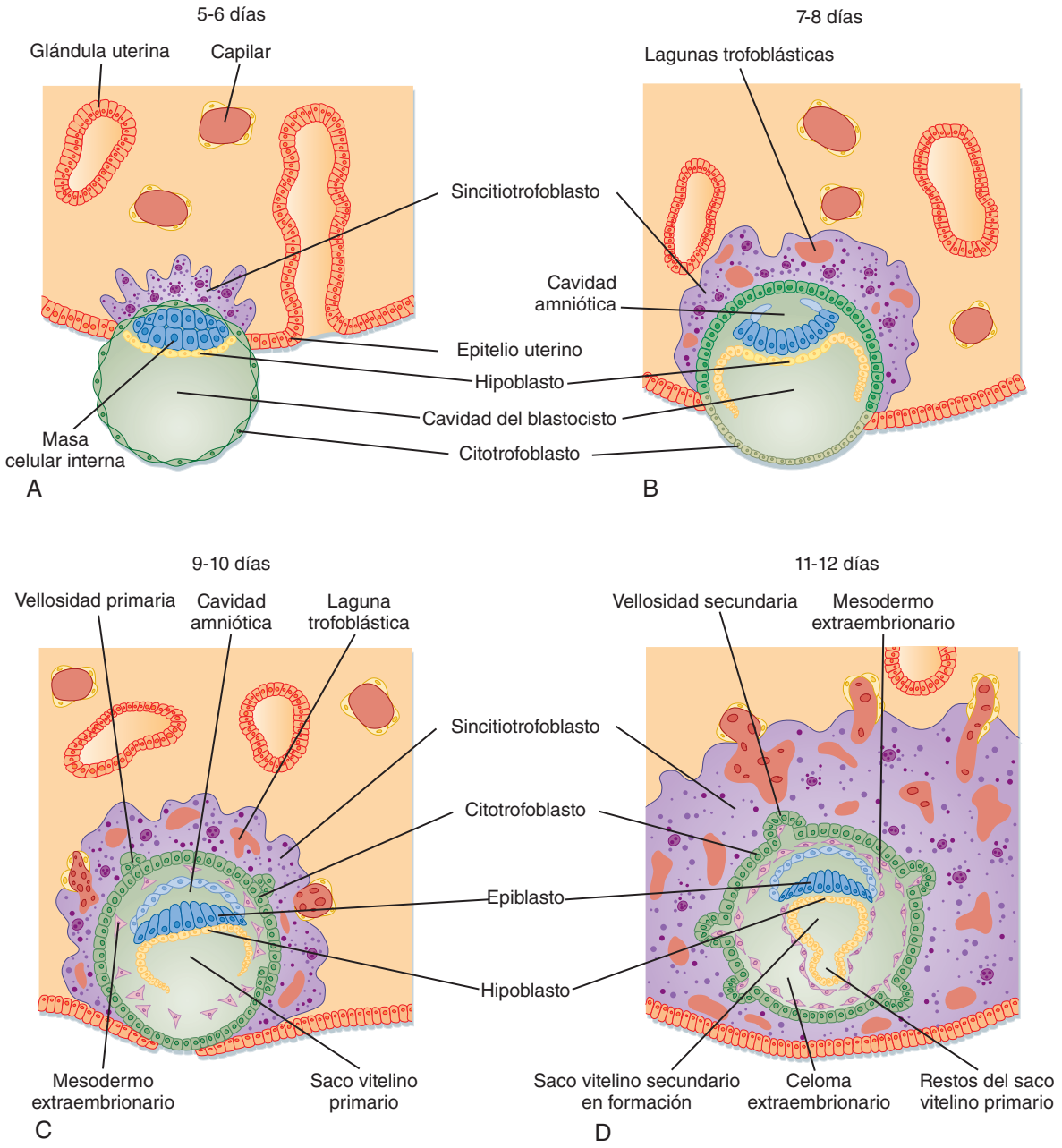
Endocrinología placentaria

Gonadotropina coriónica humana. La primera hormona que se produce en el sincitiotrofoblasto es la **hCG**. La hCG guarda relación estructural con las hormonas glucoproteicas hipofisarias (v. capítulo 40). Como tal, la hCG está constituida por una **subunidad de α-glucoproteína común (α-GSU)** y una **subunidad β específica de la hormona (β-hCG)**. Los anticuerpos empleados para la detección de laa hCG (es decir, las pruebas de laboratorio y las pruebas de embarazo de venta libre) están diseñados para detectar

APLICACIÓN CLÍNICA

La **placenta ácreta** es la destrucción del endometrio con adherencia de la placenta en el miometrio, y este trastorno se asocia con una hemorragia en el posparto, con riesgo para la vida. La respuesta decidual se produce exclusivamente en el útero, de forma que la naturaleza altamente invasiva del embrión humano supone un riesgo notable para la madre si se implanta de forma **ectópica**. La implantación ectópica es la implantación del embrión fuera del útero, y el **embarazo ectópico** es la presencia de un embrión en desarrollo en el lugar de la implantación ectópica. La mayoría de los embarazos ectópicos (> 90%) se localizan en las trompas (las denominadas **gestaciones tubáricas**), pero también pueden encontrarse en los ovarios y en la cavidad abdominal. La implantación en la trompa suele asociarse con infecciones e inflamaciones de larga evolución (la denominada **enfermedad inflamatoria pélvica**) y con obstrucción de las mismas. En el embarazo tubárico, la naturaleza invasiva del sincitiotrofoblasto humano, que habitualmente queda moderada por la respuesta decidual uterina, suele condicionar que el embrión atraviese toda la pared de la trompa. Aunque los embarazos abdominales pueden llegar a término, las gestaciones tubáricas no detectadas suelen culminar con la rotura de la pared de la trompa, y la hemorragia interna que ocasionan puede resultar catastrófica para la madre y obliga a una cirugía urgente.

http://booksmedicos.org



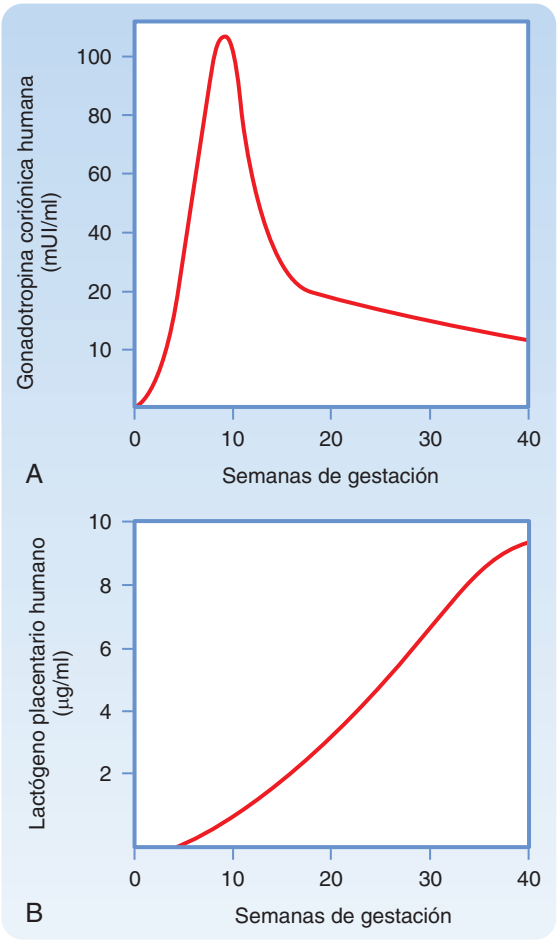
● **Figura 43-33.** Acontecimientos implicados en la implantación precoz del embrión. (Tomado de Carlson BM: Human Embryology and Developmental Biology, Filadelfia, Mosby, 2004.)

de forma específica la subunidad β. La hCG se parece mucho a la LH, y se une con gran afinidad al receptor para la LH. La subunidad β de hCG es más larga que la de la LH, y contiene más lugares para la **glucosilación**, lo que aumenta en gran medida la semivida de la hCG hasta llegar a 24-30 horas. La estabilidad de la hCG permite que se acumule con rapidez en la circulación materna, de forma que se puede detectar dentro del suero materno a las 24 horas de la implantación. Las concentraciones séricas de hCG se duplican cada 2 días durante las primeras 6 semanas, y alcanzan el máximo hacia la semana 10. Después, la concentración de hCG sérica disminuye hasta una cifra constante, que equivale al 50% del máximo (fig. 43-34, *A*).

La principal acción de la hCG es estimular los receptores para la LH en el cuerpo lúteo, lo que previene la luteólisis y mantiene una elevada producción de progesterona de origen lúteo durante las primeras 10 semanas. El aumento rápido de la hCG es responsable de las náuseas de la **«enfermedad matutina»** asociada con las primeras fases del embarazo. Una pequeña cantidad (1-10%) de hCG penetra en la circulación fetal y allí estimula la producción de testosterona en las células de Leydig fetales antes de que el eje gonadotrópico fetal esté totalmente maduro. La hCG también estimula la corteza suprarrenal fetal (v. más adelante) durante el primer trimestre.

Progesterona. La placenta produce una gran cantidad de **progesterona**, que es absolutamente necesaria para mantener el miometrio quiescente y el útero gestante. La producción de progesterona en la placenta no está regu-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 43-34.** Concentraciones de gonadotropina coriónica humana y lactógeno placentario humano circulantes en la sangre materna durante el embarazo. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

lada, y la placenta produce tanta progesterona como le permite el aporte de colesterol y los niveles de CYP11A1 y 3β-HSD (fig. 43-35). Hay que destacar que la esteroidogénesis de la placenta se distingue de la cortical suprarrenal, ovárica y testicular en que el colesterol se transporta dentro de las mitocondrias placentarias mediante un mecanismo independiente de la **proteína StAR**. Por tanto, el primer paso de la esteroidogénesis no está regulado ni es limitante de la velocidad en la placenta, a diferencia de lo que sucede en otras glándulas esteroidogénicas. Esto indica que los fetos con una mutación inactivadora de StAR sufrirán una **hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea** (v. capítulo 42) con **hipogonadismo**, pero su placenta producirá una cantidad normal de progesterona. La producción placentaria de progesterona no necesita tejido fetal. En consecuencia, las concentraciones de progesterona son, en gran medida, independientes de la salud fetal y no se pueden emplear para valorarla. Las concentraciones de progesterona maternas siguen aumentando durante todo el embarazo (fig. 43-36).

La progesterona es liberada principalmente hacia la circulación materna, y se necesita para la implantación y para que mantenga el embarazo. La progesterona realiza también varios efectos sobre la fisiología materna, e induce el crecimiento y la diferenciación de la mama. El cambio desde la progesterona producida en el cuerpo lúteo hasta la producida en la placenta (que se denomina **desplazamiento lúteo-placentario**) se completa hacia la octava semana de gestación. La progesterona (y la pregnenolona) se utilizan en la zona transicional de la corteza suprarrenal para elaborar cortisol al final del embarazo.

Estrógenos. Los estrógenos se producen también por las células del sincitiotrofoblasto. Estas células se parecen a las células de la granulosa ovárica, pero no expresan CYP17, y dependen de otro tipo celular para aportar los andrógenos de 19 carbonos necesarios para la aromatización (v. fig. 43-35). La célula productora de andrógenos auxiliar se localiza en la **corteza suprarrenal fetal**.

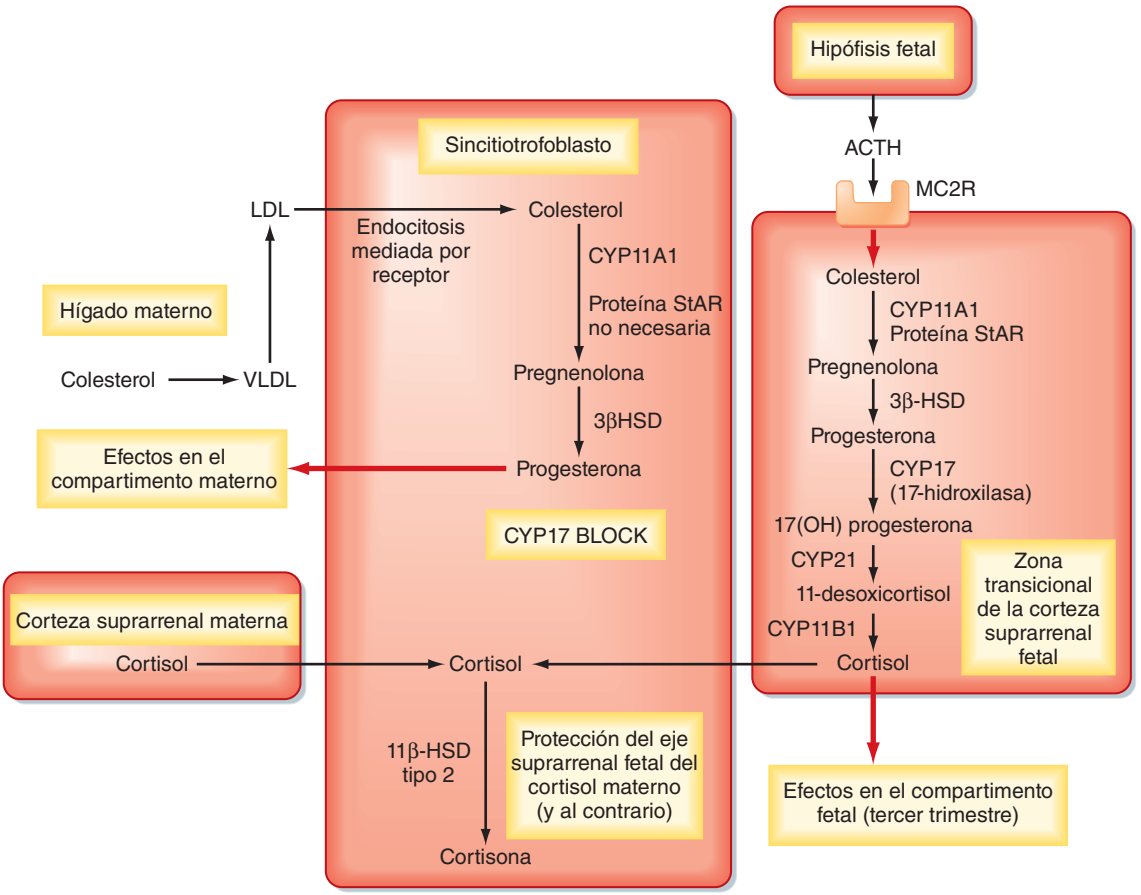
La corteza suprarrenal fetal consta de una **zona definitiva** externa, una **zona de transición** intermedia y una **zona fetal** interna. Las zonas definitivas y transicional originan la zona glomerular y fascicular, respectivamente. La síntesis de aldosterona se inicia cerca del parto. La síntesis de colesterol empieza hacia los 6 meses, y aumenta durante la última fase del embarazo. La zona fetal es la zona predominante de la corteza suprarrenal en el feto, constituye hasta el 80% de toda la masa de la gran suprarrenal fetal y es el lugar donde se produce la mayor parte de la esteroidogénesis suprarrenal fetal. La zona fetal se parece mucho a la zona reticular, porque expresa poco o nada 3β-HSD (v. fig. 43-35). La zona fetal libera principalmente la forma sulfatada del andrógeno inactivo **sulfato de deshidroepiandrosterona** (DHEAS) durante la mayor parte de la gestación. La producción de DHEAS en la suprarrenal fetal depende por completo de la ACTH fetal que produce la hipófisis del feto al final del primer trimestre.

La DHEAS liberada de la zona fetal tiene dos destinos. En primer lugar, puede ir directamente al sincitiotrofoblasto, donde se desulfata por acción de la **esteroide sulfatasa** placentaria y se utiliza como sustrato de 19 carbonos para la síntesis de estradiol-17β y estrona (v. fig. 43-35). El segundo destino de DHEAS es la **16-hidroxilación** en el hígado fetal por la enzima CYP3A7. Posteriormente, la 16-hidroxil-DHEAS se convierte en las células del sincitiotrofoblasto en el principal estrógeno de la gestación, el **estriol** (v. fig. 43-35).

Las concentraciones maternas de estrógenos aumentan durante todo el embarazo (v. fig. 43-36). Como la producción de estrógenos depende de que el feto esté sano, las concentraciones de estriol permiten valorar la salud fetal. El término que alude de forma colectiva a las células del sincitiotrofoblasto placentario y los órganos fetales en relación con la producción de estrógenos se conoce como **unidad fetoplacentaria**. Los estrógenos aumentan la circulación de sangre uteroplacentaria, potencian la expresión del receptor para LDL en el sincitiotrofoblasto e inducen varios componentes (prostaglandinas, receptores de oxitocinas) implicados en el parto. Los estrógenos inducen el aumento de las mamas de forma directa e indirecta mediante la estimulación de la producción de prolactina en la hipófisis materna. Los estrógenos también aumentan el tamaño y número de las células lactotropas, lo que aumenta la masa global de la hipófisis por encima del doble en el término del embarazo. Los estrógenos afectan también a varios aspectos de la fisiología materna.

Lactógeno placentario humano. El lactógeno placentario humano (hPL), conocido también como **somatotropina**

http://booksmedicos.org



● **Figura 43-35.** Producción de progesterona e inactivación del cortisol por el sincitiotrofoblasto. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

coriónica humana (hCS), es una hormona proteica de 191 aminoácidos producida en el sincitiotrofoblasto que se parece a nivel estructural a la hormona del crecimiento (GH) y a la prolactina (PRL). Su función se solapa con la de estas dos hormonas. Puede detectarse dentro del sincitiotrofoblasto a los 10 días de la concepción, y en el suero materno a las 3 semanas de embarazo (v. fig. 43-34). Las concentraciones en el suero materno aumentan de forma progresiva durante el resto del embarazo. La cantidad de hormona producida se relaciona de forma directa con el tamaño de la placenta, de forma que conforme aumenta dicho tamaño durante la gestación, la secreción de hPL también aumenta. Se puede llegar a segregar hasta 1 g/día de hPL al final del embarazo.

Igual que la GH, la hPL es un anabolizante de proteínas y lipolítico. Su acción agonista con la insulina es la base fundamental de la capacidad diabetogénica del embarazo. Igual que la PRL, estimula el crecimiento de la glándula mamaria y su desarrollo. El desarrollo de la glándula mamaria durante la gestación se debe a las acciones de hPL, PRL, estrógenos y gestágenos. La hPL inhibe la captación y utilización materna de la glucosa, lo que aumenta la glucemia. La glucosa es un sustrato energético fundamental para el feto, y la hPL aumenta la disponibilidad de glucosa para el feto.

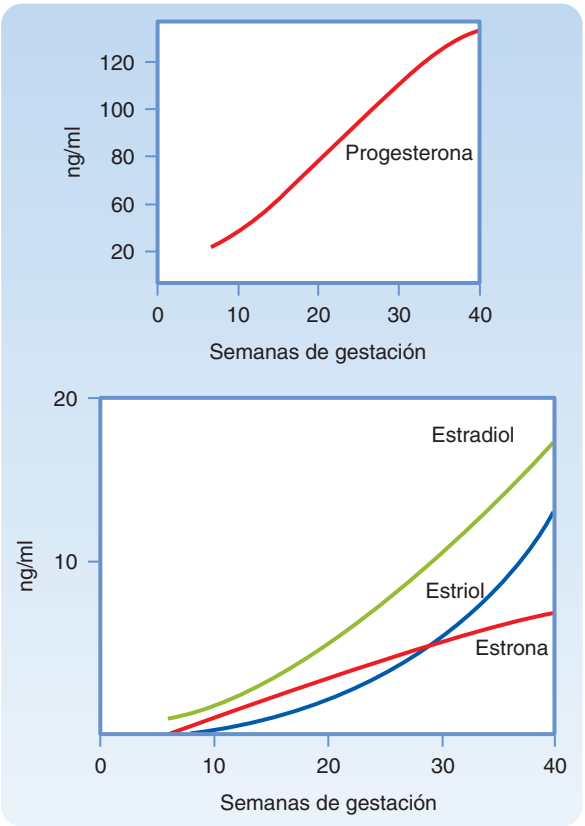
Igual que sucede con la hCG, se encuentra mucho menos hPL en la circulación fetal que en la materna, lo que indica que las hormonas pueden desempeñar un papel más importante para la madre que para el feto. La hPL no es fundamental para el embarazo.

La hPL y la PRL pueden actuar como hormonas de crecimiento fetales y estimular la producción de las hormonas inductoras del crecimiento fetal, el factor de crecimiento parecido a la insulina I y II (IGF-I e IGF-II). Irónicamente, no parece que la GH fetal regule el crecimiento, y los lactantes anencéfalos y los niños con deficiencia de GH pueden tener un peso normal al nacer.

Diabetogenicidad de la gestación

El embarazo representa una **situación de resistencia a la insulina** (fig. 43-37). Durante la última mitad del embarazo, en la que las concentraciones de la hPL son máximas, el metabolismo materno de energía se desplaza desde un estado anabólico, en el cual se almacenan nutrientes, a otro catabólico, que en ocasiones se describe como **ayuno acelerado**, durante el cual el metabolismo materno se desplaza hacia la utilización de grasa ahorrando glucosa. Conforme se reduce el consumo de glucosa materna para producir energía, aumenta la lipólisis, y los ácidos grasos se convierten en la principal fuente de energía. La capacidad de respuesta periférica frente a la insulina se reduce, y aumenta la secreción pancreática de esta hormona. En el embarazo hay una hiperplasia de las células β. Aunque esta situación no suele provocar manifestaciones clínicas, el embarazo agrava una diabetes mellitus previa, y puede desarrollarse una diabetes durante el primer trimestre del

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 43-36.** Concentraciones en el suero materno de progesterona y estrógenos durante el embarazo. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

embarazo. Si la diabetes se resuelve de forma espontánea tras el parto, se hablará de **diabetes gestacional**. Otras hormonas implicadas en la diabetogénesis del embarazo son los estrógenos y los gestágenos, porque ambas hormonas reducen la sensibilidad frente a la insulina.

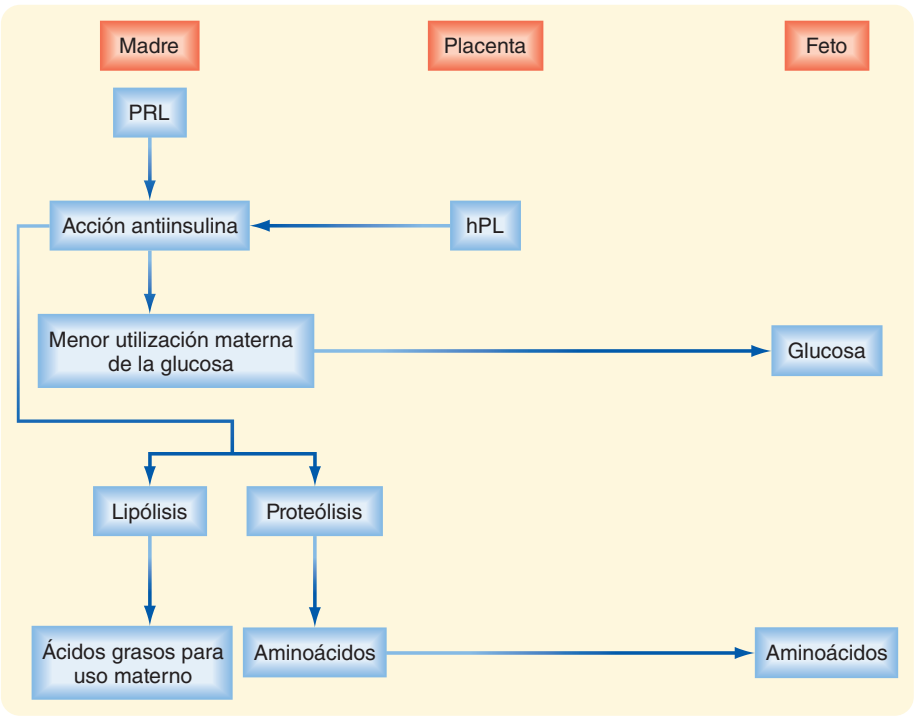
Parto

La gestación humana dura, como media, 40 semanas desde el comienzo de la última regla (edad gestacional), lo que se corresponde con una edad fetal promedio de 38 semanas. El **parto** es el proceso mediante el cual el niño nace gracias a las contracciones uterinas. El **parto** se divide en tres fases: potentes contracciones uterinas empujan al feto contra el cérvix, que se dilata y adelgaza (varias horas); luego, se produce la expulsión del feto (menos de una hora); y, posteriormente, se produce el alumbramiento de la placenta, junto con contracciones miometriales para detener la hemorragia (menos de 10 minutos).

El control del parto en los humanos es complejo, y todavía no se comprenden por completo los mecanismos de control exactos.

CRH placentario y el eje suprarrenal fetal

La placenta produce **hormona liberadora de corticotropina (CRH)**, que es idéntica al péptido de 41 aminoácidos producido en el hipotálamo. La producción de CRH placentaria y las concentraciones de CRH en el suero materno aumentan con rapidez al final del embarazo y durante el parto. Además, la CRH circulante puede estar en forma libre, que es activa a nivel biológico, o formar complejos con una proteína transportadora de CRH. Las concentraciones maternas de proteína transportadora de CRH se reducen durante la gestación tardía y el parto, de forma que aumenta la CRH libre. La CRH placentaria también se acumula en la circulación fetal, y estimula la secreción de ACTH fetal. La ACTH estimula tanto la producción suprarrenal fetal de cortisol como la producción fetoplacentaria de estrógenos. A diferencia del efecto in-



● **Figura 43-37.** Resumen del consumo de energía en los compartimentos materno y fetal. (Modificado de: Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.).

http://booksmedicos.org

hibidor del cortisol sobre la producción hipotalámica de CRH, el cortisol estimula la producción placentaria de esta hormona. Esto genera una retroalimentación positiva que se autoamplifica. La propia CRH induce contracciones del miometrio, porque sensibiliza al útero frente a las prostaglandinas y la oxitocina (v. más adelante). Los estrógenos estimulan también de forma directa e indirecta la contractilidad del miometrio. Además, este modelo relaciona el comienzo del parto con la maduración inducida por el cortisol de los sistemas fetales, incluidos los pulmones y el aparato digestivo.

Secreción de estrógenos y progesterona

Aunque el aumento de las concentraciones maternas de estrógenos y la reducción de las de progesterona se describen al final del embarazo en algunas especies, en el suero humano no se ha encontrado cambio alguno en el cociente entre estas dos hormonas. Sin embargo, se ha planteado que se produce una privación de progesterona «funcional» que se debe a cambios en los receptores uterinos para la misma y en el metabolismo de la progesterona.

Oxitocina

La oxitocina se segrega en la parte nerviosa de la hipófisis (v. capítulo 40). La oxitocina, que estimula potentes contracciones uterinas, desempeña un papel fundamental en el parto. Se libera como respuesta a la distensión del cérvix mediante un reflejo neuroendocrino, estimula las contracciones uterinas y facilita de este modo el parto. La oxitocina se puede emplear para inducir el parto, y la sensibilidad uterina frente a esta sustancia aumenta antes del parto. Como las concentraciones de oxitocina en el suero materno no aumentan hasta después de empezar el parto, no se considera que esta sustancia inicie el proceso. Sin embargo, la progesterona inhibe la síntesis de receptores de oxitocina, mientras que los estrógenos la estimulan y, aunque las concentraciones de progesterona en el suero materno no disminuyen inmediatamente antes del parto en los humanos, los estrógenos sí aumentan, y también lo hace la síntesis del receptor para la oxitocina.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas y otras citocinas aumentan la motilidad uterina, y sus concentraciones aumentan durante el parto, facilitándolo. Se desconoce su papel exacto en la puesta en marcha del parto. Las concentraciones de prostaglandinas en el líquido amniótico, las membranas fetales y la decidua uterina aumentan antes de comenzar el parto. Las prostaglandinas $F_{2\alpha}$ y E_2 aumentan la motilidad uterina. Se han empleado dosis altas de estos compuestos para inducir el parto. Como los estrógenos estimulan la síntesis de prostaglandinas en el útero, el amnios y el corion, el aumento de sus concentraciones al final del embarazo puede aumentar la síntesis de prostaglandinas antes del parto a nivel uterino.

Tamaño del útero

Se cree que el tamaño del útero es un factor que regula el parto, porque la distensión del músculo liso, incluido el uterino, aumenta la contracción muscular. Además, la distensión muscular uterina induce la producción de prostaglandinas uterinas. Los embarazos múltiples suelen terminar de forma prematura, y esta tendencia al parto prematuro puede ser consecuencia del mayor tamaño del útero, de una producción aumentada de sustancias químicas estimuladoras del parto por los fetos, o de ambos.

MAMOGÉNESIS Y LACTANCIA

Estructura de la glándula mamaria

La **glándula mamaria** está constituida por unos 20 lóbulos, cada uno de ellos con un **conducto galactóforo** excretor que desemboca en el pezón (fig. 43-38). Los lóbulos, a su vez, están constituidos por varios lobulillos que contienen unas estructuras secretoras denominadas **alvéolos** y las porciones terminales de los conductos. El epitelio de los conductos y los alvéolos es simple, salvo porque existe una capa de **células mioepiteliales** en la vertiente basal del epitelio (pero apical a la lámina basal). Las células mioepiteliales son células parecidas a las musculares lisas estrelladas, y su contracción como respuesta a un estímulo (v. más adelante) empuja la leche de las luces de los alvéolos y conductos. Los lóbulos y lobulillos están apoyados en una matriz de tejido conjuntivo. El otro componente tisular fundamental de la mama es tejido adiposo. Los conductos galactóforos se vacían en el **pezón**, que es una protrusión muy ricamente inervada, sin pelo, en la mama diseñada para que el lactante succione. El pezón se rodea de una aréola pigmentada y sin pelo que está lubricada por las glándulas sebáceas. La protrusión del pezón, llamada **erección**, está mediada por la estimulación simpática de las fibras musculares lisas como respuesta a la succión y a otras estimulaciones mecánicas, la estimulación erótica y el frío.

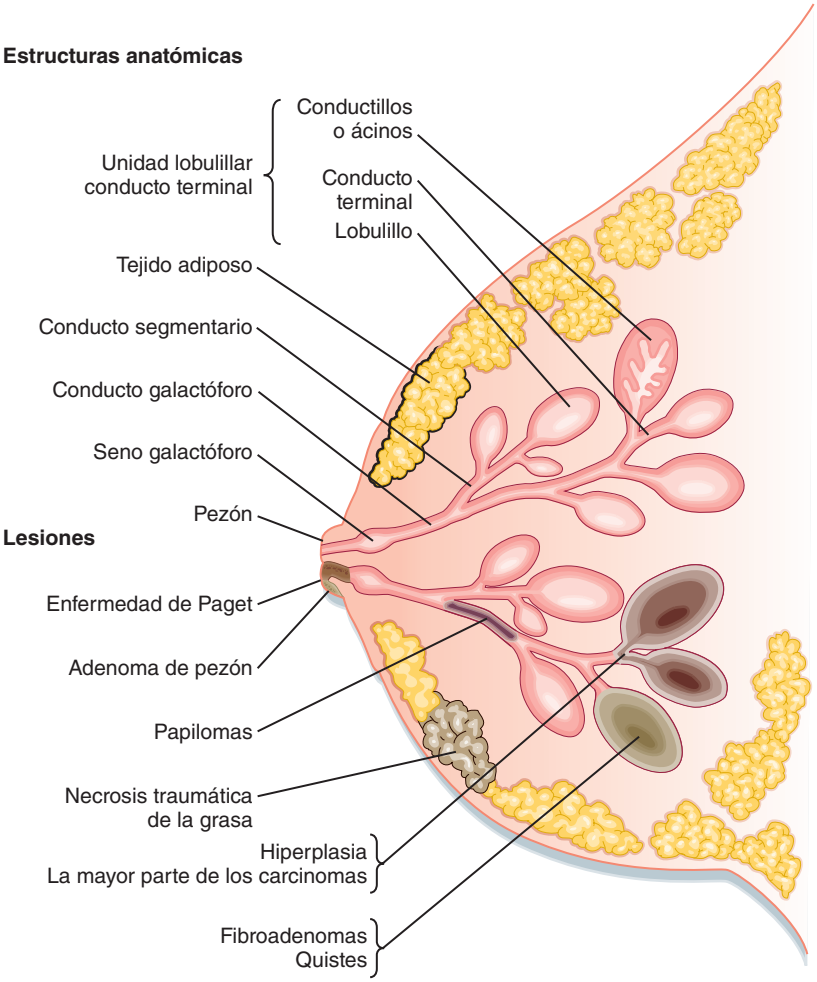
Regulación hormonal del desarrollo de la glándula mamaria

En la pubertad, los estrógenos aumentan el crecimiento y ramificación de los conductos. Cuando se inician las fases lúteas del ovario, la progesterona y los estrógenos inducen el crecimiento ductal y la formación de los alvéolos rudimentarios. Durante los ciclos no gestacionales, las mamas se desarrollan algo y, después, sufren regresión. Los estrógenos aumentan el depósito de tejido adiposo, que contribuye de forma fundamental al tamaño y la forma global de las mamas. El tejido adiposo expresa CYP19, de forma que la acumulación de este tejido a nivel mamario induce la producción local de estrógenos a partir de los andrógenos circulantes.

El desarrollo de las mamas se estimula por la gestación y, en este momento, se produce un desarrollo extenso, con ramificación de los conductos y desarrollo lobuloalveolar. El crecimiento parenquimatoso de la mama durante el desarrollo se produce a expensas de la estroma, que se degrada para dejar espacio a las estructuras lobuloalveolares en expansión. Varias hormonas placentarias aumentan el desarrollo mamario, incluidos los **estrógenos, progesterona, lactógeno placentario** y una **variante de la hormona del crecimiento (GH-V)**. Los estrógenos actúan sobre la mama de forma directa e indirecta al aumentar la PRL hipofisaria materna. Los estrógenos aumentan la secreción de PRL de las células lactotropas hipofisarias. También inducen la hipertrofia y proliferación de las células lactotropas, responsables del aumento al doble del volumen hipofisario durante el embarazo en el ser humano. Aunque las células epiteliales expresan genes que codifican las proteínas de la leche y las enzimas implicadas en su producción, la progesterona inhibe la aparición de la producción y la secreción láctea (**lactogénesis**).

Tras el parto, la mama humana produce el **calostro**, que está enriquecido en proteínas antimicrobianas y antiinflamatorias. Cuando no existe progesterona, la pro-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Figura 43-38.** Diagrama de la estructura de la mama, además de algunos trastornos patológicos mamarios y su localización. (Tomado de: Crum CP y cols. En Kumar V y cols.: [dirs.]: Robbins Basic Pathology, 7.ª ed., Filadelfia, Saunders, 2003.)

ducción normal de leche de la mama se produce en unos pocos días. Las estructuras lobuloalveolares producen leche, que posteriormente se modifica por el epitelio ductal. La lactogénesis y el mantenimiento de la producción de leche (**galactopoyesis**) requieren la estimulación por la PRL hipofisaria en presencia de unas concentraciones normales de otras hormonas, como la insulina, el cortisol y la hormona tiroidea. Aunque los estrógenos placentarios estimulan la secreción de PRL durante el embarazo, el estímulo para la secreción de esta hormona durante la lactancia es la succión por parte del lactante (fig. 43-39). Las concentraciones de PRL se relacionan de forma directa con la frecuencia y duración de la succión en el pezón. La relación entre la succión del pezón y la secreción de PRL implica un reflejo neuroendocrino en el que se inhibe la secreción de dopamina en la eminencia mediana (factor inhibidor de la liberación de PRL; v. capítulo 40). También es posible que la succión aumente la secreción de algunas hormonas liberadoras de PRL no identificadas todavía.

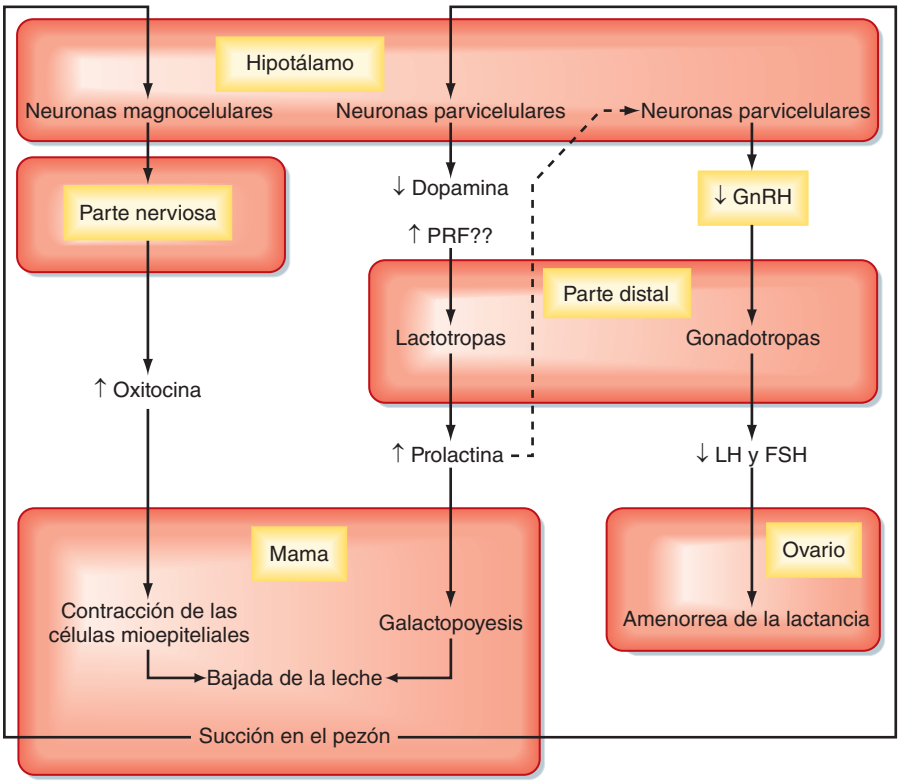
La PRL también inhibe la secreción de GnRH y, por ello, la lactancia se asocia con una **amenorrea lactacional** (v. fig. 43-39). Este efecto de la prolactina se ha denominado «anticonceptivo natural», y puede tener importancia para distanciar los embarazos. Sin embargo, sólo la lactancia regular durante un período de 24 horas es suficiente para que la madre tenga un estado de anovulación asociado con la PRL. Por tanto, la amenorrea lactacional no es un método anticonceptivo fiable ni eficaz en la mayoría de las mujeres. La inhibición de la GnRH por las altas concentraciones de PRL es importante en clínica. El **prolactinoma** es la forma más frecuente de tumor hipofisario secretor de hormonas, y la **hiperprolactinemia** es una causa importante de infertilidad en ambos sexos. La hiperprolactinemia puede asociarse con **galactorrea** o flujo inadecuado de leche mamaria en hombres y mujeres.

La succión del pezón estimula también la liberación de **oxitocina** de la parte nerviosa (v. capítulo 40) mediante un reflejo neuroendocrino (v. fig. 43-39). Las contracciones de las células mioepiteliales inducen la **bajada de la leche** o expulsión de la leche desde las luces alveolares y ductales. Por tanto, el lactante no consigue la leche mediante la aplicación de presión negativa sobre la mama al mamar, sino que la leche se expulsa de forma activa por un reflejo neuroendocrino. La liberación de oxitocina y la bajada de la leche pueden inducirse mediante estímulos psicógenos, como oír a un bebé llorando en la televisión o recordar a un bebé propio. Estos estímulos psicógenos no influyen sobre la liberación de PRL.

MENOPAUSIA

Aunque se relaciona con la depleción de los folículos ováricos, las causas y el proceso de la **menopausia** se conocen mal. Los cambios relacionados con la edad en el SNC,

http://booksmedicos.org



● **Figura 43-39.** Reflejo neuroendocrino causado por la succión en el pezón y que provoca la secreción de oxitocina y prolactina. Estas hormonas inducen, a su vez, una producción mantenida de leche (galactopoyesis) y la bajada de la misma. La prolactina induce también la amenorrea de la lactancia. (Modificado de Porterfield SP, White BA. Endocrine Physiology, 3.ª ed., Filadelfia, Mosby, 2007.)

APLICACIÓN CLÍNICA

Existen muchos métodos de anticoncepción de tipo conductual. La abstinencia total es la mejor forma de evitar quedarse embarazada. Otros métodos incluyen el del ritmo, que se basa en la abstinencia sexual en los períodos fértiles que rodean a la ovulación. El período fértil dura desde 3-4 días antes de la ovulación hasta 3-4 días después de la misma. Un segundo método es la «marcha atrás» o retirada antes de la eyaculación: el **coitus interruptus**. Estos dos métodos se asocian con una elevada tasa de fracasos (20-30%) en comparación con los **métodos de barrera** (2-12%), los **dispositivos intrauterinos (DIU)** (< 2%) y los **anticonceptivos orales** (< 1%). Los métodos de barrera, como **preservativos** o **diafragmas**, resultan más eficaces combinados con **cremas espermicidas**. De todos estos métodos sólo los **preservativos** protegen frente a las infecciones de transmisión sexual en los individuos sexualmente activos. Los DIU son relativamente eficaces. Impiden la implantación induciendo una respuesta inflamatoria local en el endometrio. Algunos DIU contienen cobre, cinc o progestágenos, que inhiben el transporte del espermatozoide o la viabilidad del mismo dentro del aparato reproductor femenino.

Los **anticonceptivos orales** se comercializan en Estados Unidos desde principios de la década de 1960. La dosis de esteroides que contienen en este momento es muy inferior a la empleada hace 35 años. Si se usan bien, los anticonceptivos orales se asocian con una frecuencia de fallos muy baja. En la actualidad, se comercializan muchos tipos de anticonceptivos orales. La tendencia en estos últimos años ha sido reducir la dosis de esteroides, porque sus efectos secundarios dependen de la dosis. Todos los anticonceptivos orales esteroideos contienen una combinación de un estrógeno con un gestágeno, o un gestágeno solo. Los anticonceptivos orales funcionan por múltiples mecanismos. La mayoría bloquean el pico de LH que pone en marcha la ovulación. Sin embargo, algunos, como la minipíldora de progesterona aislada, no evitan el pico de LH. La fertilidad se bloquea también modificando la naturaleza del moco cervical, alterando el desarrollo endometrial y regulando la motilidad de la trompa de Falopio. Como estos anticonceptivos suprimen la FSH, alteran el desarrollo folicular precoz.

La **anticoncepción de urgencia** consiste en el tratamiento hormonal orientado a inhibir o retrasar la ovulación, inhibir la función del cuerpo lúteo, alterar la función de las trompas o el útero o cualquier combinación de estos mecanismos. Por ejemplo, se consideran candidatos a la anticoncepción de urgencia las mujeres violadas o aquellas en las que un método de barrera ha fallado (p. ej., rotura de un preservativo). Existen más de 20 tipos de píldoras «del día después» en el mercado. La medicación que se prefiere en este momento es **levonorgestrel (plan B)**, que es un anticonceptivo sintético de progesterona exclusivamente. La eficacia se relaciona de forma inversa con el tiempo que se tarda en tomar el fármaco tras el coito. No se conoce su mecanismo de acción exacto. El tratamiento no es útil si ya se ha producido la implantación.

El aborto médico (hormonal) puede realizarse hasta 49 días después de la gestación mediante la administración de **mifepristona (RU-486)**, un **antagonista del receptor de progesterona** que induce el colapso del endometrio gestante. A las 48 horas de la administración de mifepristona se debe administrar por vía oral o vaginal una **prostaglandina E** sintética (p. ej., misoprostol), que induce contracciones uterinas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

incluidos los patrones críticos de secreción de GnRH, anteceden a la depleción folicular y pueden ser importantes en la menopausia. Dado que los folículos no se desarrollan como respuesta a la secreción de LH y FSH, se observa una reducción de las concentraciones de estrógenos y progesterona. La pérdida de la retroalimentación negativa inhibidora de los estrógenos sobre la GnRH y LH/FSH determina un marcado aumento de LH y FSH. Las concentraciones de FSH aumentan más que las de LH, y esto se debe a una pérdida de la inhibina ovárica.

La menopausia se produce clásicamente entre los 45 y los 55 años. Dura varios años. Inicialmente, los ciclos se vuelven irregulares y son anovulatorios de forma periódica. Los ciclos suelen acortarse, principalmente en la fase folicular. Al final, la mujer deja de tener ciclos por completo. Se produce una reducción de las concentraciones de estradiol sérico a la sexta parte de los valores medios en las mujeres jóvenes con reglas, y las concentraciones de progesterona también disminuyen hasta un tercio de las observadas en la fase folicular en las mujeres de menor edad. La producción de estas hormonas no cesa por completo, pero la principal fuente de estas hormonas en las mujeres posmenopáusicas es la suprarrenal, aunque las células intersticiales de la estroma ovárica siguen produciendo algunos esteroides. La mayor parte de los estrógenos circulantes se producen periféricamente a partir de los andrógenos. Como la estrona es el principal estrógeno producido en el tejido adiposo, se convierte en el predominante en las mujeres tras la menopausia.

La mayoría de los síntomas asociados con la menopausia se deben a la **deficiencia de estrógenos**. El epitelio vaginal se atrofia y deseca, y la pérdida ósea se acelera con osteoporosis. La incidencia de arteriopatía coronaria aumenta mucho tras la menopausia. Los **sofocos** se deben a aumentos periódicos de la temperatura central, que condiciona vasodilatación periférica y sudoración. Se cree que estos sofocos se relacionan con aumentos de la liberación de LH y, posiblemente, no se asocian con un aumento de la secreción pulsátil de LH sino con mecanismos centrales que controlan la liberación de GnRH. Los sofocos suelen desaparecer entre 1 y 5 años después de aparecer los síntomas menopáusicos.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Los aparatos reproductores están constituidos por las gónadas, un sistema de tubos internos, con sus glándulas asociadas y los genitales externos. Las mamas son glándulas reproductoras accesorias en las mujeres.
2. Las gónadas realizan dos funciones principales: producción de gametos y producción hormonal. Las hormonas (principalmente, esteroides sexuales) son necesarias para la función normal del aparato reproductor, y su producción se regula por el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas.
3. Los túbulos seminíferos del testículo contienen las células de Sertoli y las células espermáticas en desarrollo.
4. La espermatogénesis alude a la progresión de las células espermáticas desde espermatogonias por los procesos de meiosis y espermiogénesis, hasta dar lugar a espermatozoides maduros.
5. La testosterona y la FSH hipofisaria son necesarias para la producción normal de espermatozoides. Sólo las células de Sertoli expresan el receptor de andrógenos y el receptor de FSH, de forma que estas hormonas regulan la espermatogénesis de forma indirecta por sus acciones sobre las células de Sertoli. Las células de Sertoli producen la hormona inhibina, que ejerce una retroalimentación negativa sobre la producción hipofisaria de FSH.
6. Las células de Sertoli realizan muchas funciones, incluida la producción de proteína transportadora de andrógenos (ABP) y de líquido, y la creación de la barrera hematotesticular.
7. Las células de Leydig son células estromales localizadas fuera de los túbulos seminíferos. Responden a la LH produciendo testosterona.
8. La testosterona es un andrógeno activo. Se puede convertir en la periferia a DHT, que es más activa en determinados tejidos (p. ej., en la próstata), o a estradiol.
9. Las células de Leydig se regulan por un eje hipotálamo-hipofisario-gónadas. El hipotálamo produce GnRH, que estimula la secreción de LH y FSH en las células gonadotropas hipofisarias. La testosterona, la DHT y el estradiol realizan una acción de retroalimentación negativa sobre la hipófisis y el hipotálamo para inhibir más la secreción de LH que la de FSH. La inhibina producida en las células de Sertoli inhibe de forma selectiva la FSH.
10. La testosterona, DHT y el estradiol realizan múltiples acciones en el aparato reproductor masculino, los genitales externos y las características sexuales secundarias masculinas, además de sobre otros sistemas orgánicos (p. ej., producción de células de la sangre, producción de lipoproteínas, maduración ósea).
11. El aparato genital masculino incluye estructuras en forma de tubo (epidídimo, conducto deferente, uretra masculina) y glándulas sexuales accesorias (vesículas seminales, próstata), además del pene. Las vesículas seminales y la próstata producen la mayor parte del eyaculado, que nutre, tampona y protege al espermatozoide.
12. La erección del pene implica una respuesta neurovascular compleja que culmina con la ingurgitación del tejido eréctil de la base y el cuerpo del pene con sangre.
13. El folículo es la unidad funcional del ovario. Contiene células epiteliales (células de la granulosa y del cúmulo) y unas células estromales externas (de la teca). Todas estas células rodean al ovocito primario, que queda detenido en la primera profase de la meiosis hasta el momento anterior a la ovulación.
14. Los folículos se desarrollan desde el pequeño folículo primordial al gran folículo antral en un período de meses. La última parte del desarrollo necesita gonadotropinas.

http://booksmedicos.org

15. El ciclo menstrual se refiere al ciclo de unos 28 días de duración que depende de los siguientes acontecimientos ováricos: desarrollo de un gran folículo antral hasta generar el folículo preovulatorio (fase folicular), ovulación, y formación y muerte de un cuerpo lúteo de la menstruación (fase lútea).
16. La fase folicular del ovario se corresponde con la fase menstrual y proliferativa del endometrio uterino. La fase lútea del ovario se corresponde con la fase secretora del endometrio uterino.
17. En cada ciclo menstrual se selecciona un folículo dominante; en general, se corresponde con el mayor con más receptores para FSH.
18. A mitad del ciclo se encuentran concentraciones altas de estradiol que ejercen una retroalimentación positiva sobre la secreción de gonadotropinas. Esto induce el pico de LH (y algo menor de FSH). El pico de LH a mitad del ciclo induce: *a)* maduración meiótica del ovocito primario que progresa a ovocito secundario (con un cuerpo polar), que queda detenido en metafase de la segunda división meiótica; *b)* degradación de la pared folicular y ovárica con extrusión del complejo cúmulo-ovocito (llamada ovulación), y *c)* diferenciación de las células foliculares restantes en el cuerpo lúteo. El cuerpo lúteo elabora altas concentraciones de progesterona, estradiol e inhibina.
19. Si no se produce un embarazo, el cuerpo lúteo muere en 14 días. Esto constituye la fase lútea del ciclo menstrual.
20. Las trompas capturan el complejo cúmulo-ovocito ovulado y lo transportan en sentido medial a la trompa y hacia el útero. Los estrógenos inducen la formación de cilios y el transporte, mientras que la progesterona inhibe el transporte.
21. La mucosa uterina, denominada endometrio, es el lugar normal de implantación del embrión. La mucosa está engrosada para prepararse para la implantación, y se descama si no se produce embarazo.
22. Durante la mitad o final de la fase folicular (días 6 a 14 del ciclo menstrual), el ovario produce estradiol, que induce la proliferación de todas las células endometriales (fase proliferativa uterina).
23. Tras la ovulación, el ovario empieza la fase lútea (días 16 a 28) y produce progesterona. La progesterona estimula la secreción de las glándulas uterinas (fase secretora del útero).
24. Cuando no se implanta un embrión, el cuerpo lúteo muere, la secreción de progesterona se detiene y el endometrio uterino se descama (fase menstrual o regla del útero; se corresponde con los días 1-5 de la fase folicular ovárica).
25. El cérvix es la parte inferior del útero. El moco cervical se regula por las hormonas de forma que, a mitad de ciclo, responde a los estrógenos y permite la entrada del espermatozoide en el útero desde la vagina. Durante la fase lútea, el moco cervical,en respuesta a la progesterona, es denso y supone una barrera para la penetración del espermatozoide y los microbios en el útero.
26. La fecundación constituye un complejo grupo de acontecimientos que se produce en la trompa y permite la penetración del ovocito por el espermatozoide.
27. La embriogénesis precoz (hasta el día 6 tras la fecundación) se produce en la trompa y da lugar a un blastocisto que se alberga en la zona pelúcida.
28. La placenta se desarrolla a partir del trofoblasto extraembrionario externo. La función endocrina placentaria incluye la producción de hCG, progesterona, estrógenos y lactógeno placentario. La producción de estrógenos necesita las células placentarias (sincitiotrofoblasto) y la suprarrenal y el hígado fetales, que se denominan de forma colectiva unidad fetoplacentaria.
29. El embarazo y las hormonas del embarazo inducen cambios importantes en la fisiología materna, como aumento de la resistencia a la insulina, aumento del uso de ácidos grasos libres por la madre y desarrollo de las glándulas mamarias. El desarrollo mamario (pero no la lactancia) se estimula por los estrógenos, progesterona y lactógeno placentario, pero también por la prolactina hipofisaria materna, cuya secreción se estimula por los estrógenos placentarios.
30. La oxitocina es una hormona hipofisaria que induce la contracción de algunos músculos lisos, incluidas las contracciones miometriales durante el parto y las contracciones de las células mioepiteliales mamarias que permiten la bajada de la leche como respuesta a la succión.
31. La menopausia se debe al agotamiento de la reserva ovárica, y se caracteriza por una baja concentración de hormonas ováricas, con aumento de las gonadotropinas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

http://booksmedicos.org

ÍNDICE ALFABÉTICO

Advertencia: la información que se presenta en tablas y figuras se marca como *t* y *f* respectivamente.

A

α-actinina 4, 235, 564, 564*f*
Abetalipoproteinemia, 672
Aborto, 795
Absorción, definición de, 30
Acción de las fibras de Purkinje, 299, 299*f*
Acción pleiotrópica, 654
Aceción, 702
Acetil-CoA carboxilasa, 683
Acetilcolina
  como ligando, 37*t*
  e inervación pulmonar, 424
  en la unión neuromuscular, 237
  introducción a, 95-96
  y actividad cardíaca, 303, 305, 370
  y actividad del músculo liso, 275*t*
  y catecolaminas, 739
  y estimulación de las células principales, 506*t*
  y glándulas salivales, 498-499, 500
  y resistencia de la vía aérea, 438
  y secreción gástrica, 509-510, 510*f*
  y secreción pancreática, 520-521
  y vasodilatación, 346
Acetilcolinesterasa, 95
Acetoacetato, en la síntesis de adenosina trifosfato, 667-668, 668*f*
ACh. *V.* Acetilcolina
Ácido
  p-aminohipúrico, 585
  araquidónico, 43-44, 45*f*, 345
  carbónico, y transporte del dióxido de carbono, 465, 465*f*
  cis-epoxieicosatrienoico, 44
  clorhídrico, como secreción por el tubo digestivo, 497
  definición de, 636
  epoxieicosatrienoico, 280
  excreción renal, 637-645, 638*f*, 639*f*, 640*f*, 641*t*, 642*f*, 643*f*
  glutámico, y anemia drepanocítica, 462
  grasos
    captación cardíaca de, 328
    de cadena corta, absorción colónica de, 537, 537*f*
    síntesis de adenosina trifosfato a partir de, 667, 667*f*, 670*f*
    y músculo esquelético, 247
  hidroxieicosatetraenoico, 44
  no volátiles, 637
  retinoico, 37*t*
  titulables, 637-638, 642, 642*f*
  úrico, riñones y, 557
  vanililmandélico, 742
  volátiles, 637
  volátiles, dióxido de carbono como, 637
Acidófilas, hipofisarias, 708*f*, 709, 712*t*
Acidosis
  metabólica
    definición de, 637
    e hiato aniónico en orina, 644
    introducción a, 647
    y ejercicio, 474, 474*f*
    y equilibrio de fosfato, 635
    y excreción de calcio, 632
    y excreción de potasio, 627, 627*f*
    y reabsorción de calcio, 629*t*, 630
  metabólica aguda, 627
  metabólica crónica, 627
  respiratoria, 447, 648
  tubular renal, 645
    distal, 580*t*
    proximal, 580*t*
  y hemorragia, 413
  y rendimiento del miocardio regulación, 383
Ácino hepático, 364, 365*f*
Acomodación y despolarización nerviosa, 72
Acondicionamiento físico, 409
Acoplamiento electromecánico, 260
Acoplamiento electroquímico, 260
Acoplamiento estímulo-secreción, 657
Acoplamiento excitación-contracción
  en el músculo cardíaco, 259-260, 259*f*, 318-320, 319*f*
  en el músculo esquelético, 237-241, 239*f*, 240*f*
Acortamiento del sarcómero, 233*f*, 242-243, 242*f*
Acromatopsia, 137
ACTH. *V.* Hormona adrenocorticotropa
Actina, 234, 235, 237*f*
  filamentosa, 235, 237*f*
  globular, 235, 237*f*
Activación del óvulo, 785-786
Actividad celular en la corteza motora, 178-179, 179*f*, 180*f*
Actividad desencadenada 309-310, 309*f*
Actividad vagal, y frecuencia cardíaca, 303, 307, 307*f*
Acuagliceroporinas, 8
Acuaporinas, 7-8, 7*t*, 10*t*, 584, 597-598, 600, 601, 605
Acueducto cerebral, 58, 59*f*
Acúfenos, 144
Adaptación, y estimulación del receptor, 40-42, 79, 79*f*
Adaptación a la luz, 129
Adaptación a la oscuridad, 129
Adaptación de longitud, 283
Adaptación visual, 129
Adelgazamiento por cizallamiento, 335-336
Adenilato ciclasa, 262
Adenilil ciclasa, 40
Adenohipófisis, 706, 709-724, 712*t*
Adenoides, 418*f*
Adenosina
  como neurotransmisor, 98
  y actividad del músculo liso, 275*t*
  y filtración glomerular, 572, 575
  y flujo sanguíneo cerebral, 363
  y flujo sanguíneo ernal, 572
  y retroalimentación tubuloglomerular, 573
  y vasodilatación, 384
Adenosina trifosfato
  como ligando, 37*t*
  como neurotransmisor, 98
  de los ácidos grasos, 667, 667*f*
  de los aminoácidos, 667, 667*f*
  de los carbohidratos, 665-667, 667*f*
  de los cuerpos cetónicos, 667-668, 668*f*
  durante la contracción muscular, 246
  síntesis de, 664, 665-668, 667*f*
  uso cardíaco de, 328
  y contracción del músculo liso, 274-277, 276*f*
  y filtración glomerular, 572, 575
  y retroalimentación tubuloglomerular, 573
ADH. *V.* Hormona antidiurética
Adipocito, 690
Adipocitocina, 691

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Adiponectina, 655*t*, 684
Adrenalina
como amina biogénica, 96
como catecolaminas, 657, 659*f*
conversión a partir de noradrenalina, 739, 742*f*
en la homeostasis metabólica, 680, 681*f*
regulación del rendimiento del miocardio y, 381-382
secreción de, 738-739, 742*f*
síntesis de, 738-739, 742*f*
y actividad cardíaca, 262
y actividad del músculo liso, 275*t*
y anastomosis arteriovenosas, 359
y ejercicio, 741-742, 743*f*
y filtrado glomerular, 573
y flujo sanguíneo, 387
y glándula suprarrenal, 655*t*
y regulación del potasio, 620, 621*t*
Adrenarquia, 751
Adrenomedulina, 591
Afagia, 228
Afasia, 208, 209
de expresión, 209
receptora, 209
Aferentes nociceptivos, 118-119
Aferentes para el reflejo de flexión, 164
Aferentes primarios, 114-117, 115*f*, 116*f*, 116*t*
Aferentes vagales, 493
Agentes humorales, como secreción por el tubo digestivo, 497
Agonistas. *V. también* Hormona(s)
β-adrenérgicos, 262, 263*f*
hormonas como, 662
AGP. *V.* Proteínas transportadora de andrógenos
AGRP. *V.* Péptidos relacionado con agouti
Agua
absorción colónica de, 537
absorción de, en la digestión, 528-529, 529*f*
como secreción del tubo digestivo, 497
conservación tubular de, 607
corporal total, 21, 21*f*
desplazamiento transepitelial de, 31-32, 32*f*
excreción de, y control de volumen, 616
hemorragia y conservación renal de, 412
secreción de, en la digestión, 528-529, 529*f*
sin solutos, 606
y equilibrio en estado estacionario, 20-21
Agujero de Luschka, 61
Agujero de Magendie, 61
Agujero oval, 366, 366*f*
permeable, 378
Ahorro de glucosa, 688
AINE. *V.* Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
AKAP. *V.* Proteína adaptadora de la cinasa A
Alanina aminotransferasa, 552
Alas nasales, 425
Albúmina, 350, 542, 730-731
Albuminuria, 693-694
Álcali, definición de, 636
Alcalina fosfatasa, 552
Alcalosis
metabólica
definición de, 637
introducción a, 647-648
reabsorción de calcio y, 629*t*
y pérdida de contenido gástrico, 647
y secreción de hidrógeno, 641
respiratoria, 447, 648
Aldosterona
aumentada, 613
e hipertensión, 753
en la clasificación de los esteroides, 659*t*
mecanismo de acción, 755
metabolismo de, 755
producción de, 612
reducida, 613
renina y, 566
transporte de, 755
y control de volumen, 611-613, 612*f*
y excreción de potasio, 7*f*, 624-625
y función cardiovascular, 755
y glándula suprarrenal, 655*t*
y reabsorción de agua y cloruro sódico, 589-590, 589*t*
y regulación de potasio, 620, 621*t*
y secreción de hidrógeno, 641
Aldosterona sintasa, 753-755
Aldosteronismo, 753
remediable con glucocorticoides, 753
ALS. *V.* Subunidad lábil a los ácidos
ALT. *V.* Alanina aminotransferasa
Alteraciones de los gases arteriales, 455
Alteraciones de los gases, sangre, 455, 458
Alveolo(s)
en la anatomía de la vía aérea baja, 418, 420-421, 421*f*
volumen de sangre en, 450
y tensión superficial, 427-428
Ambliopía, 214
Amenorrea por lactancia, 794, 795*f*
AMH. *V.* Hormona antimülleriana
Amígdala
faríngea, 418*f*
y olfato, 154
y respiración, 424-425
Amilopectina, 522, 522*f*
Amilosa, 522, 522*f*
Aminas biogénicas, 96-98, 103
Aminoácidos
captación de, 526, 526*f*
como neurotransmisores, 96
en la síntesis de glucosa, 674, 675*f*
esenciales, 524, 524*f*
no esenciales, 542
síntesis de adenosina trifosfato a partir de, 667, 667*f*
Amlodipina, 296
Amoníaco
en el equilibrio acidobásico, 638
en el hígado, 551
en orina, 579*t*
excreción de, 643-644, 643*f*
glutamina y producción de, 643
homeostasis, 552, 552*f*
manejo hepático, 551-552, 551*f*, 552*f*
reabsorción de, 644
unidades de medida de, 17*t*
y acidosis tubular renal, 645
y formación de bicarbonato, 642-643
Ampolla, 147-148, 147*f*, 778, 778*f*
Analgesia, endógena, 120-121, 121*f*
Análisis de orina, 584
Anastolia, 25
Anastomosis arteriovenosa, 358-359, 359*f*
Anclajes lipídicos, 7
Andrógenos, 37*t*, 658, 659*t*, 751, 752*f*, 762-765, 762*f*, 764*f*
intratesticulares, 762, 762*f*
Andropausia, 769
Androstenediona, 771
Anemia, en la diálisis, 558
Anfotericina B, 645
Angioplastia, 358
con globo, 358
Angiotensina I
en los pulmones, 479
y control de volumen, 611-613, 612*f*
y filtrado glomerular, 575, 575*f*
Angiotensina II
e ingesta de agua, 229
y absorción de sodio, 616
y actividad del músculo liso, 275*t*
y control de volumen, 611-613, 612*f*
y filtrado glomerular, 573-574, 573*t*, 575*f*
y flujo sanguíneo renal, 573-574, 575*f*
y hemorragia, 575*f*
y pulmones, 655*t*
y reabsorción de agua y cloruro sódico, 589, 589*t*
y renina, 566
y secreción de hidrógeno, 641
y secreción de hormona antidiurética, 595
Angiotensinógeno, 612
Anhidrasa carbónica, 465, 638
Anillo fibroso, 323*f*
Animales homeotermos, 228
Animales macrosmáticos, 153
Animales microsmáticos, 153
Ano
en el intestino grueso, 533, 534*f*
en el tubo digestivo, 487, 488*f*
Anosmia, 155
Anosognosia, 212
ANP. *V.* Péptido natriurético auricular
Antagonistas del receptor de angiotensina II receptor, 575
Anticolinesterasas, 95

http://booksmedicos.org

Anticoncepción, 795
de emergencia, 795
Anticonceptivo oral, 795
masculino, 766
Antidiuresis, 594, 603
Antígeno prostático específico, y semen, 767
Antileucoproteasa, 478
Antro, gástrico, 504, 505*f*
Aorta, 323*f*, 353*f*
especificaciones de, 290*f*, 291*t*
AP-1. *V.* Proteína activadora de la transcripción 1
Aparato cardiovascular
aldosterona y, 755
cortisol y, 749
efectos de la hormona tiroidea sobre, 731-732, 731*f*
estrógenos y, 783
Aparato de Golgi, 3, 4*f*
Aparato reproductor
e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*
femenino, 769-796
hormona tiroidea y, 733-734
masculino, 758-769
ontogenia de, 784-785, 784*f*
y cortisol, 749
Aparato vestibular, 147-148, 147*f*, 148*f*
Aparato yuxtaglomerular, 562*f*, 565-566, 572, 572*f*, 609
Apetito, 692-693, 692*f*, 692*t*
Apnea
del sueño, 474, 475
del sueño central, 475
obstructiva del sueño, 474, 475
y reflejo de inmersión, 473
y tensión arterial, 404
Apo A-1, 673, 674
Apo B-48, 668, 670, 670*f*
Apo B-100, 672
Apo C-II, 671
Apo E, 671
Aprendizaje, 212-216
AQP1. *V.* Acuaporinas
AQP2. *V.* Acuaporinas
Árbol dendrítico de las células de Purkinje, 185, 185*f*, 186
Árbol traqueobronquial, 417, 478*f*
Arborización terminal, 54
Arcos reflejos, 158, 246
Área de Broca, 201, 209
Área de Wernicke, 203, 209
Área motora suplementaria, 177
Área premotora, 175, 177
Área somatosensitiva cortical, 114
Área subcallosa, 202*f*
Áreas de Brodmann, 136, 137*f*, 205, 206*f*
Áreas motoras corticales, 174*f*, 175, 178
Áreas motoras del cíngulo, 175, 177-178
Áreas somatosensitivas talámicas, 113-114
Arginina, y ácido clorhídrico, 637
Arginina vasopresina. *V.* Hormona antidiurética
Aritenoides, en el aparato respiratorio, 417-418, 418*f*, 425
Aromatasa, 762, 762*f*, 772, 774
Arquicórtex, 203, 205
Arritmia sinusal respiratoria, 373-374, 373*f*, 374*f*
Arritmias cardíacas
sinusales respiratorias, 373-374, 373*f*, 374*f*
tipos de, 313-317, 313*f*, 314*f*, 315*f*, 316*f*, 317*f*
y potasio, 619
y receptores de rianodina, 263
Arteria(s)
arciforme, 558, 559*f*
bronquial, 422-423, 422*f*
cavernosa, 768*f*
cerebral, 277
cerebral, vasoespasmo de, 277
circunfleja, 768*f*
coronaria, 353*f*
dilatación de, 385
dorsal, del pene, 768*f*
elasticidad de, 336-340, 337*f*, 338*f*, 339*f*, 340*f*
especificaciones de, 290*f*, 291*t*
espirales, 779, 780*f*
helicíneas, 768*f*
helicoidal, 768*f*
hepática, 364-366, 365*f*, 544
interlobular, 558, 559*f*
interlobulillar, 558, 559*f*, 562*f*
pulmonar, 449-450
en la anatomía cardíaca, 323*f*
en la anatomía del sistema respiratorio, 422, 422*f*
renal, 558, 559*f*, 573, 610
resistencia en, 289, 291*f*
uterinas, 779, 780*f*
Arteriola(s)
aferente, 558, 559*f*, 562*f*, 572, 574*f*
capilares y, 289-290
cerebrales, 223*t*
constricción de, y hemorragia, 410
coronaria, 223*t*
diámetro de, 345
dilatación de, 385
e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*
eferente, 558, 559*f*, 562*f*, 574*f*
especificaciones de, 290*f*, 291*t*
musculatura de, 289, 290*f*
y regulación del flujo sanguíneo, 383
Asa de Henle, 558, 560, 560*f*, 561, 582*t*, 585-587, 603
Asa de Meyer, 203
Ascitis, 365, 544, 545, 609
Asma, 420
Aspartato aminotransferasa, 552
Aspirina, 574
AST. *V.* Aspartato aminotransferasa
Asta ventral, de la médula espinal, 168, 169*f*, 237
Astigmatismo, 125
Astrocitos, 55-56, 56*f*
Ataxia, 181
Atelectasia, 456
Aterosclerosis
y endotelio capilar, 346
y estenosis de la arteria renal, 573
y lipoproteínas de baja densidad, 673
y músculo liso, 282
y transporte de membrana, 12
ATP. *V.* Adenosina trifosfato
ATPasa de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico, 239*f*, 240-241, 271, 732
ATPasa de calcio de la membrana plasmática, 701-702
ATPasa sodio-potasio
en las células acinares, 499-500, 500*f*
introducción a, 9
y arteriopatía coronaria, 300
y ciclo cardíaco, 299
y control del músculo liso, 273, 274*f*
y potencial de membrana, 24
y regulación del volumen celular, 26-27, 27*f*
y supresión por superación, 305
ATP-citrato liasa, 683
ATR. *V.* Acidosis tubular renal
Atracción por el disolvente, 32
Atrapamiento por difusión, 644
Atrofia muscular, 249
Atrofia óptica, 128
Atrogina, 250
Atropina, 222, 370, 371*f*
Aturdimiento miocárdico, 357, 358
Audiograma, 146
Aumento de agua, 595*t*
Aumento del volumen regulador, 27-28
Aura epiléptica, 203
Aurícula cardíaca
barorreceptores en, 389
derecha, 323*f*
e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*
izquierda, 323*f*, 353*f*
Aurícula derecha, 323*f*
Aurícula izquierda, 323*f*, 353*f*
Autismo, 214
Automatismo cardíaco, 302-305
Autorreceptores, 224
Autorregulación, 571, 573
del flujo sanguíneo, 383-384, 383*f*
AVP. *V.* Hormona antidiurética
Axón, 54
Ayuno
como fase metabólica, 664
transición a estado de alimentado, 681-685, 682*f*, 683*f*

B

β-arrestinas, 42
Bacterias comensales, 533, 538-539, 539*t*
Balismo, 191
Balsas lipídicas, 7
BALT. *V.* Tejido linfoide asociado al bronquio
Banda A, 234

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Banda H, 234
Banda I, 234
Banda Z, 257*f*, 258
Barorreceptores, 609
  arteriales, 387-389, 388*f*
  cardiopulmonares, 389
  en los músculos esqueléticos, 361, 361*f*
  y hemorragia, 410-411, 410*f*
Barrera de filtración, 561, 562*f*, 563-564, 563*f*, 569
Barrera hematoencefálica
  hidrógeno y, 363
  mecanismo de, 57
  y dióxido de carbono, 471, 471*f*
  y edema, 23
  y tumores cerebrales, 57
Barrera hemato-testicular, 761, 761*f*
Barrera mucosa gástrica, 511, 511*f*, 512
Base iónica del automatismo, 304-305, 304*f*
Base iónica del potencial de acción, 67-69, 69*f*
Basófilas, hipofisarias, 708*f*, 709, 712*t*
Bastones, 126, 126*f*, 130-131
  de Conti, 140*f*, 141
Bazo
  e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*
  y drepanocitosis, 462
Bicarbonato
  como secreción digestiva, 497
  en el estómago, 511, 511*f*
  en el líquido cefalorraquídeo, 471*t*
  en el líquido extracelular, 637
  en la acidosis respiratoria, 648
  en la alcalosis respiratoria, 648
  en la enfermedad de Addison, 635
  en la sangre arterial, 471*t*
  en la secreción ductular, 518, 519*f*
  formación de nuevo, 642-644, 642*f*, 643*f*
  pérdida fecal de, 637
  reabsorción de, 637, 638-640, 639*f*, 640-642, 640*f*, 641*t*
  secreción de, 639, 640*f*
  secreción gástrica de, 507
  sistema tampón, 636
  unidades de medida para, 17*t*
  y ácidos no volátiles, 637
  y acidosis tubular renal, 645
  y alcalosis metabólica, 647-648
  y reabsorción de ión sodio, 578
  y riñones, 557, 560
  y secreción de hidrógeno, 640-642, 641*t*
  y transporte de dióxido de carbono, 465, 465*f*
Bicarbonato sódico
  y reabsorción de bicarbonato, 638
  y secreción de hidrogeniones, 578
Bilirrubina, 538, 550-551
Bilis, 521, 522*f*
  ácidos principales, 546*f*, 547
  ácidos secundarios, 547
  circulación de, 547-548, 547*f*
  colesterol en, 548, 548*f*
  formación de, 545-551
  modificación en los conductillos, 548, 549*f*
  síntesis de ácidos biliares, 546-547, 546*f*
  solutos en, 545
  y cálculos biliares, 549
  y vesícula biliar, 548-550, 549*f*, 550*f*
Biliverdina, 550
Bipedestación exagerada, 172
Blastocisto, 786, 789*f*
Bloqueo auriculoventricular, 404
  completo, 404
Bloqueo capilar alveolar, 457
Bloqueo cardíaco, 325
Bloqueos de la conducción auriculoventricular, 313, 314, 314*f*
BNP. *V.* Péptido natriurético encefálico
Boca
  en el tubo digestivo, 487, 488*f*
  en la digestión, 496
Bocio, 716
Bolsa nuclear, 159, 159*f*
Bomba antral, 516
Bomba cardíaca, 317-328
Bomba de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico, 260
Bomba exportadora de sales biliares, 546
Borde en cepillo, 560
Botón axonal, 54
Bradicardia, 313, 313*f*
  en el síndrome del seno enfermo, 404
  y flujo sanguíneo, 355
  y respiración artificial, 375
Bradicinina
  como vasodilatador, 387
  y filtrado glomerular, 573*t*, 575
  y flujo sanguíneo cutáneo, 359
  y flujo sanguíneo renal, 573*t*, 575
  y pulmones, 479
Branquiomotor, 221
Brillo, de la luz, 123
Bronquiolitis, 420
Bronquiolos
  características anatómicas de, 420*t*
  en la anatomía de las vías aéreas bajas, 418
Bronquios, características anatómicas de, 420*t*
Bronquitis crónica, 420, 444
Bulbo olfatorio, 153, 154*f*, 417
Bulbo raquídeo, 58, 59*f*
Bulbos vestibulares, 783
Butirato, 537

C

Ca. *V.* Calcio
C_a. *V.* Distensibilidad arterial
$CaCl_2$. *V.* Cloruro cálcico, unidades de medida para
Cadena de transporte de electrones, 666-667, 667*f*
Calbindina-$D9_K$, 701
Calcifediol, 699
Calcineurina, 265, 266*f*
Calcio
  absorción de, 701-702
  almacenamiento, 628
  aumentado, 628-629, 629*t*, 696
  como ligando, 37*t*
  concentración en la célula muscular cardíaca, 293*t*
  depósito, 319
  desencadenante, 319
  e hiperparatiroidismo, 633
  en el músculo esquelético, 237-242, 239*f*, 241*f*
  en el músculo liso, 277-281, 279*f*, 280*f*
  en orina, 579*t*
  excreción urinaria de, 631-632
  fosfato y reabsorción de, 629*t*
  funciones de, 628, 696
  homeostasis, 628-632, 629*f*, 629*t*, 630*f*, 631*f*
  hormona paratiroidea y excreción de, 631
  hormona paratiroidea y regulación de, 696-698, 697*f*, 698*f*
  manejo de, en el hueso, 702
  reabsorción de, 629*t*, 630-631, 631*f*
  reducida, 628, 629*t*, 696
  regulación de, 696-702, 697*f*, 698*f*, 699*f*, 700*f*, 701*f*, 702*f*
  regulación ósea de, 700-702, 702*t*
  regulación por el intestino delgado de, 700-702, 702*t*
  transporte en la nefrona, 630-631, 630*f*, 631*f*
  unidades de medida de, 17*t*
  y acción del músculo liso, 273, 274*f*
  y acción muscular cardíaca, 259-260, 259*f*, 261*f*, 262*f*, 263*f*, 318-320, 319*f*
  y automatismo cardíaco, 304-305, 304*f*, 306*f*
  y circulación cardíaca, 356-357, 357*f*
  y glucocorticoides, 704
  y neurotransmisores, 85-86, 87*f*
  y poliquistosis renal, 561
  y posdespolarización tardía, 309-310, 310*f*
  y regulación inducida por la frecuencia del rendimiento del miocardio, 378-380, 378*f*, 379*f*
  y riñones, 557, 560
  y secreción de renina, 611
  y transporte axonal, 55, 55*f*
  y vitamina D, 699-700, 699*f*, 700*f*, 701*f*
Calcio antagonitas, 295, 296, 358
Calcitonina, 629, 632, 655*t*, 701
Calcitrol, 629
  en las nefropatías, 557
  secreción renal de, 557
  y absorción del calcio, 696
  y regulación del calcio, 696-698, 697*f*, 698*f*, 699-700, 699*f*, 700*f*, 701*f*
Cálculo renal, 558, 705

http://booksmedicos.org

Cálculos biliares, 549
Caldesmón, 271-272
Calicreína, 575
Cáliz renal, 558, 559*f*
mayor, 558, 559*f*
menor, 558, 559*f*
Calmodulina, 44
Calostro, 793-794
Calpaína 3, 236
Calponina, 271-272
Calsecuestrina, 239, 240*f*
CaM. *V.* Calmodulina
Cámaras cardíacas, 321
Campo receptivo excitador, 79
Campo receptor, 79, 81, 107-109, 109*f*, 145-146, 145*f*
biauriculares, 145-146
del centro sin el entorno, 131*f*, 132
del entorno sin el centro, 131*f*, 132
Canal de Ca controlado por inositol 1,4,5-trifosfato, 271
Canal de Ca^{++} regulado por voltaje de tipo L, 260, 261
Canal de K^+ sensible al ATP, 678, 678*f*
Canal de Schlemm, 124
Canal endocervical, 782
Canal receptor transitorio, 280, 384
Canal ROMK, 626, 628
Canales de adenosina, y circulación cardíaca, 356-357, 357*f*
Canales de agua. *V.* Acuaporinas
acuaporinas, 548
Canales de calcio epiteliales, 701
Canales de calcio rianodina, 731-732
Canales de Lambert, 428
Canales de sodio activados por voltaje, en las células cardíacas, 294
Canales iónicos
definición de, 80
de potasio
en el potencial de acción, 69-71, 70*f*, 72*f*
flujo de corriente a través de, 8*f*
y tetraetilamonio, 71
de sodio
en el potencial de acción, 69-71, 70*f*, 72*f*
inactivación de, 80
proteína, 69, 70*f*
y saxitoxina, 71
y tetrodotoxina, 71
del cloro, y saliva, 497-498
estructura molecular de, 71
filtro de selectividad en, 71
ligandos y, 37*t*
y ley de Ohm, 25
y potencial de acción, 69-71, 70*f*, 72*f*
y transporte de membrana, 8, 8*f*, 10*t*
Canalículos, 544*f*, 545
secretores, 506
Cáncer de colon, 536
Capa basal, 779, 780*f*, 781*f*
Capa de células de los gránulos, 185
Capa de células de Purkinje, 185, 187-188, 187*f*
Capa de células ganglionares, 125*f*
Capa de células mioepiteliales, 793
Capa de fibras nerviosas, de la retina, 125*f*
Capa de fibras ópticas, 125*f*, 126
Capa de fotorreceptores, 125, 125*f*
Capa de los núcleos interna, de la retina, 125*f*, 126
Capa de músculo circular, 489
Capa funcional, 779, 780*f*, 781*f*
Capa granulosa, 771
Capa muscular longitudinal, 489
Capa nuclear externa, de la retina, 125*f*, 126
Capa plexiforme externa, de la retina, 125*f*, 126
Capa plexiforme interna, de la retina, 125*f*
Capacidad pulmonar total, 435, 439*t*, 440, 440*f*, 447*f*
definición de, 431
medida de, 432
Capacidad residual funcional, 431, 432, 435, 436, 439*t*, 440, 440*f*, 447*f*, 448
Capacidad vital, 431
forzada, 439, 439*f*
Capacitancia de la membrana, 67, 68*f*
Capacitancia de las venas, 342
Capilar(es)
glomerular, 558, 559*f*, 561, 562*f*, 563*f*, 570, 570*f*
linfáticos, 352
peritubular, 558, 559*f*, 561
sangre
amortiguamiento pulsátil en, 289
arteriolas y, 289-290
diámetros de, 344
en el músculo cardíaco, 318
flujo sanguíneo en, 344
fragilidad de, 756
glomerular, 558, 559*f*, 561, 562*f*, 563*f*, 570, 570*f*
intercambio a través de, 346-348, 347*f*
peritubular, 558, 559*f*, 561
presión hidrostática en, 348, 350*f*
propiedades funcionales de, 344-345, 344*f*, 345*f*
pulmonar, 422, 422*f*
red alveolar de, 451-452
resistencia en, 331*f*, 332
velocidad de flujo en, 290, 291*f*
Capsaicina, 115-116
Cápsula de Bowman, 560, 561, 562*f*, 563*f*
Cápsula renal, 559*f*
Captación de yodo radiactivo, 730
Captopril, 590
Cara
inervación de, 111
sensación de tacto fino en, 112-113
Carboxihemoglobina, 463, 463*f*
Carboxipeptidasa A, 524, 525*f*
Carboxipeptidasa B, 524, 525*f*
Cardíaco, músculo
acoplamiento excitación-contracción en, 259-260, 259*f*, 318-320, 319*f*
calcio y, 259-260, 259*f*, 261*f*, 262*f*, 263*f*, 318-320, 319*f*
capilares en, 318
como sincitio, 318
concentraciones iónicas en, 293*t*
control de la actividad, 259-261, 259*f*, 261*f*
estiramiento en, 258, 258*f*, 263-264, 264*f*, 265*f*
frente a esquelético, 260
fuerza de contracción en, 260*f*, 261-264, 261*f*, 263*f*, 264*f*, 265*f*
hipertrofia, 264-266
mecanismo de contracción en, 260
metabolismo, 264
mitocondrias en, 318
organización de las células, 256-259, 257*f*, 258*f*
poscarga y, 320, 320*f*, 376-377
precarga y, 320, 320*f*, 376-377
relajación de, 259*f*, 260-261
Cardias, gástrico, 504, 505*f*, 513
Cardiopatía coronaria, 293, 300
Carnitina palmitoiltransferasa, 667, 667*f*
Carotenoides, 128
CART. *V.* Transcrito regulado por cocaína-anfetaminas
Cartílago cricoides, 419*f*
Cartílago tiroides, 419*f*
Caspasa 3, 250
CaSR. *V.* Receptor sensor de calcio
Catecolaminas, 573, 591, 739
acciones de, 741*t*
acciones fisiológicas de, 741-742, 741*t*, 742*f*, 743*f*
como clase de hormona, 657-658
como moléculas transmisoras de señales, 34
en la función cardíaca, 296, 319, 320
mecanismo de acción, 739, 743*f*
metabolismo de, 742, 743*f*
regulación del rendimiento del miocardio y, 381-382
y hormona tiroidea, 732
Catecol-*O*-metiltransferasa, 742
Causalgia, 119-120
Cavéolas, 270*f*, 271
Cavidad nasal, 417
Cayado aórtico
barorreceptores en, 387, 388*f*
quimiorreceptores en, 468
CBG. *V.* Globulina transportadora de corticosteroides
CCK. *V.* Colecistocinina
CD2-AP, 564, 564*f*, 565*f*
Ceguera al color, 129
Ceguera nocturna, 128
Células
acinares, 497, 499-500, 500*f*, 517-518, 518*t*
amacrinas, 130
asesinas naturales, en los pulmones, 481-482
C, 629, 725
C tiroideas, 629, 725

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Células *(cont.)*
caliciformes, 477-478
ciliadas, 778
composición iónica de, 24
cromafines, 738, 742*f*
de Betz, 205
de Clara, 427, 478
de Golgi, 185, 186
de Kulchitsky, 421
de Kupffer, 543
de la granulosa murales, 771
de la teca, 770*f*, 771
de la vía espinotalámica, 119
de Leydig, 758, 760*f*, 762, 763*f*, 765, 765*f*
de los gránulos, 154, 154*f*, 203
de Lugaro, 186-187
de Müller, 126
de Renshaw, 162, 168*f*
de Schwann, 56, 57*f*, 74, 75*f*
de Sertoli, 760-762, 760*f*, 761*f*, 765, 765*f*
de tipo I, 420-421
de tipo II, 420-421
de umbral alto, 118, 118*f*
del cúmulo, 771, 774, 774*f*
dendríticas, en los pulmones, 482-483
ductulares
pancreáticas, 518-519, 519*f*
transporte iónico en, 500, 500*f*
en cepillo unipolares, 185
en cesta, 185, 185*f*, 186
enterocromafines, 491, 533
enteroendocrinas, 488, 490-491, 490*f*
ependimarias, 56
epiteliales, 28-30, 29*f*
epiteliales de la superficie ovárica, 769
espumosas, 673
estrelladas, 185, 186, 203, 544*f*, 545
eucariotas, 3-5, 4*f*
ganglionares retinianas, 123, 132-133, 132*t*
glómicas, 472
granular, 562*f*, 566
productora de angiotensina II, 562*f*, 566
productora de renina, 562*f*, 566
granulosas, 770, 774-775
I, 519
intercalada, 560, 587, 588*f*
intersticiales de Cajal, 511-512, 512*f*, 513
intersticiales de Leydig, 758, 760*f*, 762, 763*f*, 765, 765*f*
M, 132-133
madre
en colon, 536
en el tubo digestivo, 489
marcapasos, 303-304
mesangial, 563*f*, 564-565
extraglomerular, 562*f*, 565
miocárdica, 317-318, 318*f*
mitral, 154, 154*f*
mucosas, 427, 478, 478*t*
neocorticales, 203, 204*f*
NK. *V.* Células asesinas naturales, en los pulmones
nociceptivas específicas, 118, 118*f*
P, 132-133
parafoliculares, 629
parecida a las enterocromafines, 491, 504, 508
parietales, 506-507, 507*f*, 509*f*
pépticas, 504
pequeñas intensamente fluorescentes, 222
periglomerulares, 154
pilares
de la cóclea, 78, 140*f*, 141, 142, 142*f*
vestibulares, 148, 150*f*
pilosa interna, 140*f*, 141, 142, 142*f*
pilosas externas, 140*f*, 141, 142, 142*f*
piramidales, 203
piramidales gigantes de Betz, 171
plasmáticas, 480-481, 482*f*
predeciduales, 782
principales, 504, 506, 560, 561*f*, 587, 588*f*, 623, 696, 697*f*
S, 518-519
satélite, 56
serosas, 427, 478, 478*t*
SIF.*V.* Células pequeñas intensamente fluorescentes
W, 132-133
Centelleos de calcio, 280-281
Centro de Barringston, 226
Centro de control respiratorio, 424-425, 425*f*, 468, 469-471, 470*f*
Centro de la saciedad, 228
Centrosoma, 786
Cerebelo, 58, 60*t*, 181-192
Cerebro, 59*f*
Cerumen, 139
Cérvix, 779, 782-783
17-cetosteroides urinarios, 765
CETP. *V.* Proteína de transferencia de los ésteres de colesterol
CGRP. *V.* Proteína relacionada con el gen de la calcitonina
Chaperonas moleculares, 747, 781*f*
Cheyne-Stokes, ventilación de, 475-476, 476*f*
Cianótico, 464
Ciclo ATC. *V.* Ciclo de los ácidos tricarboxílicos
Ciclo cardíaco, 324-328, 326*f*
Ciclo de Krebs-Henseleit, 551, 551*f*
Ciclo de los ácidos tricarboxílicos, 665, 666-667, 667*f*, 671-672, 671*f*
Ciclo menstrual
desarrollo folicular y, 776
fases de, 776-778, 777*f*, 781*f*
regulación hormonal del endometrio, 779-782, 781*f*
regulación hormonal durante, 779
Ciclo sueño-vigilia, 207-208, 208*f*
Ciclooxigenasa 1, 45*f*, 46
Ciclooxigenasa 2, 45*f*, 46
Ciego, 533, 534*f*
Cilios, 478-479
Cimetidina, 585
Cinasa 1 del receptor β-adrenérgico, 262, 263*f*, 265
Cinasa de la cadena ligera de miosina, 273
Cinasa sérica estimulada por glucocorticoides, 590, 625
Cinasas, como proteínas transmisoras de señales, 34
Cinasas de los nucleótidos cíclicos, 44, 44*f*
Cinasas dependientes de CaM, 44
Cinesina, 5
Cininógeno, 575
Cinocilio, 148, 150*f*
Cinta de Gennari, 205
Circuito cardiovascular, 289
Circuito de Papez, 229-230, 230*f*
Circuito retiniano, 129-130, 130*f*
Circulación bronquial, 421-423, 422*f*, 452
Circulación cerebral, 362-363, 362*f*
Circulación coronaria, 353-358, 353*f*, 354*f*, 355*f*, 356*f*, 357*f*
Circulación cutánea, 358-360, 359*f*
Circulación de la sangre
a las glándulas salivales, 498-499
a los islotes de Langerhans, 676
al feto, 366-367, 366*f*
autorregulación de, 383-384, 383*f*
bronquial, 421-423, 422*f*, 452
cerebral, 362-363, 362*f*
circulación de hormonas a través de, 661-662
coronaria, 353-358, 353*f*, 354*f*, 355*f*, 356*f*, 357*f*
corteza cerebral y, 389-390
cutánea, 358-360, 359*f*
digestiva, 363-364, 364*f*
ejercicio y, 405-409, 406*f*
factores humorales en, 387
función de, 405
gravedad y, 452-453, 453*f*
hipotálamo y, 389
piel y, 390
pulmonar, 421-423, 422*f*, 449-450, 450-452, 450*f*, 451*f*
reflejos pulmonares y, 390
regulación activa de, 453-454
regulación biogénica de, 383-384, 383*f*
regulación de, periférica, 383-390, 383*f*, 385*f*, 386*f*
regulación extrínseca frente a intrínseca de, 390
regulación mediada por el endotelio de, 384
regulación metabólica de, 384-385, 385*f*
regulación nerviosa simpática de, 356, 386, 386*f*
regulación parasimpática de, 386-387
renal, 558, 559*f*, 571-573, 571*f*, 572*f*, 573-576, 573*t*, 574*f*, 575*f*, 576*f*
y arteriolas, 383

http://booksmedicos.org

y bradicardia, 355
y hormona tiroidea, 732
y presión aórtica, 354-355, 354*f*, 355*f*
y taquicardia, 355
y transporte de oxígeno, 461-464, 462*f*, 463*f*, 464*f*, 465*t*
Circulación enterohepática, 521, 522*f*, 547-548, 547*f*
Circulación fetal, 366-367, 366*f*
Circulación hepática, 364-366, 365*f*
Circulación mesentérica, 363-364, 364*f*
Circulación periférica, regulación de, 383-390, 383*f*, 385*f*, 386*f*
Circulación portal, y tubo digestivo, 487-488
Circulación pulmonar, 289, 421-423, 422*f*, 449-450, 450-452, 450*f*, 451*f*
Circulación sistémica, 289
Circunvoluciones, 201
angular, 202*f*
del cíngulo, 202*f*
del parahipocampo, 201, 202*f*
frontal, 202*f*
lingular, 134, 202*f*
poscentral, 202*f*
precentral, 202*f*. *V. también* Corteza motora primaria
supramarginal, 202*f*
temporal, 202*f*
Cirrosis hepática, 365, 545, 609
Cirugía bariátrica, 517
Cisteína, 637
Cisteinuria, 526
Cisterna lumbar, 61
Cisternas terminales, 234, 235*f*, 237-238
Cistinosis, 645
Cistinuria de tipo I, 580*t*
Cistinuria de tipo III, 580*t*
Cistitis intersticial, 558
Cisuras, 201
calcarina, 202*f*
cerebrales, 201
colateral, 202*f*
del calloso, 202*f*
del cíngulo, 202*f*
frontal, 202*f*
marginal, 202*f*
oblicua, 418, 419*f*
parieto-occipital, 202*f*
poscentral, 202*f*
precentral, 202*f*
temporal, 202*f*
Citoarquitectura, de las capas corticales, 203
Citocinesis incompleta, 758
Citoesqueleto
celular, 4-5
de las células musculares lisas, 271*f*, 273
Citotrofoblasto, 787, 789*f*
Citrato, en el semen, 767
Cl^-. *V.* Cloruro
C_L. *V.* Distensibilidad pulmonar
Claudicación intermitente, 385
Claudina-4, 587
Claudina-15, 587
Claudina-16, 631
Claudinas, 29
Clítoris, 783
Clorpromacina, 98
Cloruro
en el jugo gástrico, 506
en el líquido cefalorraquídeo, 62*t*
en la sangre, 62*t*
unidades de medida para, 17*t*
y reabsorción de sodio, 579
y riñones, 557
Cloruro cálcico, unidades de medida para, 17*t*
Cloruro sódico
absorción colónica de, 537
contracción de volumen y excreción de, 617-618, 617*f*
euvolemia y excreción de, 614-615, 615*f*
excreción renal, 607-618, 608*t*, 610*t*, 612*f*, 617*f*
expansión de volumen y excreción de, 615-617
hemorragia y conservación renal de, 412
insuficiencia cardíaca congestiva y, 373
llegada al túbulo distal, 614-615
reabsorción, 585-592, 586*f*, 588*f*, 589*t*, 615
solución hipertónica, 23
solución hipotónica, 23
solución isotónica, 23
transporte a lo largo de la nefrona, 582*t*
unidades de medida para, 17*t*
y retroalimentación tubuloglomerular, 573
Clostridium tetani, 55
CO. *V.* Monóxido de carbono
CO_2. *V.* Dióxido de carbono
Coagulación de la sangre
flujo y, 334
hemorragia y, 413
Cobalamina, 506
Cociente cintura-cadera, 691-692
Cociente glucagón-insulina, 688
Cociente insulina-glucagón, 680, 681*f*
Cociente respiratorio, 446, 464
Cociente VR/CPT, 431
Cocientes de intercambio respiratorios, 464
Cóclea
en la anatomía de la oreja, 139, 140*f*
potencial de acción en, 78
Codificación, del estímulo acústico, 144, 146*f*
Codificación sensitiva, 77-80, 78*f*, 79*f*
Coeficiencia de reflexión, 17, 348
Coeficiente de difusión, 12-13
Coeficiente de filtración capilar, 351-352
Coeficiente osmótico, 17
Coitus interruptus, 795
Colágeno, en los pulmones, 421
Colangiocitos, 545
Colecalciferol, 699. *V. también* Vitamina D
Colecistocinina, 491, 491*t*, 516, 517, 519-521, 520*f*, 530, 655*t*
Colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo II, 546
Colesterol
en la bilis, 548, 548*f*
en la zona fasciculada, 744, 744*f*
lipoproteínas de alta densidad y transporte de, 673, 674*f*
lipoproteínas de baja densidad y economía de, 672-673
y aterosclerosis, 12
y cortisol, 742-744, 745
y membrana plasmática, 6-7, 6*f*
Colesterol 7α-hidroxilasa, 547
Colículo inferior, 144
Colículo superior, 123, 137-138
Coloide, 725
Colon
anatomía de, 534*f*
en el intestino grueso, 533, 534*f*
en el tubo digestivo, 487, 488*f*
inervación de, 535
mecanismos de transporte en, 536-538, 537*f*
microflora en, 538-539, 539*t*
motilidad en, 534-536, 534*f*, 535*f*
musculatura de, 534-536, 534*f*, 535*f*
regulación de, 533-534
Color de la piel, y flujo sanguíneo cutáneo, 360
Columna de células intermediolateral, 219, 219*f*
Columna de orientación, 135, 137*f*
Columnas de dominancia ocular, 135
Columnas de isofrecuencia, 146
Columnas de sumación, 146
Columnas de supresión, 146
Comisura del hipocampo, 202*f*
Compartimento intratubular, testicular, 758-760, 760*f*
Compartimentos de líquido extracelular, 21-23, 21*f*, 22*f*
Compartimentos de líquido intracelular, 21-23, 21*f*, 22*f*
Competencia meiótica, 772
Complejo cúmulo-ovocito, 771, 774, 774*f*
Complejo de la ácido graso sintasa, 683
Complejo de troponina, 235
Complejo distrofina-glucoproteína, 236, 236*f*
Complejo FAS. *V.* Complejo de la ácido graso sintasa
Complejo motor migratorio, 530, 531*f*
Complejo QRS, 310, 311*f*, 312*f*, 315, 316*f*, 317, 317*f*
Complejos K, 207
Composición de los gases
alveolares, 446-447, 446*t*
arteriales, 447
Composición del aire, 445-446
Composición del ultrafiltrado, 569, 569*f*
Composición iónica de las células, 24

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Compresión dinámica de la vía aérea, 441
Compresión extravascular, 354, 355, 355*f*
Compuerta iónica
y potencial de acción, 69-71, 70*f*, 72*f*
y potencial de membrana, 69-70
COMT. *V.* Catecol-*O*-metiltransferasa
Comunicación interauricular, 378
Comunicación intercelular, 34-37, <35*f*, 36*f*
Concentración mioplásmica de calcio, en las células del músculo liso, 277-281, 279*f*, 280*f*
Condicionamiento asociativo, 212
Condones, 795
Conducción
auricular, 305-306
auriculoventricular, 306-307, 306*f*, 307*f*
electrotónica, 66, 67*f*
pasiva, 66, 67*f*
saltatoria, 74
ventricular, 307-308
Conducta emocional, 229-230, 230*f*
Conductillos biliares, 548, 549*f*
Conductillos eferentes, 758, 759*f*
Conducto arterioso, 366, 366*f*, 367, 388*f*
persistente, 367
Conducto colector cortical, 560
Conducto colector medular, 560
interno, 560
Conducto deferente, 758, 760*f*, 767
Conducto eyaculador, 767
Conducto galactóforo, 793, 794*f*
Conducto venoso, 366, 366*f*
Conductos semicirculares, 140*f*, 147-148, 147*f*, 148-149, 150*f*
Conexina 36, 82
Conexina 40, 309
Conexinas, 29
Conexiones moleculares, 40
Conexón, 29, 82, 83*f*
Conjugación con glucurónido, 660
Conjugación con sulfato, 660
Conjuntiva, 123, 124*f*
Conos, 126, 126*f*, 130-131
Conservación tubular del agua, 607
Constante de espacio, 66
Constante de longitud, 66, 68*f*, 76
Constante de tiempo, y ventilación, 448
Consumo de oxígeno cardíaco, 327
Contracción fásica, 277
Contracción isométrica, 252
Contracción isotónica, 252
Contracción isovolumétrica, 324
Contracción tónica, 277
Contracciones que se propagan de gran amplitud, 536
Contractilidad, cardíaca, 320-321
Contractilidad del miocardio, 320-321, 320*f*, 398*f*, 399
Contrapulsación, 354
Control de la osmolalidad de los líquidos corporales, 594-607, 595*t*, 596*f*, 597*f*, 599*f*, 602*f*, 603*f*, 604*t*
Control ventilatorio, 468
Conversión periférica, 660
Corazón
automatismo de, 302-305
cámaras, 321
conducción auriculoventricular en, 306-307, 306*f*, 307*f*
conducción ventricular en, 307-308
denervación de, 376
distensión diastólica de, 345
e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*
hormona tiroidea y, 731-732, 731*f*
hormonas secretadas por, 655*t*
introducción a, 289
monitorización de, 310-313, 311*f*, 312*f*
nódulo auriculoventricular de, 259, 292
nódulo sinoauricular de, 259, 292, 303-305, 303*f*, 304*f*
ritmicidad de, 302-305
tejido conjuntivo en, 257-258
utorregulación por, 376
y potasio, 25
Corea, 191
Córnea, 123, 124*f*
Cornetes
inferior, 418*f*
medio, 418*f*
superior, 417, 418*f*
Cornificación, 783
Coroides, 123, 124*f*
Corona rolife, 771
Corpus albicans, 776
Corpúsculo renal, 558, 560, 560*f*, 561-565, 562*f*, 563*f*
Corpúsculos de Meissner, 107, 108*f*
Corpúsculos de Pacini, 107
Corriente de entrada de potasio rectificadora, 292
Corriente de salida transitoria, 294*f*, 295
Corriente despolarizante, y potencial de membrana, 25-26, 65-66, 66*f*
Corriente hiperpolarizante, y potencial de membrana, 25-26, 65-66, 66*f*
Corriente M, 222
Corriente postsináptica excitadora, 89-91, 90*f*, 158
Corteza
agranular, 205
auditiva, 144
cerebelosa
células de Purkinje en, 187-188, 187*f*
eferentes de, 184-185
elementos celulares de, 184-185
lóbulos de, 182, 183*f*
microcircuitos de, 185-187, 185*f*, 186*f*
sistemas aferentes, 182-184
cerebral, 201-205, 202*f*, 204*f*
control de la frecuencia cardíaca en, 372
control motor por, 174-175, 174*f*
flujo sanguíneo y, 389-390
funciones de, 60*t*
de asociación parietal, 201
estriada, 134, 135-136, 135*f*, 136*f*, 137*f*
frontal, 214
granular, 205
motora primaria, 165-177, 176*f*
motora suplementaria, 175
neuronal, 61
parietal, 214
prepiriforme, 154
renal, 558, 559*f*
S-I, 114
somatosensitiva, 105
suprarrenal, 738, 740*f*, 742-756, 744*f*, 744*t*, 746*f*, 747*f*, 748*f*, 750*f*, 751*f*, 752*f*, 753*f*, 755*f*
suprarrenal fetal, 790
visual extraestriada, 136-137, 137*f*
visual primaria, 134
Corticosteroides, 744*t*
Corticosterona, 659*t*
Corticotropina. *V.* Hormona adrenocorticotropa
Corticotropos, 712*t*, 714-716, 716*f*
Cortisol
acción cardiovascular de, 749
acción inmunosupresora de, 749
acciones antiinflamatorias de, 749
acciones fisiológicas de, 748-749, 748*f*
acciones metabólicas de, 748-749, 748*f*
acidosis y, 641
aumentada, 756
efectos psicológicos de, 749-750
efectos renales de, 749
elevada de forma crónica, 748-749, 748*f*
en la clasificación de los esteroides, 659*t*
en la médula suprarrenal, 739
mecanismo de acción, 747-748
metabolismo de, 744-747
producción de, 742-744
regulación de la producción, 750-751
transporte de, 744-747
y aparato reproductor, 749
y colesterol, 745
y cortisona, 744-747
y desarrollo fetal, 750
y glándula suprarrenal, 655*t*
y hormona antidiurética, 749
y hueso, 749
y tejido conjuntivo, 749
y tubo digestivo, 749
Cortisona, 744-747
Cotransportadores, 9, 10*t*
CPI-17, 276
CPK. *V.* Creatina fosfocinasa
CPSE. *V.* Corriente postsináptica excitadora
CPT. *V.* Capacidad pulmonar total
CPT-I. *V.* Carnitina palmitoiltransferasa
CPT-II. *V.* Carnitina palmitoiltransferasa

http://booksmedicos.org

Creatina fosfato
y músculo cardíaco, 264
y músculo esquelético, 247
Creatina fosfocinasa, 247
Creatinina
en orina, 579*t*
riñones y, 557
y filtrado glomerular, 567-568, 567*f*, 568*f*
Crecimiento, y hormona tiroidea, 732-733
Crepitantes, en la respiración, 442
Cresta ampular, 147-148, 148*f*
Cresta divisora, 366
Cretinismo, 733
endémico, 733
CRF. *V.* Capacidad residual funcional
CRH. *V.* Hormona liberadora de corticotropina
Criptas, en el tubo digestivo, 489, 489*f*
Crisis de gran mal, 209*f*
Crisis de pequeño mal, 209*f*
Crisis del unciforme, 155, 203
Crisis epilépticas, 203
Cromograninas, 657
Cronotropía positiva, 262
Cronotropismo, positivo, 262
Cuadrantanopsia homónima, 134
Cubilina, 584
Cuerdas vocales, 418*f*
en el sistema respiratorio, 417
en la deglución, 501
y turbulencia de aire, 437
Cuerpo calloso, 58, 59*f*, 201, 202*f*, 210, 211*f*
Cuerpo cavernoso, 767, 768*f*, 783
Cuerpo ciliar, 124, 124*f*
Cuerpo esponjoso, 767, 768*f*
Cuerpo gástrico, 504, 505*f*
Cuerpo lúteo, 774, 775-776, 775*f*, 777
Cuerpo mamilar, 59*f*
Cuerpo pineal, 202*f*
Cuerpos aórticos, 468, 471-472, 472*f*
Cuerpos carotídeos, 468, 471-472, 472*f*
Cuerpos cetónicos
captación cardíaca de, 328
síntesis de adenosina trifosfato a partir de, 667-668, 668*f*
Cuerpos de Herring, 709
Cuerpos de Nissl, 53-54, 63
Cuerpos residuales, 762
Cúmulo oóforo, 771
Cuneus, 202*f*
Cúpula, 148*f*
Curare, 222
Curva de ajuste, 144, 145, 145*f*
Curva de disociación de la oxihemoglobina, 360, 461-463, 462*f*, 463*f*
Curva de disociación del dióxido de carbono, 466, 466*f*
Curva de función cardíaca, y curva de función vascular, 397-400, 398*f*, 399*f*, 400*f*
Curva de función vascular, 393-397, 395*f*, 396*f*, 397*f*
Curva de recuperación mecánica, 379, 379*f*
Curva flujo/volumen, 439, 440
Curvas de función ventricular, 377, 377*f*
Curvas de presión arterial periférica, 339-340, 341*f*
CV. *V.* Capacidad vital
C_v. *V.* Distensibilidad venosa
CVF. *V.* Capacidad vital forzada
CYP. *V.* Familia de genes de la monoxidasa del citocromo P-450

D

DBP. *V.* Proteína transportadora de vitamina D
Decibelio, 138-139
Decidua, 788
Decidualización, 788
Deconjugasas, 539*t*
Dedos, sensibilidad al frío en, 359
Dedos de los pies, sensibilidad al frío en, 359
Defecación, 539-541, 540*f*
Defecto de organificación, 730
Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, 711
Deficiencia de células beta, 686
Deficiencia de estrógenos, 796
Deficiencia de fosforilasa muscular, 690
Deficiencia de hormonas hipofisarias, 711
Deficiencia de la fase lútea, 776
Deficiencia de vitamina D_3, 699
Degeneración espinocerebelosa, 672
Degeneración neuronal, 62-63, 62*f*
Deglución, 500-501
Dehidroepiandrosterona, 751, 752*f*, 753
Dehidroepiandrosterona sulfato
y acción fisiológica de, 751
y endocrinología placentaria, 790
y glándula suprarrenal, 655*t*, 753
Dehidroxilasas, 539*t*
Dendritas, 54
Denervación, de los músculos esqueléticos, 250-252
Densidad específica, 18
Depresión a largo plazo, 94-95, 213
Depresión sináptica, 93-94
Derivación
anatómica, 455-456, 456*f*
de la pentosa fosfato, 683
de los miembros, 311-313, 311*f*, 312*f*
del gasto cardíaco, 454
derecha-izquierda, 456, 456*f*
en la integración sináptica, 92
fisiológica, 456, 456*f*
gástrica en Y de Roux, 517
portocava, 365
precordiales, 312-313
y ventilación alveolar, 455-456, 456*f*
Dermatomas, 110, 110*f*
Desajuste ventilación-perfusión, 456-457, 457*f*
Desarrollo fetal, cortisol y, 750
Descomposición del movimiento, 181
Desensibilización, y transmisión de señales celulares, 40-42
Desequilibrio de difusión, 457
Desfibrilador-cardioversor implantable, 317
Deshidratación
y efectos de, 228-229
y filtración capilar, 350
Desmina, 273
Desmosomas, 29, 29*f*, 256
11-desoxicorticosterona, 659*t*
Desoxicortisol, 756
Desplazamiento del cloruro, 465
Desplazamiento lúteo-placentario, 790
Desplazamiento transepitelial de agua, 31-32, 32*f*
Despolarización prematura, 314, 315*f*
Desviaciones de la despolarización, 209
Desyodinasa intratiroidea, 728, 729*f*
Desyodinasas específicas para tironina, 725, 728*f*
Detoxificación e hígado, 542-543, 543*f*
Deuda de oxígeno, 247-248, 247*f*
Dextrano, 569, 569*f*
Deyodinasas, 725
de tipo 1, 725
de tipo 2, 725
de tipo 3, 725
DHEA. *V.* Dehidroepiandrosterona
DHEAS. *V.* Dehidroepiandrosterona sulfato
DHPR. *V.* Receptor de dihidropiridina
DHT. *V.* 5-Dihidrotestosterona
Diabetes gestacional, 791-792, 792*f*
Diabetes insípida
central, 598
nefrogénica, 580*t*, 600
Diabetes mellitus
acidosis metabólica en, 646
desmielinización en, 76
diagnóstico de, 686
metabolismo de los hidratos de carbono en, 637
producción de óxido nítrico en, 575
retinopatía y, 693
tipos, 686
y metabolismo, 685
y nefropatía, 558
y transmisión de señales por insulina, 680
Diabetogenicidad del embarazo, 791-792, 792*f*
Diafragma (anticonceptivo), 795
Diafragma, como músculo respiratorio, 425, 426*f*
Diaglicerol, 693
Diálisis, peritoneal, 558
Diámetro de la fibra, y conducción del potencial de acción, 68*f*, 74, 74*f*
Diarrea, 537, 538
del viajero, 538
Diástasis, 325

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Diástole ventricular, en el ciclo cardíaco, 325
Diencéfalo, control de la frecuencia cardíaca en, 372
Dientes, y hormona tiroidea, 733
Diferencia alveolo-arterial de oxígeno, 454-455, 455*t*
Diferencias de potencial, 13-14
  eléctrico, 13-14
  químico, 13-14
2,3-Difosfoglicerato, 463
Difusión. *V. también* Osmolalidad
  de los gases, 459-461, 460*f*, 461*f*
  definición de, 12
  del oxígeno alveolar, alteraciones en, 457
  en los capilares, 346-348, 347*f*
  ley de Fick de, 459, 460*f*
  ley de Graham de, 459
  limitada, 347, 347*f*, 460-461, 461*f*
  no iónica, 644
  principios de, 12-13
Digestión en el borde en cepillo, 522
Digestión en el estómago, 511, 511*f*
Dihidrotestosterona, 659*t*, 763*f*, 764
5-Dihidrotestosterona, 655*t*
Dihidroxifenilalanina, en la síntesis de adrenalina, 738
1,25-Dihidroxivitamina D, 696-698, 697*f*, 698*f*, 699-700, 699*f*, 700*f*, 701*f*, 704
Diltiazem, 296
Dinámica de ultrafiltración, 569-570, 570*f*
Dineína, 5, 55
Dinorfina, 99, 424
Dióxido de carbono. *V. también* $F_{A_{CO_2}}$; Hipercapnia; Hipocapnia
  bicarbonato y transporte de, 465, 465*f*
  como ácido volátil, 637
  como regulador ventilatorio, 468-469, 469*f*
  e hipoventilación, 457
  ecuación de los, alveolares, 446
  en el líquido cefalorraquídeo, 471
  en gases arteriales, 447
  en sangre arterial, 471*t*
  rendimiento del miocardio y, 383
  transporte, 464-465, 465*f*
  y anhidrasas carbónicas, 638
  y barrera hematoencefálica, 471, 471*f*
  y curva de disociación de la oxihemoglobina, 462-463, 462*f*
  y difusión de los gases, 459-461, 460*f*, 461*f*
  y limitación de la difusión, 461
  y limitación de la perfusión, 460-461
  y metabolismo de la glucosa, 464-465
Dipalmitoil fosfatidilcolina, 428
Dipiridamol, 358
Discapacitación, de los espermatozoides, 767
Discinesia, 191
Disco óptico, 123, 124*f*
Discos de Merkel, 107, 108*f*
Discos intercalados, 256, 257*f*
Discriminación entre dos puntos, 109
Disdiadococinesia, 181
Disfunción de las células endoteliales, 693
Disfunción eréctil, 767
Disgenesia del tiroides, 733
Dismetría, 181
Disnea, 473
Dispositivos intrauterinos, 795
Distensibilidad arterial, 336, 337*f*, 339, 339*f*, 393, 395*f*
Distensibilidad dinámica, 442, 442*f*
Distensibilidad pulmonar, 432-433, 433*f*, 434*f*, 439*t*, 442, 442*f*, 448*f*
Distensibilidad vaso sanguíneo, 336, 337*f*, 339, 339*f*, 393, 395*f*
Distensibilidad venosa, 393, 395*f*
Distonía, 191
Distrofia muscular
  de Duchenne, 236
  de las cinturas, 2B, 2J, 236
  de las cinturas de los miembros, 2B, 2J, 236
  tibial, 236
Distrofina, 236
DIT. *V.* Diyodotirosina
Diuresis, 594, 601-605, 602*f*, 603*f*
Diuresis de agua, 601-605, 602*f*, 603*f*
Diuréticos
  asa, 630-631
  tiazidas, 631
División craneosacra, 218
División descendente del núcleo trigémino, 111
División enteroceptiva del sistema somatosensorial, 105
División espinal del núcleo trigémino, 111
División exteroceptiva del sistema somatosensorial, 105
División mesencefálica del núcleo trigémino, 111
División sensitiva principal del núcleo trigémino, 111
División toracolumbar, 218
Diyodotirosina, 727, 728, 729*f*
Dolor
  en el músculo esquelético, 252
  miembro fantasma, 119-120
  neuropático, 119-120
  primero, 115
    dolor, 119-120
  referido, 118
  segundo, 115
Dominancia cerebral, 208-210
Dopamina
  como amina biogénica, 96
  como catecolaminas, 657, 659*f*
  e hipotálamo, 655*t*
  efecto adrenérgico y, 566
  en la síntesis de adrenalina, 738
  en los pulmones, 421
  secreción de, 724
  y filtrado glomerular, 575, 575*f*
  y reabsorción de agua y cloruro sódico, 589*t*, 591
2,3-DPG. *V.* 2,3-Difosfoglicerato
DPPC. *V.* Dipalmitoil fosfatidilcolina
Drenaje linfático, del tubo digestivo, 488
Drepanocitosis, 461, 462
Ductus reuniens, 147-148, 147*f*
Duodeno, en el tubo digestivo, 487, 488*f*
Duración, del estímulo, 80
Duración del ciclo cardíaco, 301-302, 302*f*

E

ECG. *V.* Electrocardiografía
ECL. *V.* Célula parecida a las enterocromafines
Ecocardiografía, y medida del gasto cardíaco, 327
Ecocardiografía Doppler, y medida del gasto cardíaco, 327
Ecolocalización, 146
Ecosistema de las bacterias entéricas, 538-539, 539*t*
Ectocérvix, 782
Ectopeptidasa, 524
Ecuación de dióxido de carbono alveolar, 446
Ecuación de Henderson-Hasselbalch, 466, 471
Ecuación de la conductancia de la médula, 25, 292-293
Ecuación de los gases alveolares, 446
Ecuación de Nernst, 14
Ecuación de oxígeno alveolar, ideal, 446
Ecuación de Starling, 451
Ecuación del espacio muerto de Bohr, 449
Ecuación Stokes-Einstein, 12-13
Edema
  generalizado, 609
  periorbitario, 736
  pulmonar, 351, 401, 609
EDHF. *V.* Factor de hiperpolarización dependiente del endotelio
EDRF. *V.* Factor de relajación derivado del endotelio
EEC. *V.* Células enteroendocrinas
EEG. *V.* Electroencefalograma
EEI. *V.* Esfínter esofágico inferior
EES. *V.* Esfínter esofágico superior
EET. *V.* Ácido *cis*-epoxieicosatrienoico
Efecto ahorrador de glucosa, 674
Efecto Bohr, 462-463
Efecto Gibbs-Donnan, 27, 27*f*
Efecto Wolff-Chalkoff, 736
Eficiencia cardíaca, 327-328
EGF. *V.* Factor de crecimiento epidérmico
Eicosanoides, 34
Eje encéfalo-intestino, 493
Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, 750, 751*f*, 753*f*

http://booksmedicos.org

Eje hipotálamo-hipófisis-testicular, 765, 765*f*
Eje óptico, 124, 124*f*
Ejercicio
consumo de oxígeno en, 406-407, 406*f*, 409
frente a respuesta de lucha o huida, 741
gasto cardíaco en, 406, 406*f*, 407, 407*f*
intenso, 408
leve a moderado, 405-408, 406*f*
liberación de energía durante, 688-690, 689*f*
límites del rendimiento, 409
noradrenalina en, 408
reclutamiento capilar en, 406
recuperación de, 408
retorno venoso en, 407-408
temperatura corporal en, 408
vasculatura muscular en, 406
y acondicionamiento, 409
y adrenalina, 741-742, 743*f*
y deuda de oxígeno, 247-248, 247*f*
y flujo sanguíneo, 405-409, 406*f*
y metabolismo, 664
y músculos esqueléticos, 252, 252*t*
y presión arterial, 408
y regulación del potasio, 622
y reservorios de sangre, 408
y ventilación, 474, 474*f*
Ejes endocrinos, 654, 654*f*, 709-713, 712*f*, 712*t*, 713*f*
Elasticidad arterial, 336-340, 337*f*, 338*f*, 339*f*, 340*f*
Elastina, en los pulmones, 421
Electrocardiografía, 310-313, 311*f*, 312*f*
escalar, 310-313, 311*f*, 312*f*
Electrocardiograma, 310
Electrocorticograma, 205
Electrodos en parche, para el estudio de los canales iónicos, 70-71, 72*f*
Electroencefalograma, 205-206, 208*f*
Electrofisiología, del músculo liso digestivo, 512-513, 512*f*
Electrógeno, 24
Electrólitos, como secreción del tubo digestivo, 497, 528-529, 529*f*
Electromiografía, 158
Elemento de respuesta a los andrógenos, 765
Elemento de respuesta al calcio, 698
Elemento postsináptico, 84*f*, 85
Elemento presináptico, 84-85, 84*f*
Elementos de respuesta a glucocorticoides, 747
Elementos de respuesta a la vitamina D, 700
Elementos de respuesta hormonal, 48
Elevación, y respiración, 472
Eliminación de agua libre, 606
Eliminación osmolar, 606
Eliminación renal, 566-567
Embarazo
ectópico, 788
hipoxia en, 367
introducción a, 785-793, 786*f*, 787*f*, 788*f*, 789*f*, 790*f*, 791*f*, 792*f*
respiración en, 444
tubárico, 788
Embriogenia, 786-788, 788*f*, 789*f*
Emisión, de espermatozoides, 767
Enalapril, 590
Enanismo
Laron, 719, 722
panhipopituitarismo, 722
psicosocial, 713
y hormona del crecimiento, 722
Encaje de fase, 144, 146*f*
Encefalinas, 99
Encéfalo
centros autónomos en, 227-229, 229*f*
flujo sanguíneo a, 362-363, 362*f*
Encefalopatía hepática, 552
Endocérvix, 782
Endocitosis, 10-11, 12*f*
Endocrinología placentaria, 788-791, 790*f*
Endolinfa, 141, 142, 148-149, 150*f*
Endometrio, 779-782, 780*f*, 781*f*
Endomisio, 233
Endopeptidasa, 524
Endorfinas, 99
Endosálpinx, 778
Endosomas, 4*f*
Endotelina
y actividad del músculo liso, 275*t*
y filtrado glomerular, 573*t*, 575
y flujo sanguíneo renal, 573*t*, 575
y presión arterial, 346
y secreción de hidrógeno, 641
Endotelio capilar
papel pasivo de, 346-352
papel vasoactivo de, 345-346, 346*f*
Endotoxinas, y hemorragia, 413
Energía, formas de almacenamiento de la, 668-674, 668*f*, 669*f*, 670*f*, 670*t*, 671*f*, 674*f*
Enfermedad de Addison, 382, 635, 756
Enfermedad de Alzheimer, 38
Enfermedad de Brody, 241
Enfermedad de Chagas, 225
Enfermedad de Cushing, 756
Enfermedad de Dent, 580*t*
Enfermedad de Graves, 290, 736
Enfermedad de Hashimoto, 733
Enfermedad de Hirschsprung, 274, 494, 535
Enfermedad de McArdle, 690
Enfermedad de membrana hialina, 428
Enfermedad de Meniere, 149, 196
Enfermedad de motoneurona superior, 172
Enfermedad de Paget, 701
Enfermedad de Raynaud, 359
Enfermedad del núcleo central, 241
Enfermedad del «pulmón negro», 479
Enfermedad glomerular, 569
Enfermedad inflamatoria pélvica, 788
Enfermedad por reflujo gastroesofágico, 501
Enfermedad pulmonar obstructiva, 431, 444*t*
crónica, 420, 427, 444, 469, 469*f*
Enfisema, 433, 444
Enmascaramiento auditivo, 146
Enoftalmos, 225
Enterocitos, 488
Enuresis, 208
Enzima convertidora de angiotensina, y filtrado glomerular, 575, 575*f*
Enzimas esteroidogénicas, 746
Ependimoma, 57
Epiblasto, 789*f*
Epidídimo, 758, 759*f*, 767
Epiglotis, en el aparato respiratorio, 417-418, 418*f*
Epilepsia, 209, 209*f*
psicomotora, 209
Epimisio, 233
Epitelio pigmentado, 125, 125*f*
Epitelio seminífero, 758, 760*f*
EPOC. *V.* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Equilibrio acidobásico. *V. también* pH
amoníaco en, 638
hormona paratiroidea y, 642
introducción a, 636-637
potasio y, 621, 621*t*, 626
riñones y, 557, 560
sistema de tamponamiento del bicarbonato y, 636
y respiración, 465-466
y secreción de hidrógeno, 640-642, 641*t*
Equilibrio de agua, 594
negativo, 594
positivo, 594
Equilibrio del yodo, 725-726, 728*f*
Equilibrio en estado estacionario. *V. también* Homeostasis
Equilibrio glomerulotubular, 592, 615
Equilibrio G-T. *V.* Equilibrio glomerulotubular
Erección, del pene, 767
ERGE. *V.* Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Eritrocitos, en la sangre, 335-336
Eritropoyesis, y reparto de oxígeno, 464
Eritropoyetina
secreción renal de, 557, 655*t*
y cortisol, 749
y diálisis, 558
y reparto de oxígeno, 464
Esclerosis múltiple, 76
Esclerótica, 123, 124*f*
Escotoma, 134
Escroto, testículos en, 758, 759*f*
Esfínter de Oddi, 518, 548
Esfínter esofágico inferior, 502, 502*f*, 513
Esfínter esofágico superior
en la deglución, 501
en la respuesta ante una comida, 502, 502*f*
Esfínter pilórico, 514, 514*f*
Esfínteres, en el tubo digestivo, 487

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Esfínteres anales, 535, 535*f*
  externo, 535, 535*f*
  interno, 535, 535*f*
Esófago
  anatomía de, 502, 502*f*
  cambios de presión en, 503*f*
  en el aparato respiratorio, 418*f*
  en el tubo digestivo, 487, 488*f*
  en la digestión, 502, 502*f*
Espacio de Bowman, 561, 562*f*, 563, 570, 570*f*
Espacio de Disse, 544-545
Espacio muerto anatómico, 420, 448-449
Espacio pélvico, renal, 559*f*
Espacio pleural, 433-434
Espacios vasculares cavernosos, 767, 768*f*
Espasmo digestivo, 513
Espermátidas, 760, 760*f*, 761*f*
Espermatocitogenia, 758
Espermatocitos, 758-760, 760*f*, 761*f*
Espermatogonia, 758, 760*f*, 761*f*
Espermatozoides
  almacenamiento, 767
  densidad de, en el semen, 758
  desarrollo de, 758-760, 760*f*
  emisión, 767
  maduración, 767
  y células de Sertoli, 760-762, 760*f*, 761*f*
Espermatozoo, 760, 760*f*, 761*f*
Espermiación, 760
Espermina, en el semen, 767
Espiga, en el EEG, 206
Espigas interictales, 209
Espiración, 470. *V. también* Respiración; Ventilación
Espirografía, 439
Espirómetro, 431
Esputo, 478
Esquelético, músculo
  acoplamiento excitación-contracción en, 237-241, 239*f*, 240*f*
  adenosina trifosfato en, 246
  barorreceptores en, 361, 361*f*
  circulación en, 360-361, 361*f*
  control de, 237-243, 238*f*, 239*f*, 240*f*, 241*f*, 242*f*, 243*f*
  crecimiento de, 248-250, 249*f*
  desarrollo de, 248-250, 249*f*
  dolor en, 252
  e hidratos de carbono, 247
  fatiga de, 248
  frente a cardíaco, 260
  inervación de, 250-252
  modulación de la fuerza en, 244-246, 245*f*, 246*f*
  organización de, 233-237, 234*f*, 235*f*, 236*f*, 237*f*
  propiedades biofísicas de, 252-254, 253*f*
  punto de inserción de, 233
  punto de origen de, 233
  regulación del flujo sanguíneo a, 390
  relación fuerza-velocidad en, 254, 253*f*
  relación longitud-tensión en, 252-253, 253*f*
  tipos de, 243-244, 243*f*, 244*t*
  tono, 246
  utilización de la glucosa por, 684, 685*f*
  y ácidos grasos, 247
  y creatina fosfato, 247
  y deuda de oxígeno, 247-248, 247*f*
  y ejercicio, 252, 252*t*
  y hormona tiroidea, 732
Estadio de diploteno, 771
Estado de anclaje, 277
Estado flácido, del pene, 767, 768*f*
Estatinas, 673
Esteatohepatitis no alcohólica, 672
Esteatorrea, 539
Esteatosis hepática, 672, 686
Estenosis aórtica, 324
Estenosis de la arteria renal, 573
Estenosis de la válvula mitral, 351
Estenosis mitral, 324
Estereocilio, 142, 142*f*, 150*f*
Estereopsia, 135-136
Esternocleidomastoideo, 425, 426*f*
Esteroides conjugados, 765
Esteroidogenia, 660, 660*f*
Estertores, en la respiración, 442
Estigma, 774, 774*f*
Estimulación
  definición de, 77
  del potencial de acción, 77-80, 78*f*, 79*f*
  y adaptación del receptor, 79, 79*f*
Estimuladores anorexígenos, 692*t*
Estimuladores orexigénicos, 692*t*
Estímulo
  definición de, 77
  duración, 80
  frecuencia, 80
  intensidad, 80
  localización espacial de, 79-80
Estómago
  anatomía de, 504-505, 505*f*
  digestión en, 511, 511*f*
  e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*
  en el tubo digestivo, 487, 488*f*
  funciones de, 505*t*
  hormonas secretadas por, 655*t*
  porción distal de, 504, 505*f*, 513-514
  porción proximal de, 504, 505*f*, 513
Estradiol-17β, 655*t*, 659*t*, 704, 762, 762*f*, 774, 780-782, 781*f*, 783-784
Estrés
  e hipófisis, 655
  metabolismo y, 748-749, 748*f*
  oxidativo, 693
  procesivo, 655
  sistémico, 655
  y prolactina, 724
Estría vascular, 140*f*, 141
Estriado, 188, 191
Estribo, 139, 140*f*, 143*f*
Estriol, 659*t*, 790, 791*f*
Estriola, 149, 150*f*
Estriosomas, 191
Estrogénico, 780
Estrógenos, 37*t*, 658, 659*t*, 779, 790
  no contrarrestados, 782
Estructura de los vasos alveolares, 451
Estructura tubuloalveolar, 497, 498*f*
Euvolemia
  control de la secreción de cloruro sódico durante, 614-615, 615*f*
  definición de, 611
  y presión arterial, 396
Excitabilidad cardíaca, 300*f*, 301
Excitación cardíaca, 302-310, 303*f*, 304*f*, 305*f*, 306*f*, 307*f*, 308*f*, 309*f*, 310*f*
Excreción
  hepática, 543
  neta de ácidos, 638
  por los riñones, 557
Exendina-4, 516
Exocitosis, 10, 11-13, 657
Exoftalmos, 736
Expansión del cúmulo, 774, 774*f*
Expresión del gen de proopiomelanocortina, 750
Expresión génica, regulación de, por vías de transducción, 47-48
Extrasístoles, 314
  acopladas, 314
Eyección ventricular, 324-325

F

F6P. *V.* Fructosa-1,6-bifosfatasa
$F_{A_{CO_2}}$, 446-447
Facilitación de pulsos pareados, 93
Facilitación medular, 166, 167*f*
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas, 46
Factor de crecimiento endotelial vascular, 358, 774
Factor de crecimiento epidérmico, 46
Factor de crecimiento fibroblástico 23, 635
Factor de crecimiento nervioso, 63
Factor de crecimiento parecido a la insulina de tipo 1
  y hormona del crecimiento, 718, 720*f*
  secreción de, 655*t*
Factor de crecimiento transformante β, 46, 47*f*
Factor de hiperpolarización dependiente del endotelio, 280, 280*f*
Factor de intercambio de nucleótidos de guanina, 42, 44, 276, 278*f*
Factor de necrosis tumoral-α, 686
Factor de necrosis tumoral, en los pulmones, 479
Factor de relajación derivado del endotelio, 225
Factor de respuesta sérico, 250
Factor de seguridad, en las sinapsis, 89
Factor esteroidogénico-1, 711

http://booksmedicos.org

Factor estimulador de las colonias de monocitos, 702
Factor intrínseco, 504, 506
Factor liberador de CCK, 520
Factor liberador de prolactina, 724
Factor nuclear de los linfocitos T activados, 244, 251, 265
Factor nuclear κB, 48
Factor para la entrada de calcio, 281
Factor potenciador de los miocitos 2, 251
Factores angiogénicos, 774
Factores de crecimiento parecidos a la insulina, 721-723
Factores de la coagulación, 542
Fagocitosis, 10
Familia de genes de la monoxidasa del citocromo P-450, 746
Familia de proteínas de la degenerina/canal de Na^+ epitelial (DEG/ENaC), 116
Familia de proteínas del receptor de potencial transitorio (TRP), 116, 116*t*
Faringe, 418*f*
  en el tubo digestivo, 487, 488*f*
  en la deglución, 501
  posterior, 417
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
  y barrera mucosa gástrica, 512
  y prostaglandinas, 574
  y salud cardíaca, 46
Fármacos antineoplásicos, 5
Fármacos de tipo sulfonilurea, 678
Fármacos peptidomiméticos, 526
Fascia adherens, 256
Fascículos, 233, 234*f*
  cuneiforme, 59*f*
  grácil, 59*f*, 106*f*
  longitudinal medial, 151
  proprio, 59*f*
Fase cefálica, de la respuesta frente a una ingesta, 496-501, 497*t*, 498*f*, 499*f*, 500*f*, 501*f*
Fase de llenado rápido, 325
Fase esofágica, de la respuesta frente a una comida, 502, 502*f*
Fase folicular, 776
Fase lútea, 776
Fase menstrual, 781*f*, 782
Fase oral, de la respuesta frente a una comida, 496-501, 497*t*, 498*f*, 499*f*, 500*f*, 501*f*
Fase proliferativa, 779-780, 781*f*
Fase secretora, 780-782, 781*f*
Fases metabólicas, 664-665, 666*f*
FAT1, 565*f*
FAT2, 565*f*
Fatiga, del músculo esquelético, 248
Fatiga muscular, 248
FEF_{25-75}. *V.* Flujo espiratorio, mitad del máximo promedio
Fenestraciones, 544
Feniletanolamina-*N*-metiltransferasa, 739
Fenómeno de Cushing, 362
Feocromocitoma, 744
Fermentación, en el intestino grueso, 533
Feromonas, 153
Fertilización, 785-786, 787*f*
Ferulización fisiológica, 324
FG. *V.* Filtrado glomerular
FGF-23. *V.* Factor de crecimiento fibroblástico 23
Fibra adrenérgica, 566
Fibras aferentes corticales, 203
Fibras aferentes viscerales, 221-222
Fibras C, 220
Fibras de la zónula, 124
Fibras eferentes corticales, 204
Fibras en cadena nuclear, 159, 159*f*
Fibras musculares intrafusales, 158, 159, 159*f*, 246
Fibras musgosas, 182, 185*f*
Fibras nerviosas cocleares, 143-144, 145*f*
Fibras olivococleares, 141
Fibras polimodales, 115
Fibras rojas, 244
Fibras sensibles a estímulos mecánicos y térmicos, 115
Fibras vagosimpáticas, 388*f*
Fibratos, 674, 684
Fibrilación, 316-317, 316*f*, 325
  auricular, 316-317, 316*f*, 325
  ventricular, 316-317, 316*f*
Fibrillas, en el músculo liso, 283
Fibrillas de colágeno, 283
  inextensibles, 283
Fibrillas de elastina, 283
  extensibles, 283
Fibroblastos, 421
Fibrosis pulmonar, 433, 444, 460
Fibrosis quística, 9, 420, 422-423, 477, 519, 520
Fiebre, 228
Filamentos de actina, 242-243, 242*f*, 243*f*
Filamentos de miosina, 234-237, 235*f*, 237*f*, 256
Filamentos del nervio olfatorio, 153
Filtración capilar, 348-352, 349*f*, 350*f*
Filtración glomerular, 568-570, 569*f*, 570*f*, 572-573
Filtrado glomerular
  autorregulación, 571, 573
  medida de, 567-568
  regulación de, 573-576, 573*t*, 574*f*, 575*f*, 576*f*
  significado de, 567
  valores normales, 568
  y adenosina, 575
  y adenosina trifosfato , 575
  y angiotensina II, 573-574, 573*t*, 575*f*
  y bradicinina, 573*t*
  y creatinina, 567-568, 567*f*, 568*f*
  y dopamina, 575, 575*f*
  y eliminación renal, 567
  y endotelina, 573*t*, 575
  y excreción de cloruro sódico, 615
  y flujo sanguíneo renal, 571-573, 571*f*, 572*f*, 573*t*
  y fuerzas de Starling, 570, 570*f*
  y nefropatía, 557, 568, 570
  y nervios simpáticos, 573
  y noradrenalina, 573
  y óxido nítrico, 573*t*, 574
  y péptidos natriuréticos, 573*t*, 575
  y prostaglandinas, 573*t*, 574
  y retroalimentación tubuloglomerular, 571-572, 571*f*
  y sensado de volumen, 610
Filtro de selectividad, en los canales iónicos, 71
Filtros de bajo paso, sinapsis como, 82-84
Fimbrias, 778, 778*f*
Flatulencia, 539
Flavina adenina dinucleótido, en la síntesis de adenosina trifosfato, 667, 667*f*
Flujo espiratorio, mitad del máximo promedio, 439, 439*f*, 440
Flujo laminar
  de aire en las vías aéreas, 436-437
  de sangre, 333-334, 334*f*
Flujo linfático, 352-353
Flujo nutricional, 344
Flujo plasmático renal, 563, 566-567
Flujo sanguíneo
  a las glándulas salivales, 498-499
  autorregulación de, 383-384, 383*f*
  bronquial, 421-423, 422*f*, 452
  cerebral, 362-363, 362*f*
  circulación de hormonas por, 661-662
  coronaria, 353-358, 353*f*, 354*f*, 355*f*, 356*f*, 357*f*
  corteza cerebral y, 389-390
  cutánea, 358-360, 359*f*
  digestivo, 363-364, 364*f*
  ejercicio y, 405-409, 406*f*
  en los capilares, 344
  factores humorales en, 387
  función de, 405
  gravedad y, 452-453
  hacia el feto, 366-367, 366*f*
  hipotálamo y, 389
  interacción de factores centrales y periféricos en, 405-414, 406*f*, 407*f*, 410*f*, 411*f*, 412*f*
  laminar, 333-334, 334*f*
  piel y, 390
  presión y, 331-335, 331*f*, 332*f*, 334*f*, 335*f*
  pulmonar, 421-423, 422*f*, 449-450, 450-452, 450*f*, 451*f*
  regulación activa de, 453-454
  regulación biogénica de, 383-384, 383*f*
  regulación extrínseca frente a intrínseca de, 390
  regulación mediada por el endotelio de, 384
  regulación metabólica de, 384-385, 385*f*
  regulación nerviosa simpática de, 356, 386, 386*f*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Flujo sanguíneo *(cont.)*
regulación parasimpática de, 386-387
regulación periférica de, 383-390, 383*f*, 385*f*, 386*f*
relación velocidad/presión, 330-331, 331*f*
turbulento, 333-334, 334, 334*f*
velocidad de, 330, 331*f*
y arteriolas, 383
y bradicardia, 355
y elasticidad arterial, 336-340, 337*f*, 338*f*, 339*f*, 340*f*
y hormona tiroidea, 732
y presión aórtica, 354-355, 354*f*, 355*f*
y reflejos pulmonares, 390
y taquicardia, 355
y transporte de oxígeno, 461-464, 462*f*, 463*f*, 464*f*, 465*t*
Flujo tubular de líquido, y excreción de potasio, 626
Flujo turbulento
de aire por la vía aérea, 437
de sangre, 333-334, 334*f*
Focos convulsivos epilépticos, 203
Folículo dominante, 772*f*, 773
Folículo preantral, 770*f*, 771
maduro, 770*f*, 771
Folículo preovulatorio, 773
Folículo secundario, 770*f*, 771
Folículo tiroideo, 725, 727*f*
Folículos antrales, 771-772, 772*f*
Folículos atrésicos, 776
Folículos ováricos, 769-775, 770*f*, 772*f*, 773*f*, 774*f*, 775*f*
primordial, 770-771, 770*f*
Fondo
gástrico, 504, 505*f*
uterino, 778*f*, 779
Fonocardiograma, 324*f*
Formación del hipocampo, 201, 205, 207*f*
Formas de almacenamiento de la energía, 668-674, 668*f*, 669*f*, 670*f*, 670*t*, 671*f*, 674*f*
Fórnix, 59*f*, 202*f*
Fosfatasa ácida, en el semen, 767
Fosfatasas, como proteínas transmisoras de señales, 34
Fosfatidilcolina, 548
Fosfatidilglicerol, 428
Fosfatidilinositol 4,5-bifosfato, 43
Fosfatidilinositol-3-cinasa, 250, 265
Fosfato
como tampón en el líquido extracelular, 646
distribución de, 633
e hiperparatiroidismo, 633
en el alimento, 637
en las moléculas orgánicas, 633
en orina, 579*t*
excreción urinaria de, 634-635
funciones de, 628, 696
homeostasis, 633, 633*f*
hormona de crecimiento y, 635
hormona paratiroidea y excreción de, 634
inorgánico, 696
manejo óseo de, 702
reabsorción de, 634*t*
regulación de, 696-702, 697*f*, 698*f*, 699*f*, 700*f*, 701*f*, 702*f*
regulación en el intestino delgado de, 700-702, 702*t*
regulación ósea de, 700-702, 702*t*
transporte en la nefrona, 633-634, 634*f*
unidades de medida para, 17*t*
y reabsorción de calcio, 632*t*
y riñones, 557
y vasodilatación, 384
Fosfaturia, 705
Fosfodiesterasas, 42, 44*f*
de guanosina monofosfato cíclica, 128, 128*f*
Fosfofructocinasa-1, 682, 682*f*
Fosfofructocinasa-2, 682
Fosfoglicéridos, 5-7, 6*f*, 6*t*
Fosfolambano, 262, 320
Fosfolipasa A, 527
Fosfolipasa A_2, 43, 45*f*, 749
Fosfolipasa C, 42-43
Fosfolipasas, 42
Fosfolípidos, 5-7, 6*f*, 6*t*
Fosforilación de la miosina, 284
Fosforilación oxidativa, 328, 665, 666-667, 667*f*
Positas gástricas, 504, 505*f*
Fotopigmento, 126
Fotorreceptores, 78, 78*f*, 123, 126, 126*f*
Fóvea, 125, 127, 127*f*
FPR. *V.* Flujo plasmático renal
Fracción de eyección, 321
Fracción de filtración, 568, 592
Frecuencia
característica, 144, 145*f*
cardíaca
control nervioso de, 370-375, 371*f*, 372*f*, 373*f*, 374*f*, 375*f*
máxima, 408
media en reposo, 370
y ejercicio, 407
y gasto cardíaco, 403-404, 403*f*
del estímulo, 80
del sonido, 143*f*
Freno ileal, 533
Fructosa
absorción de, 523*f*
en el semen, 767
Fructosa bifosfatasa, 682
Fructosa-1,6-bifosfatasa, 674, 675*f*, 683
Fructosa-2,6-bifosfato, 682-683
FSH. *V.* Hormona estimuladora de los folículos
Fuerzas de Starling, 569-570, 570*f*, 591-592, 591*f*, 642
Fuerzas hidrostáticas, en la filtración capilar, 348, 350*f*
Fuerzas osmóticas, en la filtración capilar, 348-350

G

G6P. *V.* Glucosa-6-fosfato
G6P deshidrogenasa, 683
G6Pasa. *V.* Glucosa-6-fosfatasa
GABA, 37*t*, 96, 189
Galactopoyesis, 794
Galactorrea, 794
Galactosa, absorción de, 523*f*
Ganglio celíaco, 219*f*
Ganglio cervical, 219*f*
Ganglio espiral, 141
Ganglio estrellado, 219*f*, 220
Ganglio mesentérico, 219*f*
Ganglio nudoso, 151, 423*f*
Ganglio ótico, 221
Ganglio petroso, 151
Ganglio yugular, 423*f*
Ganglios autónomos, 218, 219*f*, 220*f*, 222
Ganglios basales, 188-191, 189*f*, 190*f*
Ganglios geniculados, 151
Ganglios linfáticos, frente a tejido linfoide asociado a la mucosa, 480
Ganglios paravertebrales, 218, 219*f*, 493
Ganglios prevertebrales, 218, 219*f*, 493
Ganglios submandibulares, 221
GAP. *V.* Proteínas aceleradoras de GTPasa
Gas intestinal, 539
Gases en sangre
alteraciones en, 455
y actividad cardíaca, 383
y ejercicio, 474, 474*f*
y hemoglobina, 460-461
y oxígeno al 100%, 458
Gasto cardíaco, 326-327, 326*f*, 393, 397
derivación de, 454
e intercambio de gases, 458
en el ejercicio, 406, 406*f*, 407, 407*f*
y frecuencia cardíaca, 403-404, 403*f*
Gasto de energía, 665*t*
Gasto ventricular, equilibrio entre derecho e izquierdo, 378, 378*f*
Gastrina
en el tubo digestivo, 491, 491*t*, 504
secreción de, 655*t*
y secreción gástrica, 509-510, 510*f*
GDI. *V.* Inhibidor de la disociación Rho-GDP
GEF. *V.* Factor de intercambio de nucleótidos de guanina
Gen de la nefrina, 564
Gen KAL, 717
Gen KCNJ1, 626
Gen PKD1, 560, 561
Gen PKD2, 560, 561
Gen THRA, 735
Gen THRB, 735
Generador de patrones central, 165, 173-174, 424-425, 425*f*
Génesis de amoníaco, 643-644, 643*f*
Geniogloso, 425
Genitales femeninos, 778*f*, 783
GHRH. *V.* Hormona liberadora de hormona de crecimiento

http://booksmedicos.org

GIP. *V.* Péptido gluco-insulinotrópico; Péptido insulinotrópico dependiente de glucosa
Glándula adrenal. *V.* Glándulas suprarrenales
Glándula de Brunner, 487
Glándula pineal
e impulsos de los nervios autónomos, 224*t*
funciones de, 655
hormonas secretadas por, 655*t*
Glándulas bronquiales, 223*t*
Glándulas bulbouretrales, 767
Glándulas endocrinas periféricas, 654
Glándulas gástricas, 504, 505*f*
Glándulas lagrimales, e impulsos de los nervios autónomos, 224*t*
Glándulas mamarias
desarrollo de, 793-794, 794*f*
hormonas secretadas por, 655*t*
Glándulas paratiroides
hormonas secretadas por, 655*t*
y regulación del calcio, 696, 697*f*
Glándulas salivales
anatomía de, 497, 498*f*
e impulsos de los nervios autónomos, 224*t*
Glándulas sebáceas, hormonas secretadas por, 655*t*
Glándulas submucosas traqueobronquiales, 478
Glándulas suprarrenales
anatomía de, 738, 739*f*, 740*f*
flujo sanguíneo, 741*f*
histología de, 740*f*
hormonas secretadas por, 655*t*
síntesis de adrenalina en, 738-739, 742*f*
vasculatura de, 739
Glándulas uterinas, 779, 789*f*
Glaucoma, 124
Glicerol
en la síntesis de glucosa, 674, 675*f*
y fosfolípidos, 5-6
Glicerol cinasa, 684
Glicina, 96
Globo pálido, 59*f*, 188, 189*f*
Globulina transportadora de corticosteroides, 660, 744
Globulina transportadora de cortisol, 784
Globulina transportadora de hormonas sexuales, 660, 784
Globulina transportadora de la hormona tiroidea, 661
Globulina transportadora de tiroxina, 730
Glomérulo olfatorio, 154*f*
Glomerulonefritis, 558, 565
Glosofaríngeo, nervio, 219*f*, 387*f*
y barorreceptores arteriales, 387, 387*f*
y secreción salivar, 499
y yemas gustativas, 151, 152*f*
Glotis
en el aparato respiratorio, 417
en la respiración, 425
en los efectos respiratorios sobre la presión arterial, 404, 405
y turbulencias de aire, 437
GLP-1. *V.* Péptido parecido al glucagón 1
GLP-2. *V.* Péptido parecido al glucagón 2
Glucación, 693
no enzimática, 693
Glucagón, 382, 655*t*, 675-676, 676*f*, 680, 680*f*
cortisol y, 748-749, 748*f*
Glucoamilasa, 522, 523*t*
Glucocinasa, 666, 678, 682
Glucocorticoides, 659*t*
como hormonas esteroideas, 658
como ligandos, 37*t*
y enfermedad de Addison, 635
y excreción de potasio, 627
y filtrado glomerular, 575
y regulación del calcio, 704
y transcripción de genes, 747-748
Glucógeno
como almacén de energía, 668, 668*f*
en el feto, 367
Glucógeno fosforilasa, 668, 682, 688
Glucógeno sintasa, 668, 668*f*, 682
Glucolípidos, 6-7, 6*f*
Glucólisis, 665, 666, 667*f*, 682-683, 683*f*
Gluconeogenia, 542, 674, 675*f*, 683*f*
Glucoproteína de Tamm-Horsfall, 584
Glucoproteínas Rhesus, 644
Glucosa
absorción de, 523*f*
almacenamiento, 681-684, 682*f*, 683*f*
captación cardíaca de, 328
captación en el intestino delgado, 16
e insulina, 676-677
en el líquido cefalorraquídeo, 62*t*
en la sangre, 62*t*
en la síntesis de adenosina trifosfato, 665-667, 667*f*
metabolismo, y producción de dióxido de carbono, 464-465
síntesis de, 674, 675*f*
unidades de medida para, 17*t*
Glucosa-6-fosfatasa, 668, 674, 675*f*, 682
Glucosa-6-fosfato, 665-666, 667*f*
Glucosidasas, 539*t*
Glucosilación, 789
Glucotoxicidad, 693
GLUT, 665-666, 667*f*
dependiente de insulina, 666
GLUT1, 666
GLUT2, 8-9, 523, 666, 682
GLUT3, 666
GLUT4, 666
GLUT5, 523
Glutamato, 96, 97, 97*f*, 103
Glutamina, y producción de amoníaco, 643
GnRH. *V.* Hormona liberadora de gonadotropina
Gonadotropinas, 658
coriónica humana, 716, 787, 788-789, 790*f*
Gonadotropo, 717-718, 718*f*
GPCR. *V.* Receptores acoplados a la proteína G
GPCR cinasas, 42
Gradiente electroquímico, 13-15, 14*f*, 15*f*
Gránulo cromafín, 738
Gránulos corticales, 785, 787*f*
Gravedad
y flujo sanguíneo pulmonar, 452-453, 453*f*
y venas, 342
GRD. *V.* Grupo respiratorio dorsal
Grelina, 655*t*, 693, 719
Grupo respiratorio dorsal, 469
Grupo respiratorio ventral, 469
GRV. *V.* Grupo respiratorio ventral
GTPasas Arf, 45
Guanilil ciclasa C, 538
Guanilil ciclasas, 46, 47*f*, 100
receptoras, 46
Guanilina
y excreción de cloruro sódico, 608
y reabsorción de agua y cloruro sódico, 589*t*, 591
Gusto, 151-153, 152*f*

H

$H_2PO_4^-$. *V.* Fosfato
Habituación, 212
Haustras, 534, 534*f*
Haz de His, 223*t*, 259, 306, 307
Hb. *V.* Hemoglobina
$HbA1_c$. *V.* Hemoglobina $A1_c$
HCG. *V.* Gonadotropina coriónica humana
HCO_3^-. *V.* Bicarbonato
HDAC. *V.* Histona desacetilasa
HDL. *V.* Lipoproteínas de alta densidad
Helicobacter pylori, y barrera mucosa gástrica, 512
Helicotrema, 140*f*, 141
Hematíe, 571*f*, 572*f*, 573*t*
Hematuria, 565
Hemianopsia bitemporal, 134
Hemibalismo, 191-192
Hemidesmosomas, 29, 29*f*
Hemisferios dominantes, 208-210
Hemo, en la producción de bilirrubina, 550, 550*f*
Hemodiálisis, 558
Hemodinámica, 330-336, 331*f*, 332*f*, 333*f*, 334*f*, 335*f*, 336*f*
Hemoglobina
en la drepanocitosis, 462
fetal, 461, 463
hierro en, 461
molécula, 461
y cianosis, 464
y curva de disociación de la oxihemoglobina, 461-463, 462*f*, 463*f*
y gases en sangre, 460-461
y monóxido de carbono, 460, 461
y óxido nítrico, 461, 463
y transporte de oxígeno, 461

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Hemoglobina $A1_c$, 693
Hemoptisis, 422
Hemorragia
e insuficiencia cardíaca, 412-413, 412*f*
mecanismos compensadores, 409-412, 410*f*, 411*f*, 412*f*
mecanismos descompensadores, 412-413, 412*f*
reflejos quimiorreceptores y, 411
respuestas a, 409-414, 410*f*, 411*f*, 412*f*
vasoconstrictores endógenos y, 411-412, 412*f*
y acidosis, 413
y angiotensina II, 575*f*
y barorreceptores, 410-411, 410*f*
y coagulación de la sangre, 413
y constricción arteriolar, 410
y depresión del sistema nervioso central, 413
y presión arterial, 409, 410*f*
y prostaglandinas, 574, 575*f*
y sistema mononuclear fagocítico, 413
y vasopresina, 411-412, 412*f*
Hendidura de filtración, 564
Henle, asa de, 558, 560, 560*f*, 561, 582*t*, 585-587, 603
Hepatitis, no alcohólica esteatósica, 672
Hepatocitos, 542, 543, 543*t*, 545
Hepatoesplenomegalia, 671
Hernia diafragmática congénita, 429
Herpes zóster, 110
HETE. *V.* Ácido hidroxieicosatetraenoico
Hexametonio, 222
Hexocinasas, 665-666, 667*f*
Hexosaminas, 693
HHBF. *V.* Hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar
HHF. *V.* Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
Hialuronidasa de la membrana, 774
Hiato aniónico en orina, 644
Hibernación del miocardio, 358
Hidratos de carbono
captación de, 523, 523*f*
digestión de, 522-523, 522*f*, 523*t*
en la síntesis de adenosina trifosfato, 665-667, 667*f*
metabolismo de, en la diabetes mellitus, 637
y músculo esquelético, 247
Hidráulica, 330-331, 331*f*
Hidrocefalia, 63
comunicante, 63
Hidrocortisona, regulación del rendimiento del miocardio y, 382
Hidrógeno
como secreción digestiva, 497
en el jugo gástrico, 506
secreción de, 640-642, 641*t*
y barrera hematoencefálica, 363
y equilibrio acidobásico, 465-466
y hemorragia, 413
y riñones, 557, 560
Hidrolasa de los ésteres de colesterol, 744
β-Hidroxibutirato, 667-668, 668*f*
Hidroxiesteroides deshidrogenasa, 746
11β-Hidroxiesteroides deshidrogenasa tipo 2, 747
21-Hidroxilasa, 756
5-Hidroxitriptamina, 533
Hierro, en la hemoglobina, 461
Hígado
características estructurales de, 543-545, 544*f*, 545
cirrosis de, 545
conjugación de esteroides en, 660
e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*
en la excreción, 543
estrógenos y, 783
flujo sanguíneo a, 364-366, 365*f*
funciones metabólicas de, 542
graso, 672, 686
hormonas secretadas por, 655*t*
introducción a, 542-543, 543*f*
manejo del amoníaco por, 551-552, 551*f*, 552*f*
metabolismo hepático, 688, 689*f*
secreción de bilirrubina por, 550-551
valoración clínica de, 552
y cociente glucagón-insulina, 688
y detoxificación, 542-543, 543*f*
y hormona del crecimiento, 721*f*
Hígado graso, 672, 686
Hiperaldosteronismo, 613
Hipercalcemia, 628-629, 631, 632*t*, 696, 705
asociada a tumores malignos, 698
hipocalciúrica, 632, 698
hipocalciúrica benigna familiar, 698
hipocalciúrica familiar, 632
Hipercalciuria, 705
Hipercapnia, 447, 455, 457-458. *V. también* Dióxido de carbono
Hipercolesterolemia
autosómica recesiva, 673
familiar, 673
Hipercorticismo terciario, 716
Hipercorticolismo, 716, 756
Hiperemia
funcional, 363-364
reactiva, 356, 359, 384-385, 385*f*
Hiperfagia, 228
Hiperfosfatemia, 696
Hipermetropía, 125
Hiperosmolalidad, 595
Hiperparatiroidismo, 633, 698, 705
primario, 705
Hiperplasia, muscular, 249
Hiperplasia suprarrenal congénita, 751, 753, 790
lipoidea, 790
Hiperpotasemia, 25, 619, 622, 623, 624
crónica, 624
Hiperprolactinemia, 794
Hipersensibilidad por denervación, 359
Hipersensibilidad visceral, 536
Hipertensión
capas vasculares subendoteliales en, 334
curva presión-volumen arterial en, 340
esencial, 400
fármacos, y reflejo de bipedestación, 343
y aldosterona, 753
y nefropatías, 558
y producción de óxido nítrico, 575
Hipertermia maligna, 241
Hipertiroidismo, 290, 736
Hipertónico, 16
Hipertrigliceridemia, 672
familiar, 672
Hipertrofia, muscular, 249
Hipertrofia compensadora, 281
Hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, 264, 265
Hipertrofia ventricular izquierda dilatada, 264
Hiperventilación, 375, 375*f*, 447*f*, 466
pulmonar, 375, 375*f*
Hipervolemia, y presión arterial, 396
Hipoalbuminemia, 630
Hipoaldosteronismo, 613
Hipoblasto, 789*f*
Hipocalcemia, 628, 632*t*, 696, 704
autosómica dominante, 632
Hipocampo, 59*f*
Hipocapnia, 447, 455. *V. también* Dióxido de carbono
Hipocolesterolemia, 672
Hipofisectomía, 709, 721
Hipófisis
anatomía de, 706, 707*f*
extirpación de, 709, 721
hormonas secretadas por, 655*t*
lóbulo anterior de, 706
lóbulo posterior de, 706
secreción de hormona antidiurética por, 595-597, 597*f*
y estrés, 655
Hipoglucemia, 664
Hipogonadismo, 790
hipogonadotropo terciario, 717
Hipoinsulinemia relativa, 686
Hipomagnesemia-hipercalcemia, 631
Hiponatremia, 598, 600-601
Hipoosmolalidad, 595
Hipoparatiroidismo, 630
Hipopotasemia, 25, 619, 624
crónica, 624
Hipotálamo, 59*f*
anatomía de, 708*f*
como centro autónomo, 227-228, 227*f*
control de la frecuencia cardíaca en, 372
funciones de, 60*t*
hormonas secretadas por, 655*t*
núcleos de, 227-228, 227*f*
secreción de hormona antidiurética y, 597*f*
y flujo sanguíneo, 389
y leptina, 691
y respiración, 424-425, 425*f*
y ritmo circadiano, 655
y temperatura corporal, 228

http://booksmedicos.org

Hipotensión ortostática, 343
Hipotermia, 228
Hipotiroidismo, 382, 733-734
Hipotonía, 181
Hipotónico, 16
Hipoventilación, 447, 447*f*, 457, 475
  alveolar, 457
  alveolar central, 475
Hipovolemia, y presión arterial, 396
Hipoxemia, 454, 455, 456-457, 457*f*
  arterial, 455, 456-457, 457*f*
Hipoxia
  anémica, 464, 464*t*
  arterial, 457
  circulatoria, 464, 464*t*
  definición de, 455
  en el embarazo, 367
  hipóxica, 464, 464*t*
  histológica, 464, 464*t*
  por estasis, 464, 464*t*
  tipos de, 464, 464*t*
  tisular, 464, 464*t*
  y alteraciones de la difusión, 457
  y metabolismo, 637
  y potasio cerebral, 56
  y rendimiento del miocardio, 383
Histamina
  como amina biogénica, 96
  y células parecidas
    a las enterocromafines, 491
  y estimulación de las células
    principales, 506*t*
  y filtrado glomerular, 575
  y resistencia de la vía aérea, 438
  y secreción gástrica, 509-510, 510*f*
Histidina, y ácido clorhídrico, 637
Histona desacetilasa, 265
Homeostasis
  amoníaco, 552, 552*f*
  calcio, 628-632, 629*f*, 630*f*, 631*f*, 632*t*
  celular, 23-28, 24*f*, 25*f*, 26*f*, 27*f*, 28*f*
  fosfato, 633, 633*f*
  mantenimiento del celular, 23-28, 24*f*,
    25*f*, 26*f*, 27*f*, 28*f*
  metabólica
    hormonas en, 675-680, 676*f*, 677*f*,
      678*f*, 679*f*, 680*f*
    resultado de, 680-685, 681*f*, 682*f*,
      683*f*, 685*f*
  potasio, 619, 620*f*
  y sistema nervioso autónomo, 218
Homúnculo motor, 175
Homúnculo sensitivo, 114
Hormona(s)
  adrenocorticales, y regulación
    del rendimiento del
    miocardio, 382
  adrenocorticotropa
    como corticotropo, 714
    de la hipófisis, 655*t*
    deficiencia, 711
    patrón diurno de, 715*f*
    secreción de, 714
    y colesterol, 750
    y cortisol, 750, 750*f*
    y función inmunitaria, 229
    y parto, 792-793
  adrenomedulares, y regulación
    del rendimiento del miocardio,
    381-382
  anabolizantes proteicas, 721
  antidiurética
    acción sobre los riñones,
      597-599, 599*f*
    composición de, 595
    control hemodinámico
      de la secreción, 596-597, 597*f*
    control osmótico
      de la secreción, 596, 597*f*
    cortisol y, 749
    e hipotálamo, 655*t*
    liberación inadecuada de, 598
    secreción de, 595-597, 597*f*
    síntesis de, 706, 709, 710*f*
    y control de volumen, 610*t*, 614
    y hemorragia, 411-412, 412*f*
    y osmolalidad urinaria,
      594-595, 596*f*
    y secreción de potasio,
      625, 625*f*
    y sed, 599-600
    y trastornos del equilibrio
      hídrico, 27
  antimülleriana, 665*t*, 762
  autocrinas, 34
  calciotrópicas, 696
  clasificación de, 656
  como moléculas transmisoras
    de señales, 34
  concentradora de melanina, 693
  de crecimiento
    acciones de, 721, 721*f*
    como hormona de estrés, 720
    de la hipófisis, 655*t*
    deficiencia, 722
    introducción a, 718-723, 720*f*,
      721*f*, 722*f*, 723*f*
    secreción de, 720-721
    variante, 793
    y crecimiento, 721-723
    y enanismo, 722
    y homeostasis del fosfato, 635
    y obesidad, 720-721
  de estrés, 720
  de la adenohipófisis, 706
  diabetógenas, 721
  endocrinas pancreáticas,
    675-676, 676*f*
  en el sistema endocrino, 653, 655*t*
  en el tubo digestivo, 491, 491*t*
  en la homeostasis metabólica,
    675-680, 676*f*, 677*f*, 678*f*,
    679*f*, 680*f*
  esteroideas, 34, 40*f*, 658-660, 659*f*,
    659*t*, 660*f*
    esteroideas gonadales, 704
    suprarrenales, 704
  estimuladora de los folículos, 655*t*,
    658, 716, 719*f*, 761-762,
    784*f*
  estimuladora de los melanocitos,
    692, 692*f*
  estimuladora del tiroides, 655*t*,
    712*t*, 716, 735-736
  glucoproteicas hipofisarias 712*t*,
    716, 716*f*
  hiperglucemiantes, 720
  hipofisarias, y actividad cardíaca,
    382-383
  inhibidoras de la liberación, 711
  liberadora de corticotropina
    e hipotálamo, 655*t*
    secreción de, 716*f*
    y cortisol, 750
    y función inmunitaria, 229
    y parto, 792-793
  liberadora de gonadotropina
    concentraciones de, 719*f*
    e hipotálamo, 655*t*
    papel de, 717-718, 718*f*, 719*f*
    y células de Leydig, 765, 765*f*
    y ciclo menstrual, 776
  liberadoras, 654
    de hormona de crecimiento,
      655*t*, 719, 720*f*
    de procorticotropina, 712*t*, 714
    de tirotropina, 655*t*, 716-717
    hipotalámicas, 711
  lipolíticas, 721
  luteinizante, 655*t*, 658, 716, 719*f*
    y espermatogenia, 766
    y testículo, 765, 765*f*
  naturaleza química de, 656-661, 656*f*,
    657*f*, 659*f*, 659*t*, 660*f*, 661*f*
  paracrinas, 34
  paratiroidea
    e hipocalcemia, 704
    en las glándulas
      paratiroides, 655
    secreción de, 696-698, 698*f*
    y excreción de fosfato, 634
    y excreción del calcio, 631
    y formación del amoníaco, 644
    y hueso, 703
    y reabsorción del calcio, 629,
      630*f*, 632*t*
    y regulación del calcio, 696-698,
      697*f*, 698*f*
    y secreción de hidrógeno, 642
  peptídicas, 656-657, 657*f*
  proteicas, 656-657, 657*f*
  regulación de la reabsorción
    de cloruro sódico y agua, 589*t*
  respuestas celulares a, 662
  tiroidea(s)
    como ligando, 37*t*
    efectos de, 731-734, 731*f*, 734*f*
    mecanismo de acción, 734, 734*f*
    metabolismo de, 728-731, 729*t*
    producción de, 725-728,
      728*f*, 729*f*
    recambio, 730*t*
    resistencia a, 735
    secreción de, 727-728, 729*f*, 731*f*
    síntesis de, 726-727, 729*f*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Hormona(s) *(cont.)*
transporte de, 728-731, 729*t*
y hormona estimuladora del tiroides, 735-736
y hueso, 733
y regulación del rendimiento del miocardio, 382
y sistema cardiovascular, 731-732, 731*f*
y sistema nervioso, 732, 733
y sistema respiratorio, 732
transporte mediante la circulación, 661-662
trópicas, 654, 711
hipofisarias, 711
y regulación del rendimiento del miocardio, 381-383
HPL. *V.* Lactógeno placentario humano
HRC. *V.* Proteína transportadora de calcio rica en histidina
5HT. *V.* 5-Hidroxitriptamina
Hueso
como tampón acidobásico, 646
cortisol y, 749
fisiología de, 702-703, 703*f*
formación de, 702
fosfato en, 633
manejo del calcio en, 702
osteoporosis y, 628, 705
reabsorción de, 702
regulación del calcio por, 700-702, 702*t*
regulación del fosfato por, 700-702, 702*t*
y estrógenos, 783
y hormona paratiroidea, 703
y hormona tiroidea, 733
Humor acuoso, 124
Humor vítreo, 124, 124*f*
Husos de sueño, 207
Husos musculares, 159-161, 159*f*, 160*f*, 161*f*, 246

I

Ibuprofeno, 574
ICMS. *V.* Microestimulación intracortical
Ictericia, 550
Ictus, 23
IgA. *V.* Inmunoglobulina A
IgE. *V.* Inmunoglobulina E
IGF-1. *V.* Factor de crecimiento parecido a la insulina de tipo 1
IGFBP. *V.* Proteínas transportadoras del factor de crecimiento parecido a la insulina
Íleo, 513
Íleon, en el tubo digestivo, 487, 488*f*
IMC. *V.* Índice de masa corporal
Impactación, en las vías nasales, 479
Implantación, del embrión, 786-788, 789*f*
Implantación ectópica, 788
Inactivación por voltaje, y potencial de acción, 71-72
Incisura preoccipital, 202*f*
Índice de masa corporal, 691-693, 692*f*
Inervación
corporal, 110-111, 110*f*
cruzada, de los músculos esqueléticos, 250-252
cutánea, 107-110, 108*f*
de las yemas gustativas, 151, 152*f*
de los músculos oculares, 123
de los riñones, 566
del aparato respiratorio, 423-425, 423*f*, 424*f*
del aparato vestibular, 148
del colon, 535
del músculo esquelético, 250-252
facial, 111
neural intrínseca, 493
recíproca, 162
Infarto de miocardio, y presión arterial, 396
Infección urinaria, y nefropatía, 558
Infundíbulo, 706, 778, 778*f*
Ingesta alimentaria
como gasto de energía, 664
fase cefálica de la respuesta frente a, 496-501, 497*t*, 498*f*, 499*f*, 500*f*, 501*f*
fase esofágica de la respuesta frente a, 502, 502*f*
regulación de, 228
Ingesta de agua, 228-229, 229*f*, 598-599, 600-601
Inhalación de sílice, 483
Inhibición presináptica, 94, 94*f*
Inhibidor de la disociación Rho-GDP, 276, 278*f*
Inhibidores de COX2, 46
Inhibidores de ECA. *V.* Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 280, 575, 590, 619
Inhibidores de metaloproteinasas tisulares, 788
Inhibina, 665*t*, 717, 762
Inhibina A, 776
Inhibina B, 772
Inmunoglobulina A
deficiencia, 481
en los pulmones, 480-481, 482*f*
Inmunoglobulina E, en las enfermedades alérgicas, 481, 483, 484*f*
Inmunoglobulina estimuladora del tiroides, 736
Inmunosupresión, y cortisol, 749
1,4,5-Inositol trifosfato, 43, 43*f*
Inotropía positiva, 262, 321
Insensibilidad a la insulina, 721
Insomnio, 208
InsP3. *V.* 1,4,5-Inositol trifosfato
Inspiración, 469-471, 470*f*. *V. también* Respiración; Ventilación
Insuficiencia aórtica, 324
Insuficiencia cardíaca, 266, 324, 377, 396, 400, 412-413, 412*f*
congestiva
crónica, 377
retención de cloruro sódico en, 373
tonos cardíacos en, 324
y volumen de líquido extracelular, 609
Insuficiencia corticosuprarrenal, 382. *V. también* Enfermedad de Addison
Insuficiencia mitral, 324
Insuficiencia renal
crónica, 633
y fosfato, 633
y poliquistosis renal, 561
Insuficiencia respiratoria, 442
Insuficiencia suprarrenal, 711, 756
secundaria, 711
Insuficiencia ventricular aguda izquierda, 401
Ínsula, 201
Insulina
como ligando, 37*t*
e islotes de Langerhans, 655*t*
en la homeostasis metabólica, 675-677, 676*f*
estructura de, 677, 677*f*
fase precoz de la liberación de, 678
fase tardía de la liberación de, 678
resistencia, 791-792, 792*f*
secreción de, 677-678, 677*f*
síntesis de, 677-678, 677*f*
y actividad cardíaca, 382
y depósito de glucosa, 681-684, 682*f*, 683*f*
y regulación del potasio, 620, 621*t*
y síntesis de proteínas, 685
y utilización de la glucosa, 684, 685*f*
Intensidad, del estímulo, 80
Interacción actina-miosina, 241-242, 241*f*
Interacciones biauriculares, 145-146
Interacciones pulmón-pared torácica, 433-435, 436*f*, 437*f*
Interacciones sinápticas, retinianas, 131
Intercambiador sodio/calcio, 702
Intercambio de líquidos, entre los compartimentos de líquido intra y extracelular, 22-23, 22*f*
Intercambio transcapilar, 346-348, 347*f*
Intercostales externos, en la respiración, 425, 426*f*
Interneuronas retinianas, 123
Intersticio medular, 604*t*, 605-606
Intervalo de acoplamiento, 314
Intervalo PR, 310, 311*f*
Intervalo ST, 311, 311*f*
Intestinos. *V. también* Colon
delgado
captación de glucosa en, 16
patrones motores de, 530-531, 531*f*
regulación del calcio por, 700-702, 702*t*
regulación del fosfato por, 700-702, 702*t*
vaciamiento gástrico hacia, 516-521, 517*f*, 518*f*, 519*f*, 520*f*, 521*f*

http://booksmedicos.org

e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*
hormonas secretadas por, 655*t*
Intolerancia a la glucosa, 672
Intolerancia a la lactosa, 523
Introito vaginal, 778*f*
Iris, 123, 124*f*, 223*t*
Irrigación
de la glándula suprarrenal, 741*f*
de los islotes de Langerhans, 676
intestinal, 487-488
pulmonar, 421-423, 422*f*
renal, 558, 559*f*, 571-573, 571*f*, 572*f*, 573-576, 573*t*, 574*f*, 575*f*, 576*f*
Islotes de Langerhans
en la homeostasis metabólica, 675-676, 676*f*
flujo sanguíneo a, 676
hormonas secretadas por, 655*t*
Isoformas inactivadoras de 17β-HSD, 782
Isomaltasa, 522, 523*t*
Isosmótico, 16
Isotónico, 16
Isquemia cerebral, 390, 411
Isquemia miocárdica, 358
Istmo
de la circunvolución del cíngulo, 202*f*
de las glándulas gástricas, 504, 505*f*
de las trompas de Falopio, 778, 778*f*, 779

J

Jugo gástrico, 505-506
Juncionina, 239, 240*f*

K

K. *V.* Potasio

L

Laberinto vestibular, 147-148, 147*f*, 148*f*
Labios mayores, 778*f*, 783
Labios menores, 778*f*, 783
Lactancia, 793-794, 794*f*
Lactantes prematuros, pulmones de, 428
Lactasa, 522, 523*t*
Lactato
captación cardíaca de, 328
en la síntesis de glucosa, 674, 675*f*
Lactoferrina, 478
Lactógeno placentario humano, 718, 790-791, 790*f*
Lactosa, 522
Lactotropo, 723-724
Lagos venosos, 779, 780*f*
Lagunas, 779, 780*f*
Lámina cribiforme, 153, 154*f*, 417
Lámina espiral, 140*f*
Lámina porta, 488
Lámina propia, 489, 528
Lámina terminal, 202*f*
Laringe, estructuras de, 417-418, 418*f*
Laringofaringe, 418*f*
LCAT. *V.* Lecitina-colesterol aciltransferasa
LCR. *V.* Líquido cefalorraquídeo
LDL. *V.* Lipoproteínas de baja densidad
Lecho capilar pulmonar, 422, 422*f*
Lecitina-colesterol aciltransferasa, 673
Lemnisco lateral, 144
Lenguaje, y dominancia cerebral, 208-210
Lenguaje de barrido, 181
Leptina
función de, 691
síntesis, 691
y almacenamiento de energía, 691
y tejido adiposo, 655*t*, 690-694, 692*f*
Lesión axonal, 62*f*, 63
Leucotrienos
en la transmisión de señales celulares, 44
y resistencia de la vía aérea, 438
Levonorgestrel, 795
Ley de Dalton, 445
Ley de Fick de la difusión de los gases, 459, 460*f*
Ley de Frank-Starling del corazón, 263, 264*f*, 318
Ley de Graham, 459
Ley de Henry, 445
Ley de la conservación de la masa, 326
Ley de los gases de Boyle, 432, 445
Ley de Ohm, 25, 331-332
Ley de Poiseuille, 331, 331*f*
Ley de Starling. *V.* Ley de Frank-Starling del corazón
Ley de Van't Hoff, 15
LH. *V.* Hormona luteinizante
LIC. *V.* Líquido intracelular
Ligamento ancho, 769, 769*f*
ovárico, 769, 769*f*
Ligandos. *V. también* Hormona(s)
hormonas como, 662
Limbo, 124*f*
Limitación del flujo, 347
Limitado por la perfusión, 460-461, 461*f*
Línea M, 234, 236
Líneas Z, 233
Língula, 418, 419*f*
Lipasa gástrica, 511
Lipasa hepática, 672, 673
sensible a hormonas, 673
Lipasa sensible a hormonas, 673, 685, 688
Lipemia retiniana, 671
Lípidos
asimilación de, 526-528
captación de, 527-528
de la membrana, 5-7, 6*f*, 6*t*
definición de, 526
digestión de, 527
digestión gástrica de, 511
emulsificación de, 527
en la membrana plasmática, 5-7, 6*f*, 6*t*
solubilización de, 527
Lipodistrofia, 684
Lipólisis, 527
Lipoproteína lipasa, 670, 685
Lipoproteínas de alta densidad, 744*f*
y almacenamiento de energía, 670, 670*f*, 670*t*
y cortisol, 742-744
y transporte inverso de colesterol, 673, 674*f*
Lipoproteínas de baja densidad, 12, 670*t*, 671, 672-673, 742-744, 744*f*
Lipoproteínas de muy baja densidad, 670*t*, 672
Lipotoxicidad, 686
Líquido acinar, 518, 518*f*
Líquido cefalorraquídeo
bicarbonato en, 471*t*
circulación de, 61
constituyentes de, 62*t*
dióxido de carbono en, 471
formación de, 61
obstrucción del flujo, 63
pH de, 471*t*
presión de, 62
recambio de, 61
volumen de, 61
y plasma, 471
Líquido extracelular
bicarbonato en, 637
composición iónica de, 21*t*
control de volumen, 607-614, 608*t*, 610*t*, 612*f*
en los trastornos del equilibrio hídrico, 27
insuficiencia cardíaca congestiva y, 609
intercambio de líquido con el intracelular, 22-23, 22*f*
tampones para el trastorno acidobásico en, 646
y células epiteliales, 28-30, 29*f*
y equilibrio en fase estacionaria, 20-21
y sistema de tamponamiento del bicarbonato, 636, 637
Líquido intersticial, 21, 23
reabsorción de, en la hemorragia, 411
Líquido intracelular
calcio en, 628
composición iónica de, 21*t*
homeostasis, 23-28, 24*f*, 25*f*, 26*f*, 27*f*, 28*f*
intercambio de líquido con el extracelular, 22-23, 22*f*
tampones para los trastornos acidobásicos en, 646
Líquido periciliar, 426, 477-479, 478*f*
Lisina, y ácido clorhídrico, 637
Lisinopril, 590
Lisis celular, y regulación del potasio, 621*t*, 622
Liso, músculo
aparato contráctil, 271-273, 271*f*
catecolaminas y, 742
células en, 270*f*, 271, 272*f*
citoesqueleto de las células, 271*f*, 273
concentración de calcio en, 277-281, 279*f*, 280*f*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Liso, músculo *(cont.)*
contacto intercelular en, 269-271, 270*f*, 271*f*
control de la actividad, 273, 274*f*
desarrollo, 281, 282*f*
digestivo, 511-512, 512*f*
en la fase esofágica de la digestión, 502, 502*f*
estructura de las células, 268-273, 269*f*, 270*f*, 271*f*, 272*f*
fásico, 268
fásico frente a tónico, 276-277
filamentos de, 271-272, 272*f*
funciones secretoras de, 282, 282*f*
funciones sintéticas de, 282
hipertrofia, 281-282, 282*f*
inervación de, 273-274, 275*f*
introducción a, 268, 269*f*
membranas en, 270*f*, 271, 272*f*
metabolismo, 277
monounitario, 268
multiunitario, 268
propiedades biofísicas de, 283-285, 283*f*, 284*f*
regulación de la contracción, 274-277, 276*f*, 278*f*
relación fuerza-velocidad en, 283-285, 284*f*
relación longitud-tensión en, 283, 283*f*
tónico, 268
uniones en, 270, 270*f*
y aterosclerosis, 282
Lisosomas, 4, 4*f*
Lisozima, 478
Litiasis urinaria, 558
Lobulillos, testículos en, 758, 759*f*
Lóbulo frontal, del encéfalo, 58, 58*f*, 201, 202*f*
Lóbulo límbico, 201, 202*f*
Lóbulo occipital, cerebral, 58, 58*f*, 201-203, 202*f*
Lóbulo parietal, 202*f*
del encéfalo, 58, 58*f*, 59*f*, 201, 202*f*
Lóbulo temporal, del encéfalo, 58, 58*f*, 59*f*, 202*f*, 203, 214
Locomoción, control por el tronco del encéfalo de, 173-179
Locus caeruleus, 204
Longitud de la onda, de la luz, 123
LPL. *V.* Lipoproteína lipasa
Lusitropía positiva, 262
Luteinización, 774
Luteólisis, 776
Luz visible, 123
LXR. *V.* Receptor X hepático

M

Macrófagos alveolares, 482-483
Macronutrientes, 522
Mácula del sáculo, 148, 149*f*
Mácula del utrículo, 148, 149*f*
Mácula densa, 560, 562*f*, 566, 572, 572*f*, 611
Mácula lútea, 127
Maduración, y hormona tiroidea, 732-733
Magnesio, en orina, 579*t*
MALT. *V.* Tejido linfoide asociado a la mucosa
Mamogenia, 793-794, 794*f*
Maniobra de Müller, 404
Maniobra de Valsalva, 405
MAO. *V.* Monoamino oxidasa
Mapa retinotópico, 80
Mapa somatotópico, 80
Mapa tonotópico, 80, 145, 334*f*
Maquinaria contráctil del miocardio, 320-321, 320*f*
Marcapasos ectópico, 305
Marcha jacksoniana, 209
Marea roja, 71
Martillo, 139, 140*f*
Masculinización en mujeres, 751
Masticación, funciones de, 497*t*
Masticación, y respiración, 418
Matriz mesangial, 563*f*, 564-565
MC2R. *V.* Receptor de melanocortina 2
MCH. *V.* Hormona concentradora de melanina
M-CSF. *V.* Factor estimulador de las colonias de monocitos
MDR3. *V.* Proteína de resistencia a múltiples fármacos 3
Mecanismo de contracción, del músculo cardíaco, 260
Mecanismo de Frank-Starling, 376-378, 377*f*
Mecanismo de muestreo anal, 539
Mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular, 562*f*, 565-566, 571-572, 571*f*, 573, 611
Mecanismo miogénico, 571, 573
Mecanismos iónicos de la secreción salival, 499-500, 500*f*
Mecanorreceptor, 78, 78*f*
pulmonar, 468, 473, 473*t*
Medida mediante auscultación de la presión arterial, 341*f*, 342
Medios dióptricos, 123
Médula, 60*t*
espinal
asta ventral de, 168, 169*f*, 237
funciones de, 60*t*
organización, 157-158
sustancia gris de, 117
vías motoras descendentes en, 168-173, 170*f*
renal, 558, 559*f*
suprarrenal, 219*f*, 738-742, 740*f*, 741*f*, 742*f*, 743*f*
MEF2. *V.* Factor potenciador de los miocitos 2
Megalina, 584
Melatonina, y glándula pineal, 655, 655*t*
Membrana basal, 257*f*, 562*f*, 563-564, 563*f*, 564*f*, 565
glomerular, 562*f*, 563-564, 563*f*, 564*f*, 565
aparato yuxtaglomerular y, 566
Membrana basilar, 139, 140*f*, 141, 143
Membrana basolateral, 30
Membrana de Reissner, 140*f*, 141
Membrana limitante externa, 125*f*, 126
Membrana limitante interna, 125*f*, 126
Membrana otolítica, 148
Membrana pial, 471
Membrana plasmática, 3, 5-7, 6*f*, 6*t*
Membrana tectoria, 140*f*, 141
Membrana timpánica, 139, 140*f*
Membranas aracnoideas, 471
Membranas tubulovesiculares, 506, 507*f*
Memoria, 213-214, 213*f*
a corto plazo, 213-214
a largo plazo, 213-214
Meningioma, 57
del surco olfatorio, 155
Menopausia
edad de aparición, 771
introducción a, 794-796
Mensajeros intracelulares, 662
Meromiosina, 256
Mesangio, 563*f*, 564-565
Mesencéfalo, 58, 59*f*, 60*t*
Metabólica, acidosis
e hiato aniónico en orina, 644
en la diabetes, 646
introducción a, 647
y ejercicio, 474, 474*f*
y equilibrio de fosfato, 635
y excreción de calcio, 632
y excreción de potasio, 627, 627*f*
y reabsorción de calcio, 630, 632*t*
Metabólica, alcalosis
definición de, 637
introducción a, 647-648
reabsorción de calcio y, 632*t*
y pérdida del contenido gástrico, 647
y secreción de hidrógeno, 641
Metabolismo
almacenamiento de energía y, 668-674, 668*f*, 669*f*, 670*f*, 670*t*, 671*f*, 674*f*
basal, 664, 732
de la aldosterona, 755
de la glucosa, y producción de dióxido de carbono, 464-465
de las catecolaminas, 742, 743*f*
de las hormonas tiroideas, 728-731, 729*t*
de los andrógenos, 765
de los hidratos de carbono en la diabetes mellitus, 637
de primer paso, 542-543
del cortisol, 744-747
e hipoxia, 637
ejercicio y, 664, 688-690, 689*f*
en el hígado, 542
en la enfermedad de Graves, 290
en reposo, 664
fase absortiva de, 664
fase de ayuno de, 664, 688
fase digestiva de, 664
fase interdigestiva de, 664, 688
fase postabsortiva de, 664

http://booksmedicos.org

glucógeno en, 668, 668*f*
hepático, 688, 689*f*
homeostasis de
hormonas en, 675-680, 676*f*, 677*f*, 678*f*, 679*f*, 680*f*
resultado de, 680-685, 681*f*, 682*f*, 683*f*, 685*f*
introducción a, 665*f*
leptina y, 691
músculo cardíaco, 264
músculo liso, 277
pulmones y, 479
transición de la fase de ayuno a a alimentada, 681-685, 682*f*, 683*f*
triglicéridos en, 668, 669*f*, 670*f*, 670*t*
y circulación coronaria, 356-357, 357*f*
y diabetes mellitus, 685
y flujo sanguíneo del músculo esquelético, 361, 361*f*
y glándulas salivales, 498-499
y hormona tiroidea, 732
y transporte axonal, 55, 55*f*
Metacronismo, 479
Metaloproteinasas, inhibidores tisulares de, 788
Metanefrina, 742
Metarteriolas, 344
Metionina, 637
Miastenia grave, 95, 427
Microcirculación
definición de, 344
introducción a, 343-352
pulmonar, 451
Microestimulación intracortical, 175
Microflora colónica, 538-539, 539*t*
Microglía, 56
Microneurografía, 107
Microtúbulos, 5
Microvellosidades, 29, 29*f*
Mielina
de los axones, 56, 57*f*
trastornos que afectan, 76
y potencial de acción, 74-76, 74*f*, 76*f*, 80-81
y trastornos del equilibrio hídrico, 27
Mieloarquitectónica, 182
Miembro fantasma, dolor del, 119-120
Mifepristona, 795
Mineralcorticoides, 37*t*, 658, 659*t*
Miocardiopatía hipertrófica familiar, 258
Miofibrillas, 233-237, 235*f*
Mioglobina, 244
Miometrio
en la anatomía uterina, 779, 780*f*
hipertrofia de, 281-282
regulación hormonal de, 782
Miopía, 125
Miosina, 234, 235-236, 237*f*, 241-242, 241*f*
Miosina fosfatasa, 273, 276-277
MIT. *V.* Monoyodotirosina
Mitocondrias, 3
en el músculo cardíaco, 318
transporte axonal de, 54
Mixedema, 734
MLCK. *V.* Cinasa de la cadena ligera de miosina
Moco
células que regulan la producción de, 427, 477-478
cervical, 782-783
en los pulmones, 426
gástrico, 511, 511*f*
secreción gástrica de, 507-508, 508*f*
Modalidad sensitiva, 79
Modelo de sistema con dos bombas, 401-402, 401*f*, 402*f*
Modelo del mosaico fluido, 5
Modiolo, 141
Moduladores de la conducta alimentaria, 692-693, 692*f*, 692*t*
Moduladores selectivos del receptor de estrógenos, 781*f*, 782
Molécula receptora, 78
Moléculas transmisoras de señales, 34-37, 35*f*
Monoamino oxidasa, 742, 743*f*
Monóxido de carbono
como neurotransmisor, 100
y carboxihemoglobina, 463*f*
y difusión de los gases, 459-461, 460*f*, 461*f*
y hemoglobina, 460, 461
Monoyodotirosina, 727, 728, 729*f*
Monte de Venus, 778*f*, 783
Mórula, 786, 789*f*
Motilidad
colónica, 534-536, 534*f*, 535*f*
digestiva, 511-513, 512*f*
en el intestino delgado, 530-531, 531*f*
gástrica, 513-514, 513*t*, 514*f*
Motilina, secreción de, por los intestinos, 655*t*
Motoneuronas
α, 237
somáticas, 157-158
superiores, enfermedad de, 172
MP. *V.* Miosina fosfatasa
MSH. *V.* Hormona estimuladora de los melanocitos
Mucina, 497
gástrica, 507-508, 508*f*
Mucosa
en el tubo digestivo, 488-489, 489*f*
gástrica, 504, 505*f*
olfatoria, 153, 154*f*
Muerte cerebral, 209
Muerte en la cuna. *V.* Síndrome de muerte súbita del lactante
Mujeres, masculinización de, 751
Multiplicación contracorriente, 603-604, 603*f*
MuRF2. *V.* Ubicuitina ligasa
Muscular de la mucosa, 488
Muscular externa, 489
Muscular propia, 489
Músculo(s)
atrofia de, 249
bronquial, 223*t*
cardíaco
acoplamiento excitación-contracción en, 259-260, 259*f*, 318-320, 319*f*
calcio y, 259-260, 259*f*, 261*f*, 262*f*, 263*f*, 318-320, 319*f*
capilares en, 318
como sincitio, 318
concentraciones iónicas en, 293*t*
control de la actividad, 259-261, 259*f*, 261*f*
estiramiento en, 258, 258*f*, 263-264, 264*f*, 265*f*
frente a esquelético, 260
fuerza de contracción en, 260*f*, 261-264, 261*f*, 263*f*, 264*f*, 265*f*
hipertrofia, 264-266
mecanismo de contracción en, 260
metabolismo, 264
mitocondrias en, 318
organización celular, 256-259, 257*f*, 258*f*
poscarga y, 320, 320*f*, 376-377
precarga y, 320, 320*f*, 376-377
relajación de, 259*f*, 260-261
ciliar, 223*t*
colónico, 534-536, 534*f*, 535*f*
cortisol y, 749
de contracción lenta, 243-244, 243*f*, 244*t*
de contracción rápida, 243-244, 243*f*, 244*t*
de la respiración, 425-426, 426*f*
detrusor, 226
eficiencia energética de, 243
en el tubo digestivo, 489
escalenos, en la respiración, 425, 426*f*
esquelético
acoplamiento excitación-contracción en, 237-241, 239*f*, 240*f*
adenosina trifosfato en, 246
barorreceptores en, 361, 361*f*
circulación en, 360-361, 361*f*
control de, 237-243, 238*f*, 239*f*, 240*f*, 241*f*, 242*f*, 243*f*
crecimiento de, 248-250, 249*f*
desarrollo de, 248-250, 249*f*
dolor en, 252
e hidratos de carbono, 247
fatiga de, 248
frente a cardíaco, 260
inervación de, 250-252
modulación de la fuerza en, 244-246, 245*f*, 246*f*
organización de, 233-237, 234*f*, 235*f*, 236*f*, 237*f*
propiedades biofísicas de, 252-254, 253*f*
punto de inserción de, 233
punto de origen de, 233
regulación del flujo sanguíneo a, 390
relación fuerza-velocidad en, 254, 253*f*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Músculo(s) *(cont.)*
relación longitud-tensión en, 252-253, 253*f*
tipos de, 243-244, 243*f*, 244*t*
tono, 246
utilización de la glucosa por, 684, 685*f*
y ácidos grasos, 247
y creatina fosfato, 247
y deuda de oxígeno, 247-248, 247*f*
y ejercicio, 252, 252*t*
y hormona tiroidea, 732
estriado, 233
extensores, 233, 234*f*
extraoculares, 195
flexores, 233, 234*f*
intercostales, 426*f*
en la respiración, 425, 426*f*
internos, en la respiración, 425
receptores somáticos en, 473
liso
aparato contráctil, 271-273, 271*f*
catecolaminas en, 742
células en, 270*f*, 271, 272*f*
citoesqueleto celular, 271*f*, 273
concentración de calcio en, 277-281, 279*f*, 280*f*
contacto intercelular en, 269-271, 270*f*, 271*f*
control de la actividad, 273, 274*f*
de una unidad, 268
desarrollo, 281, 282*f*
digestivo, 511-512, 512*f*
estructura de las células, 268-273, 269*f*, 270*f*, 271*f*, 272*f*
fasico, 268
fásico frente a tónico, 276-277
filamentos de, 271-272, 272*f*
funciones de síntesis de, 282
funciones secretoras de, 282, 282*f*
hipertrofia, 281-282, 282*f*
inervación de, 273-274, 275*f*
introducción a, 268, 269*f*
membranas en, 270*f*, 271, 272*f*
metabolismo, 277
multiunidad, 268
propiedades biofísicas de, 283-285, 283*f*, 284*f*
regulación de la contracción, 274-277, 276*f*, 278*f*
relación fuerza-velocidad en, 283-285, 284*f*
relación longitud-tensión en, 283, 283*f*
tónico, 268
uniones en, 270, 270*f*
y aterosclerosis, 282
oblicuos, en la respiración, 425, 426*f*
oblicuos externos, en la respiración, 425
oblicuos internos, en la respiración, 425
oculares, 123
papilares, 323*f*
puborrectal, 539, 541
tipos de, 233
vasculatura de, en el ejercicio, 406
y hormona del crecimiento, 721*f*
y testosterona, 249-250

N

N_2. *V.* Nitrógeno
Na^+. *V.* Sodio
Na^+,K^+-ATPasa. *V.* ATPasa sodio-potasio
N-Acetiltransferasa, 655
NaCl. *V.* Cloruro sódico
Narcolepsia, 208
Narinas, 417
Nariz
interior de, 417
volumen de, 417
Nasofaringe, 418*f*
Natriuresis, 608
NCX. *V.* Intercambiador sodio/calcio
Nebulina, 235
Nefrina, 564, 564*f*, 565*f*
Nefrolitiasis, 558, 705
ligada a X, 580*t*
Nefrona, 559*f*. *V. también* Riñones
dilución y concentración de la orina y, 602*f*
manejo del sodio en, 614
reabsorción de bicarbonato a lo largo de, 638-640, 639*f*, 640*f*
reabsorción en el túbulo proximal, 578-585, 581*f*, 582*f*, 582*t*, 583*f*, 583*t*, 584*t*, 585*f*, 586*f*
superficial, 559*f*, 561
transporte de calcio a lo largo de, 630-631, 630*f*, 631*f*
transporte de cloruro sódico a lo largo de, 582*t*
transporte de fosfato a lo largo de, 633-634, 634*f*
ultraestructura de, 558-561, 559*f*, 560*f*, 561*f*
yuxtamedular, 559*f*, 561
Nefropatía, 558, 580*t*, 623
terminal, 558, 565
Negligencia cortical, 212
Neocórtex, 203, 204*f*
NEPH-1, 564, 564*f*, 565*f*
NEPH-2, 565*f*
Nervio(s)
auditivo, 140*f*
cuerda del tímpano, 152*f*
dorsal, 768*f*
dorsal, del pene, 768*f*
esplácnicos, 219*f*, 220
facial, 140*f*, 151, 152*f*, 219*f*
frénico
en la inervación pulmonar, 423*f*
y respiración, 468
glosofaríngeo, 219*f*
y barorreceptores arteriales, 387, 387*f*
y secreción salival, 499
y yemas gustativas, 151, 152*f*
hipogástrico, 227*f*
intercostales, y respiración, 425
motores, 237
pélvicos, en el tubo digestivo, 492
pudendos, 535, 767
vago
como vía parasimpática, 219*f*
e inervación pulmonar, 423-425, 423*f*, 424*f*
en el tubo digestivo, 492-493
y barorreceptores arteriales, 387, 387*f*
y circulación coronaria, 356
y frecuencia cardíaca, 370
y resistencia de la vía aérea, 438
y secreción gástrica, 508
y yemas gustativas, 151, 152*f*
vestibular, 140*f*
vestibulococlear, 143-144, 145*f*
Neumoconiosis, 479
Neumonía
y gases arteriales, 455
y respiración, 418
Neumopatías restrictivas, 431, 444*t*
Neumotórax, 435
Neuralgia del trigémino, 117
Neurinoma del acústico, 57, 144, 146*f*
Neuroblastoma, 57
Neurocirugía, y edema, 23
Neurofisina I, 706, 709*f*
Neurofisina II, 706, 709*f*
Neuroglía, 53, 55-57, 56*f*, 57*f*
Neurohipófisis, 706-709
Neuronas, 53-54, 54*f*
aferentes medulares, 493
de la vía espinorreticular, 119
motoras somáticas, 157-158
neuroendocrinas hipotalámicas, 654
posganglionares parasimpáticas, 223*t*, 224-225
simpáticas preganglionares, 739
Neuropatía, y trastornos metabólicos, 693
Neuropéptido Y, 692, 692*f*
Neuropéptidos, 98-100, 99*t*
Neurotransmisores, 84*f*. *V. también* Sinapsis químicas neurotransmisores específicos
aminoácidos como, 96
como moléculas transmisoras de señales , 34, 37*t*
en los ganglios autónomos, 222
entre las neuronas posganglionares y los efectores autónomos, 222-224, 223*t*-224*t*
gaseosos, 100, 103
molécula pequeña, 95-98, 97*f*
naturaleza cuántica de, 86
no peptídicos frente a peptídicos, 86*t*
péptidos, 98-100, 99*t*
purinas como, 98
receptores para, 100-102, 101*f*
vesículas, 86-88
y entrada de calcio, 85-86, 87*f*

http://booksmedicos.org

NFAT. *V.* Factor nuclear de los linfocitos T activados
NGF. *V.* Factor de crecimiento nervioso
NGL. *V.* Núcleo geniculado lateral
$NH4^{\beta}$. *V.* Amoníaco
Nicotinamida adenina dinucleótido, en la síntesis de adenosina trifosfato, 667, 667*f*, 671-672, 671*f*
Nicotinamida adenina dinucleótido oxidasa, 727
Niemann-Pick C1-like 1, 528
Nistagmo, 149, 193-194, 194*f*
Nitrógeno
en el aire, 445
prueba del nitrógeno en una sola respiración, 448, 449*f*
Nitroprusiato, 346
Nivel de presión del sonido, 138-139
NO. *V.* Óxido nítrico
Nociceptor, 80, 114-117, 115*f*, 116*f*, 116*t*, 221
Nódulo auriculoventricular, 223*t*, 259, 292
Nódulo sinoauricular, 223*t*, 259, 292, 303-305, 303*f*, 304*f*
Nódulos de Ranvier, 56, 57*f*, 74, 75*f*, 76
Nódulos tiroideos, 730
Noradrenalina
como amina biogénica, 96
como catecolaminas, 657, 659*f*
conversión a adrenalina, 739, 742*f*
e inervación pulmonar, 424
en el ejercicio, 408
en la homeostasis metabólica, 680, 681*f*
feocromocitoma y, 744
fibra adrenérgica y, 566
y actividad cardíaca, 262, 303, 371-372
y actividad del músculo liso, 275*t*
y anastomosis arteriovenosas, 359
y filtrado glomerular, 573
y flujo sanguíneo, 387
y glándula suprarrenal, 655*t*
y glándulas salivales, 500
Normovolemia, y presión arterial, 396
NPY. *V.* Neuropéptido Y
NTS. *V.* Núcleo del tracto solitario
Núcleo ambiguo, 221
Núcleo basal de Meynert, 204
Núcleo caudado, 59*f*, 188, 189*f*
Núcleo celular, 3, 4*f*
Núcleo cuneiforme, 106*f*
externo, 106*f*
Núcleo de Edinger-Westphal, 138, 221
Núcleo de Meynert, 204
Núcleo de Onuf, 226
Núcleo del rafe dorsal, 204
Núcleo del tracto solitario, 151, 387, 387*f*, 469, 470, 493
Núcleo del trigémino, 59*f*, 111, 117
Núcleo dorsal, 106*f*
Núcleo geniculado, 144
lateral, 123, 134, 135
medial, 144
Núcleo grácil, 106*f*
Núcleo lentiforme, 188
Núcleo motor, 157
Núcleo oculomotor, 59*f*
Núcleo paraambiguo, 469, 470
Núcleo reticular gigantocelular, 170*f*
Núcleo reticular pontino caudal, 170*f*
Núcleo reticular pontino oral, 170*f*
Núcleo retroambiguo, 469, 470
caudal, 469, 470
Núcleo retrofacial rostral, 469
Núcleo rojo, 59*f*
Núcleo subtalámico, 188
Núcleo supraquiasmático, 138, 208, 655
Núcleo ventral anterior, 188
Núcleo ventral lateral, 188
Núcleo ventral posterior lateral (VPL) del tálamo, 112, 112*f*, 113
Núcleo ventroposterior medial del tálamo, 152
Núcleo vestibular lateral, 170*f*
Núcleo Z, 113
Núcleos cerebelosos, 187-188, 187*f*
Núcleos de la protuberancia, 59*f*
Núcleos olivares, 144
superiores, 144
Núcleos ópticos accesorios, 196
Núcleos reticulares, 170*f*
Núcleos vestibulares, 151
Número de Reynolds, 334, 437

O

O_2. *V.* Oxígeno
Obesidad
androide, 691
e índice de masa corporal, 691-693, 692*f*
ginoide, 691
inducida por la dieta, 672
ocasionada por la dieta, 672
tratamiento quirúrgico de, 517
y secreción de hormona del crecimiento, 720-721
Ocludinas, 29
Oclusión, 167
de la arteria coronaria, 400
Oftalmoscopio, 128
Oído, 9-142, 140*f*
externo, 139, 140*f*
interno, 140*f*, 141
medio, 139, 140*f*
Ojos
circuito neural en el movimiento de, 195-198, 195*f*, 197*f*
e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*, 225-226
en el nistagmo, 193-194, 194*f*
en la enfermedad de Graves, 736
estructura de, 123-125, 124*f*
movimiento de, 192-198
músculos de, 123
seguimiento suave por, 193, 197-198, 198*f*
vergencia de, 193-194, 198
Olfato, 153-155, 153*f*, 154*f*
Oligodendroglía, 56, 57*f*, 74, 75*f*
Oligodendroma, 57
Olor, 154
Onda A, 325
Onda C, 325
Onda P, 310, 311*f*
Onda T, 311, 311*f*, 317, 317*f*
Onda V, 325
Ondas beta, 207, 208*f*
Ondas de Mayer, 385
Ondas de Traube-Hering, 385
Opacidades corneales, 674
Opioides, 99
Orden central, 405
Orejuela, 323*f*, 353*f*
Organización cerebelosa, 181-182
Organización del campo receptor, 131-132, 131*f*
Órgano de Corti, 140*f*, 141, 143
Órgano tendinoso de Golgi, 162, 162*f*, 246
Órganos otolíticos, 147-148, 147*f*, 149-151, 149*f*, 150*f*
Orificio cervical, 782
externo, 782
interno, 782
Orina
composición de, 579*t*
concentración, 594-607, 595*t*, 596*f*, 597*f*, 599*f*, 602*f*, 603*f*, 604*t*
densidad específica de, 18
dilución, 594-607, 595*t*, 596*f*, 597*f*, 599*f*, 602*f*, 603*f*, 604*t*
excreción de calcio en, 631-632
excreción de fosfato en, 634-635
Orofaringe, 418*f*
Osmol eficaz, 17
Osmol ineficaz, 17
Osmolalidad. *V. también* Difusión
frente a osmolaridad, 16
medida de, 22
plasmática, y regulación del potasio, 621-622, 621*t*
urinaria
riñones y, 557, 594-607, 595*t*, 596*f*, 597*f*, 599*f*, 602*f*, 603*f*, 604*t*
sed y, 599-600
y regulación del potasio, 621*t*
y secreción de hormona antidiurética, 596, 597*f*
Osmolaridad, frente a osmolalidad, 16
Osmosis, definición de, 15
Osteítis fibrosa quística, 633
Osteoblastos, 702
Osteocitos, 703
Osteoclastos, 702
Osteoide, 702
Osteomalacia, 703
Osteona, 703
Osteoporosis, 628, 705
Osteoprotegerina, 702, 703*f*
Ostium, del seno, 417, 418*f*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Ovario(s)
hormonas secretadas por, 655*t*
introducción a, 769, 769*f*
y andrógenos, 751
Oviducto, 778-779, 778*f*
Ovocitos primarios, 770
Ovogonias, 771
Oxaloacetato, 674, 675*f*
Oxidación de los ácidos grasos, 542
Óxido nítrico
como molécula transmisora de señales , 34
como vasodilatador, 334
e hipertensión, 575
en la diabetes mellitus, 575
y circulación cardíaca, 356-357, 357*f*
y dilatación vascular, 345-346, 346*f*
y filtrado glomerular, 573*t*, 574
y flujo sanguíneo renal, 574
y hemoglobina, 461, 463
y oclusión de la arteria coronaria, 358
y retroalimentación tubuloglomerular, 572
Óxido nitroso, como neurotransmisor, 100
Oxigenador con bomba, 393
Oxígeno
100%, y gases en sangre, 458
alteraciones de la difusión, 457
consumo en el corazón, 327
consumo en el ejercicio, 406-407, 406*f*, 409
consumo en el tubo digestivo, 363
consumo hepático, 365
diferencia alveolar-arterial, 454-455, 455*t*
difusión de gases y, 459-461, 460*f*, 461*f*
en el aire, 445
en el principio de Fick, 326
hemoglobina y transporte de, 461
limitación de la difusión, 461
limitación del aporte, 409
reparto, 463-464, 464*t*
transporte, 461-464, 462*f*, 463*f*, 464*f*, 465*t*
y curva de disociación de la oxihemoglobina, 461-463, 462*f*, 463*f*
y limitación de la perfusión, 460-461
y metabolismo coronario, 356, 357*f*
y rendimiento del miocardio, 383
y vasodilatación, 384
Oxitocina, 655*t*
síntesis de, 706, 709
y lactancia, 794, 795*f*
y parto, 793

P

P_A. *V.* Presión alveolar
$P_{A_{CO_2}}$ alveolar, 446-447
Paladar blando, 418*f*
en la deglución, 501
Paleocórtex, 203, 205
Palmitoil-CoA desaturasa, 683
Páncreas
e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*
endocrino, hormonas secretadas por, 655*t*
Pancreatitis, 518, 671
Papilas caliciformes, 151, 152*f*
Papilas foliáceas, 151, 152*f*
Papilas fungiformes, 151, 152*f*
Papiledema, 128
Paracelina-1, 631
Parada cardíaca, y presión arterial, 394-396, 395*f*, 396*f*
Parada meiótica, 772, 772*f*
Parálisis hiperpotasémica primaria, 73
Parasístole, 314
Parásito *Trypanosoma cruzi,* 225
Parénquima hepático, 544
Parte compacta, 59*f*, 188, 189*f*, 191
Parte distal, 706, 708*f*
Parte nerviosa, 706, 708*f*
Parte reticulada, 59*f*, 188, 189*f*
Partículas de lipoproteínas, 668, 669*f*
de densidad intermedia, 671*f*, 672
Parto, 792-793
Patrones moleculares asociados a patógenos, 483
PDGF. *V.* Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PDP. *V.* Posdespolarización precoz
PDT. *V.* Posdespolarización tardía
Pedicelos del podocito, 562*f*, 563*f*, 564*f*
Pedículo cerebral, 59*f*
Pedículos cerebelosos, 106*f*
PEFR. *V.* Velocidad de flujo espiratorio máximo
Pelvis renal, 558, 559*f*
Pendrinsa, 727
Pene
erección de, 767
estado flácido de, 767, 768*f*
PEP carboxicinasa, 674, 675*f*, 683
Pepsina, 524
Pepsinógeno, 506
Peptidasa señal, 656
Péptidos
captación de, 526, 526*f*
como ligandos, 37*t*
como neurotransmisores, 98-100, 99*t*
de conexión, 677
derivados de proglucagón, 491*t*
encefálico-intestinales, 493
gluco-insulinotrópico, 491*t*
insulinotrópico dependiente de glucosa, 655*t*
liberador de gastrina, 520-521
monitor, 520
opioides, 99
parecido al glucagón 1, 491*t*, 492, 516, 655*t*
parecido al glucagón 2, 491*t*, 516, 655*t*
relacionado con agouti, 692, 692*f*
relacionado con la hormona paratiroidea, 630
señal, 656
transportador 1, 526, 526*f*
YY, 491, 491*t*, 516, 533
Péptidos natriuréticos
auricular, 573*t*, 575
como ligando, 37*t*
e insuficiencia cardíaca congestiva, 373
liberación de, 655*t*
y comunicación celular, 46, 47*f*
y control de volumen, 609, 610*t*, 613-614
y frecuencia cardíaca, 373
y reabsorción de agua y cloruro sódico, 589*t*, 590
y secreción de hormona antidiurética, 595
encefálico, 573*t*, 585
y control de volumen, 609, 610*t*, 613-614
y reabsorción de agua y cloruro sódico, 589*t*, 590
y filtrado glomerular, 573*t*, 575
y flujo sanguíneo renal, 573*t*, 575
y sensado de volumen, 610*t*, 613-614
Percepción de profundidad, 137
Pérdida de agua, insensible, 594, 595*t*
Pérdida de conducción, 146
Pérdida fecal de agua, 594
Pérdida neurosensitiva, 146
Pérdidas insensibles de agua, 594, 595*t*
Perfusión, 449-452, 450*f*, 451*f*, 452*f*, 454-455, 455*f*, 455*t*, 456-457, 457*f*. *V. también* Respiración; Ventilación alveolar, 455-456, 456*f*
Pericardio, 322, 323*f*
Perilinfa, 141
Perimisio, 233
Período crítico, del desarrollo neural, 214
Período periovulatorio, 774-775, 774*f*
Período refractario absoluto, 72-73, 73*f*
Período refractario eficaz, 294
Período refractario relativo, 73, 294
Período refractario, y potencial de acción, 72-73, 73*f*, 294
Perisálpinx, 778
Peristaltismo
digestivo, 513
en el intestino delgado, 530, 531*f*
primario, 502, 503*f*
secundario, 502
Peroxidasa tiroidea, 727, 735
Peroxisomas, 4
Persecución suave, con los ojos, 193, 197-198, 198*f*
PFGA. *V.* Productos finales de la glucación avanzada
PFIC II. *V.* Colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo II
PFK-1. *V.* Fosfofructocinasa-1
PG. *V.* Fosfatidilglicerol
pH. *V. también* Equilibrio acidobásico
de la orina, 579*t*
de la sangre, 62*t*
de los lisosomas, 4

http://booksmedicos.org

del líquido cefalorraquídeo, 62*t*, 471*t*
evaluación, en los trastornos acido-básicos, 649
regulación de, por los riñones, 557, 560
y curva de disociación de la oxihemoglobina, 462-463, 462*f*
y respiración, 465-466
y sistema de tamponamiento del bicarbonato, 636
P_i. *V.* Fosfato
PI3K. *V.* Fosfatidilinositol-3-cinasa
Piamadre, 56, 56*f*
Piel
e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*
flujo sanguíneo a, 358-360, 359*f*
flujo sanguíneo y, 390
hormona tiroidea y, 733
inervación de, 107-110, 108*f*
Pigmeos, 722
africano, 722
Píloro, 514, 514*f*
Pinocitosis, 10, 350*f*, 352
PIP2. *V.* Fosfatidilinositol 4,5-bifosfato
Pirámide renal, 558, 559*f*
Pirógeno, 228
Piruvato, captación cardíaca de, 328
Piruvato carboxilasa, 674, 675*f*
Piruvato cinasa, 683
Pituicitos, 706
PKA. *V.* Proteína cinasa A
P_L. *V.* Presión transpulmonar
Placas terminales, 157, 237
Placenta ácreta, 788
Plano temporal, 209
Plasma, y líquido cefalorraquídeo, 471
Plasticidad neural, 214-216, 216*f*
Pletismografía corporal, 432
Pleura
parietal, 418, 419*f*
visceral, 418, 419*f*
Plexo celíaco, 566
Plexo coroideo, 61, 61*f*, 471
Plexo de Auerbach, 489
Plexo de Meissner, 489
Plexo mientérico, 489, 493
Plexo pulmonar, 423*f*
Plexo submucoso, 489, 493
PMCA. *V.* ATPasa de calcio de la membrana plasmática
PNMT. *V.* Feniletanolamina-*N*-metiltransferasa
Podocina, 564, 564*f*, 565*f*
Podocito, 561, 562*f*, 563*f*, 564, 564*f*
Polidipsia, 598
Polioles, 693
Polipéptido intestinal vasoactivo
e inervación pulmonar, 424
y glándulas salivales, 498-499
Polipéptido pancreático, 676
Poliproteínas, 658
Poliquistina 1, 560
Poliquistina 2, 560
Poliquistosis renal, 558, 561
Polispermia, 785
Poliuria, 598
Polo embrionario, 787, 789*f*
Polo frontal, 202*f*
Polo occipital, 202*f*
Polo temporal, 202*f*
POMC. *V.* Proopiomelanocortina
Poros de Kohn, 428
Poscarga, en la contracción del músculo cardíaco, 320, 320*f*, 376-377
Posdespolarización, 309-310, 309*f*, 310*f*
precoz, 309, 309*f*
tardía, 309-310, 309*f*, 310*f*
Poshiperpolarización, 67, 69, 76
Postura, control por el tronco del encéfalo de, 173-179
Potasio
aldosterona y excreción de, 7*f*, 624-625
aldosterona y regulación de, 620, 621*t*
alteraciones del plasmático, 620-622, 621*t*
aumentado, 73, 619
concentración en las células musculares cardíacas, 293*t*
ejercicio y regulación de, 622
en el jugo gástrico, 506
en el líquido cefalorraquídeo, 62*t*
en el potencial de acción, 67-69, 69*f*
en la arteriopatía coronaria, 293
en la parálisis hiperpotasémica primaria, 73
en la saliva, 497
en la sangre, 62*t*
en las funciones celulares, 619
excreción, 624-625, 624*t*, 625*f*, 626-627, 626*f*
glucocorticoides y excreción de, 627
hipoxia y, en el encéfalo, 56
homeostasis, 619, 620*f*
hormona antidiurética y secreción de, 625, 625*f*
insulina en la regulación de, 620, 621*t*
lisis celular y regulación de, 621*t*, 622
osmolalidad y regulación de, 621-622, 621*t*
reabsorción, 623
reducido, 619
regulación de la concentración en plasma, 620, 621*f*, 621*t*
riñones y, 557, 560, 621*f*, 622-623, 622*f*
secreción, 623-625, 624*t*, 625*f*
unidades de medida para, 17*t*
y acidosis metabólica, 627, 627*f*
y actividad cardíaca, 304-305, 304*f*, 318
y adrenalina, 620, 621*t*
y arritmias cardíacas, 619
y canal ROMK, 626, 628
y circulación cardíaca, 356-357, 357*f*
y corazón, 25
y equilibrio acidobásico, 621, 621*t*, 626
y flujo sanguíneo cerebral, 363
y génesis de amoniaco, 644
y secreción de hidrógeno, 642
y vasodilatación, 384
Potenciación a largo plazo, 94-95, 213
Potenciación postetánica, 93, 93*f*
Potencial de acción, 65-81
base iónica de, 67-69, 69*f*
canales iónicos de potasio en, 69-71, 70*f*, 72*f*
canales iónicos de sodio en, 69-71, 70*f*, 72*f*
cardíaco, 292-293, 299-301, 299*f*, 319
como respuesta todo o nada, 67
como señal de autorrefuerzo, 73-74, 73*f*
compuesto, 76, 77*f*, 77*t*
conducción de, 73-76, 73*f*, 74*f*, 75*f*, 76*f*, 80
de respuesta lenta, 299, 299*f*, 300-301
definición de, 65
e inactivación por voltaje, 71-72
en la cóclea, 78, 142
en los músculos digestivos, 513
estimulación de, 77-80, 78*f*, 79*f*
frente a acomodación, 72
frente a respuesta pasiva, 67
frente a respuesta subumbral, 67
generación de, 80
ion potasio en, 67-69, 69*f*
ion sodio en, 67-69, 69*f*, 71
período refractario para, 72-73, 73*f*
propagación de, 73-74, 73*f*
registro de, 76
respuesta rápida, 293-299, 294*f*, 295*f*, 296*f*, 297*f*, 298*f*, 299-300, 299*f*
tiempo y, 69*f*
voltaje y, 69*f*
y canales iónicos, 69-71, 70*f*, 72*f*
y codificación sensitiva, 79-80
y fotorreceptores, 78, 78*f*
y longitud del ciclo, 301-302, 302*f*
y mecanorreceptores, 78, 78*f*
y mielinización, 74-75, 74*f*, 76*f*, 80-81
y potencial de membrana, 65-67
y potencial receptor, 78-79, 78*f*
y quimiorreceptores, 77-78, 78*f*
Potencial de equilibrio de Nernst, 14
Potencial de inversión, 90, 190*f*
Potencial de membrana, 65-67
en reposo, 65, 69*f*
respuesta pasiva en, 65-67, 66*f*
umbral, 67
y ATPasa sodio-potasio, 24
y compuerta iónica, 69-70
y corriente despolarizante, 65-66, 66*f*
y corriente hiperpolarizante, 65-66, 66*f*
y fisiología celular, 24-26, 26*f*
Potencial de placa terminal, 86, 87*f*
en miniatura, 86, 87*f*
Potencial de supresión, 86
Potencial microfónico coclear, 142
Potencial receptor, 78-79, 78*f*, 81
Potenciales de campo, 205

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Potenciales evocados, 206-207
  auditivos, 207
  corticales, 206-207
Potenciales generadores, 105
Potenciales postsinápticos, 89-91, 90*f*
  excitadores, 85, 85*f*, 90-92, 90*f*, 91*f*, 158
  inhibidores, 85, 85*f*, 92, 246
Potenciales sinápticos, retinianos, 131
POUF1, 711
PPARα. *V.* Receptor del activador de proliferación del peroxisoma β
PPF. *V.* Facilitación de pulsos pareados
P_{pl}. *V.* Presión pleural
PPSE. *V.* Potenciales postsinápticos excitadores
PPSI. *V.* Potenciales postsinápticos inhibidores
PPT. *V.* Potencial de placa terminal
PPTM. *V.* Potencial de placa terminal en miniatura
PQR. *V.* Poliquistosis renal
Precarga, en la contracción del músculo cardíaco, 320, 320*f*, 376-377
Precuneus, 202*f*
Preparación de descerebración, 172-173
Preprooxifisina, 706, 709*f*
Preprovasofisina, 706, 709*f*, 710*f*
Presbiacusia, 139, 141
Presbicia, 125
Presión
  a través de la vía aérea, 441
  alveolar, 434, 435*f*, 436, 436*f*, 441
  aórtica
    y flujo sanguíneo coronario, 354-355, 354*f*, 355*f*
    y flujo sanguíneo renal, 571, 571*f*
  arterial
    arterial media, 337-338, 338*f*
    curvas arteriales, 339-340, 341*f*
    determinantes de, arterial, 336-337, 338*f*
    en los capilares, 350-351
    estática, 394
    fetal, 367
    mecanismos de compensación, 409-412, 410*f*, 411*f*, 412*f*
    media, 394
    medida, 340-342, 341*f*
    pulso arterial, 338-339, 339*f*, 340*f*
    regulación de, 393
    respiración y, 404-405, 404*f*
    y contractilidad del miocardio, 398*f*, 399
    y curva de función vascular, 393-397, 395*f*, 396*f*, 397*f*
    y ejercicio, 408
    y filtrado glomerular, 572-573
    y frecuencia cardíaca, 403-404, 403*f*
    y hemorragia, 409, 410*f*
    y modelo de sistema de dos bombas, 401-402, 401*f*, 402*f*
    y parada cardíaca, 394-396, 395*f*, 396*f*
    y producción de óxido nítrico, 575
    y reservorios de sangre, 397
    y secreción de hormona antidiurética, 596-597, 597*f*
    y tono venomotor, 396-397, 396*f*
    y volumen de sangre, 396, 396*f*, 399-400, 399*f*
  circulatoria media, 394
  del líquido cefalorraquídeo, 62
  diferencial, arterial, 338-339, 339*f*, 340*f*
  en el miocardio ventricular izquierdo, 354
  esofágica, 503*f*
  estática, 394
  intracraneal elevada, 362
  intraocular, 124
  oncótica, 18
  osmótica, 15-18
  pleural, 434, 435*f*, 436, 436*f*, 439*t*, 441
  transmural a través de la pared torácica, 434, 435
  transpulmonar, 434, 434*f*, 435*f*, 441
Presiones parciales, de gas, 445
Pretectum, 138
PRH. *V.* Factor liberador de prolactina
Primer dolor, 115
Primera ley de Fick de la difusión, 12
Principio de Fick, 326-327, 326*f*
Principio de la línea marcada, 110
PRL. *V.* Prolactina
Probióticos, 539
Procainamida, 585
Pro-CRH. *V.* Hormona liberadora de procorticotropina
Producción de calor, y hormona tiroidea, 732
Productos finales de la glucación avanzada, 693
Progestágenos, 37*t*, 658, 659*t*
Progesterona, 659*t*
  biología de, 783-784
  de los ovarios, 665*t*
  en el período periovulatorio, 774
  en la endocrinología placentaria, 789-790, 791*f*
  en la fase secretora, 780-782, 781*f*
  y parto, 793
Programación fetal, 691
Prohormonas, 656-657
  convertasas, 658
Proinsulina, 677
Prolactina
  de la hipófisis, 655*t*
  y endocrinología placentaria, 791
  y hormona del crecimiento, 718
  y lactotropo, 723-724
Prolactinoma, 794
Prolifera quota, 773
Promediado de señal, 207
Proopiomelanocortina, 692, 714
Prop-1, 711
Propagación, del potencial de acción, 73-74, 73*f*
Propiocepción, 105, 111-112, 112-113, 112*f*
Propranolol, 370, 371*f*
Proproteína convertasa, 658
Prosencéfalo, 58
Prosopagnosia, 137
Prostaciclinas, 45*f*, 46, 345, 346*f*
Prostaglandina E, 795
Prostaglandinas
  como ligandos, 37*t*
  y filtrado glomerular, 573*t*, 574
  y flujo sanguíneo renal, 573*t*, 574
  y parto, 793
  y resistencia de la vía aérea, 438
Próstata, 768*f*
  en el aparato reproductor masculino, 767
  hormonas secretadas por, 655*t*
Prostatina, 625
Proteína cinasa A
  y función cardíaca, 320
  y transmisión de señales celulares, 42
Proteína cinasa activada por mitógenos, 772*f*
Proteína cinasa C, 43
Proteína cinasa dependiente de adenosina monofosfato cíclica, 262
Proteínas
  aceleradoras de GTPasa, 42, 44
  activadora de la transcripción 1, 48
  adaptadora, 564*f*
  adaptadora de la cinasa A, 262
  APS, 680
  ARH, 673
  asimilación de, 523-526, 524*f*, 525*f*, 526*f*
  C, 256
  coactivadoras, 781*f*
  como secreción del tubo digestivo, 497
  correpresoras, 781*f*
  de cassette que se liga al ATP, 528, 673
  de la familia Janus, 48
  de la membrana, 7
  de los podocitos, 238, 239*f*
  de resistencia a múltiples fármacos 3, 548
  de transferencia de los ésteres de colesterol, 673
  de transferencia microsomal, y abetalipoproteinemia, 672
  de transporte
    en el transporte de membrana, 7, 7*t*, 11*f*
    nefropatías que afectan, 580*t*
    y hormonas esteroideas, 660
  del pedicelo, 319
  del surfactante, 428
  desacopladoras, 732
  efectoras, 662
  en el líquido cefalorraquídeo, 62*t*
  fosfatasas, 44, 44*f*

http://booksmedicos.org

G, 34, 44-45, 127
G monoméricas, 44-45
insulina y síntesis de, 685
integrales de membrana, 7
opsónica, 413
periféricas, 7
perilipina, 688
reguladora aguda esteroidogénica, 745
relacionada con el gen de la calcitonina, 99, 117
relacionada con frizzeled, 4, 635
RGS, 42
Shc, 680
SNARE, 88
StAR, 790
transmembrana, 7
transportadora de andrógenos, 762
transportadora de calcio rica en histidina, 239-240
transportadora de elemento de respuesta al esterol 2, 673, 684
transportadora de elemento regulador del esterol 1C, 682, 690
transportadora de GH, 719, 720*f*
transportadora de los ácidos grasos de la membrana de las microvellosidades, 527
transportadora de vitamina D, 699
transportadoras del factor de crecimiento parecido a la insulina, 723
transporte axonal de, 54
TRP. *V.* Familia de proteínas del receptor de potencial transitorio (TRP)
y almacenamiento de energía, 674
Proteinuria, 564, 564*f*, 565*f*, 569, 583
Proteólisis regulada intramembrana, 38, 39*f*
Proteosomas, 4
Protuberancia, 58, 59*f*, 60*t*
P_{rs}. *V.* Sistema respiratorio, presión a través de
Prueba calórica, 196
Prueba de agudeza espacial, 109
Prueba de nitrógeno tras una respiración única, 448, 449*f*
Prueba de provocación con metacolina, 438, 439
Prueba de Rinne, 146-147
Prueba de Weber, 146
Pruebas de embarazo, 658
Pruebas de función hepática, 552
P_{ta}. *V.* Presión a través de la vía aérea
PTH. *V.* Hormona paratiroidea
PTHrP. *V.* Péptido relacionado con la hormona paratiroidea
Pulmón(es). *V. también* Sistema respiratorio
anatomía de, 417-421, 418*f*, 419*f*, 420*f*, 420*t*, 421*f*
angiotensina I en, 479
células asesinas naturales en, 481-482
cilios en, 477-479, 478*f*
crecimiento de, 429
depósito de partículas en, 479
derecho, lóbulos de, 418, 419*f*
desarrollo de, 428-429
diferencias regionales en, 458
difusión de gases en, 459-461, 460*f*, 461*f*
dinámica de, 436-442, 438*f*, 439*f*, 439*t*, 440*f*, 441*f*, 442*f*
e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*
en lactantes prematuros, 428
envejecimiento de, 429
equilibrio hídrico, 452*f*
funciones metabólicas de, 479
gravedad y flujo sanguíneo a, 452-453, 453*f*
hormonas secretadas por, 655*t*
inervación de, 423-425, 423*f*, 424*f*
inmunoglobulina A en, 480-481, 482*f*
intersticio, 421
irrigación de, 421-423, 422*f*
izquierdo, lóbulos de, 418, 419*f*
lecho capilar en, 421, 421*f*
líquidos en, y red alveolo-capilar, 451
líquidos que recubren, 426-428, 427*f*
lóbulo anterior de, 419*f*
lóbulo apical de, 419*f*
lóbulo basal anterior de, 419*f*
lóbulo inferior de, 419*f*
lóbulo superior de, 419*f*
lóbulos de, 418, 419*f*
presión capilar en, 351
región del talón de Aquiles, 483
sistema inmunitario en, 479-483, 480*t*, 481*f*, 482*f*
sistema linfático en, 428, 480, 481*f*
tensión superficial en, 427-428
utilidad funcional de, 421
volúmenes, 431-432, 432*f*
Punto de fijación, 124-125
Punto de igual presión, en la respiración, 440, 441*f*, 442
Punto de inserción, del músculo esquelético, 233
Punto de origen, del músculo esquelético, 233
Pupila
control autónomo de, 225-226
de Argyll Robertson, 226
Purinas, 98
Púrpura visual, 127
Putamen, 59*f*, 188, 189*f*
P_w. *V.* Presión transmural a través de la pared torácica
PYY. *V.* Péptido YY

Q

$\dot{Q}$. *V.* Perfusión
Quiasma óptico, 123, 202*f*, 210
Quilomicrones, 352, 528, 668, 670*f*, 670*t*, 671
Quimiorreceptor(es), 77-78, 78*f*
centrales, 468, 471, 471*f*, 471*t*
en las yemas gustativas, 151
olfativos, 153-154, 154*f*
periféricos, 468, 471-472, 472*f*
y flujo sanguíneo, 389, 390
y hemorragia, 411
Quimiosensores gástricos, 508

R

Rab GTPasas, 45
Rabdomiólisis, 622
Radiación visual, 134
Raíces raquídeas, 110
Raloxifeno, 782
Rampa media, 140*f*, 141
Rampa timpánica, 139, 140*f*, 141
Rampa vestibular, 139, 140*f*
Ran GTPasas, 45
RANKL, 702-703, 703*f*
Raquitismo, 703
RAS GTPasas, 45, 46
Reabsorción, definición de, 30
Reabsorción de agua, 580, 582*t*, 583, 583*f*, 584, 585-592, 588*f*, 589*t*
Reabsorción de proteínas, 583
Reabsorción paracelular, 579
Reacción acrosómica, 785, 787*f*
Reacción de colocación vestibular, 173
Reacción en fase I, 543
Reacción en fase II, 543
Recambio de proteínas, 732
Receptores, 37-38, 37*t*, 39*f*
acoplados a la proteína G, 7, 37*t*, 38, 39*f*
α-adrenérgico, 356, 610-611, 573, 739
adrenérgicos, 740*t*
asociados a tirosina-cinasa, 47, 47*f*
auriculares, 373
β-adrenérgicos, 356, 739
catalíticos, 37*t*, 38, 39*f*
de aminoácidos, 103
de andrógenos, 659, 761
de calcitonina, 701
de dihidropiridina, 239, 239*f*, 260
de distensión, pulmonar, 473
de estiramiento pulmonar, 473
de estrógenos, 47, 659, 781*f*
de glucocorticoides, 47, 659, 747
de hormona liberadora de gonadotropina, 777
de insulina, 679-680, 679*f*
de la hormona estimuladora de los folículos, 761-762, 771, 774
de la hormona luteinizante, 765, 771, 773
de la hormona paratiroidea, 698
de la hormona tiroidea, 47-48, 661, 734, 734*f*
de la membrana plasmática, 37*t*, 38, 39*f*
de las lipoproteínas de alta densidad, 773
de las lipoproteínas de baja densidad, 773

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Receptores *(cont.)*
de melanocortina 2, 714, 715*f*, 750, 750*f*
de mineralcorticoides, 47, 659, 755, 755*f*
de neuropéptidos, 103
de progesterona, 47, 659
de purina, 103
de rianodina, 238, 240*f*, 260, 263, 271, 319
de tipo señuelo, 483
de vitamina D, 659, 700
del activador de proliferación del peroxisoma β, 674, 684, 690
endocítico multiligando, 584
gustativos, 151
ionotropos, 85, 100
irritantes, 473
ligados a canales iónicos, 37*t*, 38, 39*f*
ligados a enzimas, 38, 39*f*
metabotrópicos, 85
muscarínicos, 222, 225
nicotínicos, 222, 739, 742*f*
N-Metil-D-Aspartato, 213
nuclear para la vitamina D, 700
nucleares, 37*t*, 38, 40*f*, 47-48
olfatorios, 153-154, 154*f*
para acetilcolina, 102, 249
para el ácido retinoico, 47-48
para retinoide X, 684, 700
sensitivos
clasificación de, 60
traqueobronquial, 473
sensor de calcio, 629, 632, 697
somáticos, respiratorios, 473
táctiles, 107-110, 108*f*
V2, 598, 599*f*, 600
X hepático, 684
y vías de transducción de las señales, 40-47, 41*f*, 43*f*, 44*f*, 45*f*, 47*f*
yuxtaalveolares, 473
Reclutamiento capilar, 406
Rectificación hacia dentro, 297, 298*f*
Rectificador tardío, 297-298, 297*f*
Recto
abdominal, en la respiración, 425, 426*f*
en el intestino grueso, 533, 534*f*
en el tubo digestivo, 487, 488*f*
unión al colon, 535, 535*f*
Red alveolo-capilar, estructura de, 451-452
Reducción del volumen regulador, 27-28
Reductasas, 539*t*
Reflejos
barorreceptor, 372, 372*f*
cervicales tónicos, 173
de aspiración, 473
de deglución, 500-501
de distensión, 162-163, 162*f*, 163*f*
de enderezamiento, 173
de extensión cruzada, 164-165
de flexión, 164, 165*f*
de Hering-Breuer, 470-471, 473
de inmersión, 473
de la pared torácica, 473, 473*t*
de navaja, 164
de olisqueo, 473
del receptor ventricular, 375
del tronco del encéfalo, 372-373, 373*f*
estiramiento, 162-163, 162*f*, 163*f*
gastrocólico, 533
Ib, 164, 164
medulares, 158
miccional, 226, 227*f*
optocinético, 192-193
ortocólico, 533
posturales, 173
pulmonares, 473, 473*t*
pulmonares, y flujo sanguíneo, 390
pupilar con la luz, 226
quimiorreceptor, 374-375, 375*f*
rotuliano pendular, 181
vagovagal, 493
vasculares, 387-390, 387*f*, 388*f*
vasovagales, 508
vestibulares, 173
vestibulococlear, 151
vestibulocólico, 151, 173
vestibuloocular, 192, 194-196, 195*f*
Regeneración axonal, 62*f*, 63
Región de las glándulas oxínticas, 504, 505*f*
Región de las glándulas parietales, 504, 505*f*
Región locomotora del mesencéfalo, 174
Regulación del volumen celular, 26-28, 27*f*, 28*f*
Regulación endocrina, en el tubo digestivo, 490-491, 490*f*
Regulación inducida por la velocidad, 376, 378-380, 378*f*, 379*f*
Regulación isotónica del volumen celular, 27, 27*f*
Regulación mediada por el endotelio, de la circulación, 384
Regulación metabólica de la circulación, 384-385, 385*f*
Regulación miogénica, del flujo sanguíneo, 383-384, 383*f*
Regulación neural, de la función digestiva, 491-493, 492*f*
Regulación no isotónica del volumen celular, 27-28, 28*f*
Regulación paracrina, 32
en el tubo digestivo, 491, 491*t*
Regulador transmembrana de la fibrosis quística, 9
Reinervación, del músculo esquelético, 250-252
REL. *V.* Retículo endoplásmico liso
Relación de Laplace, 344-345, 377
Relación fuerza-velocidad
en el músculo esquelético, 254, 253*f*
en el músculo liso, 283-285, 284*f*
Relación longitud-tensión
en el músculo esquelético, 252-253, 253*f*
en el músculo liso, 283, 283*f*
Relación presión-volumen
en el ciclo cardíaco, 325-326, 326*f*, 338*f*
en la respiración, 435-436
Relaciones ventilación-perfusión, 454-455, 455*f*, 455*t*
Relajación isovolumétrica, 325
Relajación receptiva, 502, 503*f*
Relaxina, 677
Renalasa, 573, 611
Rendimiento del miocardio, regulación de, 375-383, 377*f*, 378*f*, 379*f*, 380*f*, 381*f*
Renina
en el control de volumen, 611-613, 612*f*
secreción de, 611
secreción renal de, 557
y angiotensina II, 566, 575*f*
y aterosclerosis de la arteria renal, 610
y secreción de hidrógeno, 641
Reología, de la sangre, 335-336, 336*f*
RER. *V.* Retículo endoplásmico rugoso
Reservorios de sangre
y circulación, 397
y ejercicio, 408
Resistencia
a la insulina, 686
a la leptina, 691
axial del citoplasma axonal (r_i), 66-67, 68*f*, 74-75
de la membrana (r_m), 66-67, 68*f*, 74-75
en las venas, 342
en las vías aéreas, 437-438, 438*f*, 439*t*
hormonal, 662
periférica, 393, 397, 397*f*, 400, 400*f*, 405-407
periférica total, 333, 339, 340, 340*f*, 397, 397*f*, 406, 408
renal, y hemorragia, 411
vascular, 357
vascular pulmonar, 452, 453*f*
Respiración. *V. también* Perfusión; Ventilación
alteraciones en el control de, 474-476, 475*f*
apnéustica, 475*f*, 476
artificial, frecuencia cardíaca en, 375
como tampón acidobásico, 646
control central de, 424-425, 425*f*, 468, 469-471, 470*f*
de Ondina, 475
determinantes del flujo máximo 440, 440*f*
e inspiración, 469-471, 470*f*
en el embarazo, 444
en la apnea del sueño, 474
en las neumopatías, 441-442
limitación del flujo espiratorio, 440-442, 441*f*
medida del flujo espiratorio, 439, 439*t*
músculos de, 425-426, 426*f*
relaciones presión-volumen en, 435-436
trabajo de, 442-443, 443*f*

http://booksmedicos.org

y elevación, 472
y equilibrio acidobásico, 465-466
y nervio frénico, 468
y presión arterial, 404-405, 404*f*
Respuesta, definición de, 77
Respuesta celular, 662
Respuesta de acomodación, 226
Respuesta de tipo estático, 160
Respuesta local, 67
Respuesta pasiva, en el potencial de membrana, 65-67, 66*f*
Respuesta subumbral, 67
Respuesta supraumbral. *V.* Potencial de acción
Respuesta todo o nada, potencial de acción como, 67
Respuestas dinámicas, 160
Respuestas táctiles de adaptación lenta, 107, 108*f*, 109-110
Respuestas táctiles de adaptación rápida, 107, 108*f*, 109-110
Restos de quilomicrones, 670*t*, 671
Rete testis, 758, 759*f*
Retículo endoplásmico
liso, 3-4, 4*f*
rugoso, 3, 4*f*
Retículo sarcoplásmico
en el músculo cardíaco, 257*f*, 258
en el músculo liso, 270*f*, 271, 277-281, 279*f*, 280*f*
y miofibrillas, 234, 235*f*
Retina, 124*f*, 125-133, 125*f*, 126*f*, 127*f*, 128*f*, 130*f*, 131*f*, 132*t*
Retinoblastoma, 57
Retinol, 128
Retinopatía
pigmentada, 672
y diabetes, 693
Retorno venoso
en el ejercicio, 407-408
y gasto cardíaco, 397
Retroalimentación dirigida por el eje endocrino, 653-654, 654*f*
Retroalimentación dirigida
por la respuesta, 653-654, 654*f*
fisiológica, 653-654
Retroalimentación negativa, en el sistema endocrino, 653
Retroalimentación positiva
en el sistema endocrino, 653
en la respuesta ante una hemorragia, 412
Rho cinasa, 273, 276-277, 278*f*, 282
Rho GTPasas, 45
RhoA, 273, 278*f*
R_i (resistencia axial del citoplasma axonal), 66-67, 68*f*, 74-75
Rianodina, 238, 240*f*
Ribosomas libres, 4
Rigidez en rueda dentada, 191
Rigor mortis, 242
Riñones. *V. también* Nefrona
acción de la hormona antidiurética sobre, 597-599, 599*f*
anatomía de, 556, 559*f*, 560*f*, 561*f*, 562*f*, 563*f*, 564*f*, 565*f*, 566*f*
como órgano endocrino, 557
como órgano regulador, 557
concentración de orina y, 600-606, 602*f*, 603*f*, 604*t*
control del volumen de líquido extracelular por, 607-614, 608*t*, 610*t*, 612*f*
corteza de, 558, 559*f*
dilución de la orina y, 600-606, 602*f*, 603*f*, 604*t*
e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*
en esponja medular, 645
enfermedad, 558
excreción de ácido por, neta, 637-645, 638*f*, 639*f*, 640*f*, 641*t*, 642*f*, 643*f*
excreción de cloruro sódico por, 607-618, 608*t*, 610*t*, 612*f*, 617*f*
excreción de potasio por, 621*f*, 622-623, 622*f*
excreción por, 557, 579*t*
filtración por, 579*t*
flujo sanguíneo a, 558, 559*f*, 571-573, 571*f*, 572*f*, 573-576, 573*t*, 574*f*, 575*f*, 576*f*
funciones de, 557
hormonas secretadas por, 655*t*
inervación de, 566
reabsorción de agua por, 580, 582*t*, 583, 583*f*, 584, 587-592, 588*f*, 589*t*
reabsorción de cloruro sódico por, 585-587, 586*f*, 587-592, 588*f*, 589*t*
reabsorción de proteínas por, 583
reabsorción por, 579*t*
secreción por, 557, 583-585
segmento dilutor de, 603
trasplante, 558
valoración de la función renal, 566-568, 566*f*, 567*f*
y cortisol, 749
y equilibrio de pH, 557
y hemorragia, 411, 412
y osmolalidad, 557
Ritmicidad cardíaca, 302-305
Ritmo alfa, 206, 207, 208*f*
Ritmo circadiano
e hipotálamo, 655
y lecturas del EEG, 207-208, 208*f*
Ritmo delta, 206, 207, 208*f*
Ritmo sinusal normal, 313*f*
Ritmo theta, 206, 207, 208*f*
Ritmos de galope, 324
Ritmos sinoauriculares alterados, 313, 313*f*
R_m (resistencia de la membrana), 66-67, 68*f*, 74-75
Rodopsina, 127-128
ROK. *V.* Rho cinasa
Rombencéfalo, 58
RPT. *V.* Resistencia periférica total
Ruido, 138
RVP. *V.* Resistencia vascular pulmonar
RYR. *V.* Receptores de rianodina

S

S_{0_2}. *V.* Saturación de oxígeno
Sacadas, 193, 197
Sacarasa, 522, 523*t*
Sacarosa, 522
Saco endolinfático, 147-148, 147*f*
Saco vitelino, 789*f*
Sáculo, 147-148, 147*f*, 150*f*
Sal. *V.* Cloruro sódico
Saliva
composición de, 497-498, 499*f*
funciones de, 497*t*
para el diagnóstico, 501
regulación de, 499
Sangre
arterial
bicarbonato en, 471*t*
dióxido de carbono en, 471*t*
pH de, 471*t*
composición de, 335
constituyentes de, 62*t*
eritrocitos en, 335-336
gases en
alteraciones en, 455
y actividad cardíaca, 383
y ejercicio, 474, 474*f*
y hemoglobina, 460-461
y oxígeno al 100%, 458
pH de, 62*t*
presión de la
arterial media, 337-338, 338*f*
curvas arteriales, 339-340, 341*f*
determinantes de la arterial, 336-337, 338*f*
en las arterias, 289, 291*f*
en las venas, 290, 291*f*
en los capilares, 350-351
estática, 394
fetal, 367
mecanismos de compensación, 409-412, 410*f*, 411*f*, 412*f*
media, 394
medida de, 340-342, 341*f*
pulso arterial, 338-339, 339*f*, 340*f*
regulación de, 393
relación con el flujo, 331-335, 331*f*, 332*f*, 334*f*, 335*f*, 354*f*
relación con la velocidad, 330-331, 331*f*
respiración y, 404-405, 404*f*
y contractilidad miocárdica, 398*f*, 399
y curva de función vascular, 393-397, 395*f*, 396*f*, 397*f*
y ejercicio, 408
y filtrado glomerular, 572-573
y frecuencia cardíaca, 403-404, 403*f*
y hemorragia, 409, 410*f*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Sangre *(cont.)*
y modelo del sistema de dos bombas, 401-402, 401*f*, 402*f*
y parada cardíaca, 394-396, 395*f*, 396*f*
y producción de óxido nítrico, 575
y reservorios de sangre, 397
y secreción de hormona antidiurética, 596-597, 597*f*
y tono venomotor, 396-397, 396*f*
y volumen de sangre, 396, 396*f*, 399-400, 399*f*
propiedades reológicas de, 335-336, 336*f*
viscosidad de, 335
Sarcolema
en el músculo cardíaco, 257*f*, 258
en el músculo liso, 281
Sarcómeros, 233-234, 235*f*
Sarcoplasma, 257*f*
Saturación de oxígeno, 463, 464*f*
Saxitoxina, 71
Secosteroides, 699
Secreción
acinar, 519-521, 521*f*
biliar, 521, 522*f*
bronquial, 478
constituyentes de, 497
de aniones orgánicos, 583-585, 585*f*, 586*f*
de cationes orgánicos, 583-585, 584*t*, 586*f*
definición de, 30
en el tubo digestivo, 496-500, 497*t*, 498*f*, 499*f*, 500*f*
gástrica, 505-510, 506*t*, 507*f*, 508*f*, 509*f*, 510*f*
pancreática, en la digestión, 517-518
regulada, 653
salival, 497-501, 497*t*, 498*f*, 499*f*, 500*f*
Secretagogos, 497
Secretina, 491, 491*t*, 506*t*, 519, 655*t*
Secretomotor, 221
Sed, 599-600
Sedimentación, en las vías aéreas, 479
Segmento broncopulmonar, 418, 419*f*
Segmento para la dilución, de la nefrona, 603
Segundo dolor, 115
Selectividad de dirección, 135
Selectividad de orientación, 135
Semen
densidad de espermatozoides en, 758
producción de, 767
Semenogelinas, 767
Seno(s)
agujero de, 417, 418*f*
carotídeo, 387, 389
carotídeo, barorreceptores en, 387, 387*f*
coronario, 353*f*
esfenoidal, 417, 418*f*
etmoidal, 417
frontal, 417, 418*f*
maxilar, 417, 418*f*
paranasales, 417
Sensación de miembro fantasma, 214
Sensación dolorosa, 105, 107, 114-120
Sensación térmica, 105, 107, 114-120
Sensibilización, 212
al calcio, 276, 277
Sensor de glucosa, 678
Sensores de volumen de alta presión vascular, 609
Sensores de volumen de baja presión vascular, 609
Sensores hepáticos de volumen, 610
Sentidos químicos, 151-155, 152*f*, 153*f*, 154*f*
SERCA. *V.* ATPasa de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico
Serosa, en el tubo digestivo, 489
Serotonina
en el tubo digestivo, 491
en los pulmones, 421
y glándula pineal, 655
Seudoestratificado, epitelio cilíndrico ciliado, 426
Seudohiperpotasemia, 619
Seudohipoaldosteronismo, 580*t*, 590
SF-1. *V.* Factor esteroidogénico-1
Sgk1. *V.* Cinasa sérica estimulada por glucocorticoides
SGLT1. *V.* Transportador sodio/glucosa 1
SHBG. *V.* Globulina transportadora de hormonas sexuales
Shock hemorrágico, 386
SIADH. *V.* Síndrome de secreción inadecuada de ADH
Signo de Babinski, 172
Silla turca, 706, 707*f*
Sinapsis
axoaxónicas, 85
axodendríticas, 85
axosomáticas, 85
cambios a largo plazo de la potencia, 94-95
dendrodendríticas, 85, 154
dendrodendríticas recíprocas, 85, 154
dendrosomáticas, 85
eléctricas, 82-84, 83*f*
integración de, 91-92, 91*f*
modulación de la actividad, 92-95, 93*f*, 94*f*
químicas, 84-91, 84*f*, 85*f*, 86*t*, 87*f*, 88*f*, 90*f*. *V. también* Neurotransmisores
Sinaptobrevina, 88
Sinaptotagmina, 88
Sincitiotrofoblasto, 787, 789*f*
Síncope vasovagal, 376
Sindactilia, 214
Síndrome adrenogenital, 756
Síndrome de Alport, 565
Síndrome de antidiuresis inadecuada nefrogénico, 598
Síndrome de Bartter, 580*t*, 586*f*, 587
Síndrome de Crigler-Najjar, 551
Síndrome de Cushing, 751, 756
Síndrome de dificultad respiratoria del lactante, 428
Síndrome de Fanconi, 579, 645
Síndrome de Gitelman, 580*t*, 619
Síndrome de Goodpasture, 481
Síndrome de Guillain-Barré, 427
Síndrome de Horner, 225
Síndrome de Kallman, 717
Síndrome de Kartagener, 5
Síndrome de Liddle, 580*t*, 590
Síndrome de lisis tumoral, 622
Síndrome de muerte súbita del lactante, 475
Síndrome de QT largo, 317, 317*f*
Síndrome de secreción inadecuada de ADH, 598
Síndrome de Wolff-Parkinson-White, 306
Síndrome del intestino irritable, 536
Síndrome del seno carotídeo, 389
Síndrome del seno enfermo, 404
Síndrome del tracto piramidal, 172
Síndrome hipomagnesemia-hipercalciuria, 580*t*
Síndrome metabólico, 673
Síndrome nefrótico, 564, 564*f*, 565*f*
congénito, 564
Síndrome por resistencia a la hormona tiroidea, 735
Síndrome premenstrual, 784
Sintaxina, 88
Sinusitis, 417
Sistema activador reticular, 208
Sistema anterolateral, 111-112, 112*f*
Sistema auditivo, 138-147, 138*f*, 139*f*, 140*f*, 142*f*, 143*f*, 144*f*, 145*f*, 146*f*
Sistema biliar, 545, 545*f*. *V. también* Hígado
Sistema de analgesia endógena, 120-121, 121*f*
Sistema de conductos colectores, 558, 560, 560*f*, 597, 623
Sistema de His-Pukinje, 223*t*
Sistema de limpieza mucociliar, 426, 477-479, 478*f*
Sistema de Purkinje, 223*t*, 259
Sistema endocrino
asas de retroalimentación en, 653-655, 654*f*, 656*f*
glándulas en, 653, 654*f*
glándulas periféricas, 654
hormonas en, 653, 655*t*
respuesta controlada mediante retroalimentación en, 653-654, 654*f*
retroalimentación negativa en, 653
retroalimentación positiva en, 653
riñón en, 557
y hormona tiroidea, 733-734
Sistema inmunitario
células dendríticas en, 482-483
influencias neurales sobre, 229
macrófagos alveolares en, 482-483

http://booksmedicos.org

mucoso, 479, 480*t*
y pulmones, 479-483, 480*t*, 481*f*, 482*f*
y tiroides, 736
Sistema límbico, 229-230, 230*f*
Sistema linfático
en los pulmones, 428, 480, 481*f*
volumen de líquido en, 352
Sistema mononuclear-fagocítico, hemorragia y, 413
Sistema motor visceral. *V.* Sistema nervioso autónomo
Sistema nervioso. *V. también* Sistema somatosensitivo
autónomo
centros encefálicos, 227-229, 229*f*
control central de, 225-230, 227*f*, 229*f*, 230*f*
organización de, 218-222, 219*f*, 220*f*
y homeostasis, 218
y hormona tiroidea, 732
central
astrocitos en, 55-56, 56*f*
circuitos celulares en, 60-61, 61*f*
depresión de, y hemorragia, 413
desarrollo de, 57-58
flujo sanguíneo en, 362-363, 362*f*
matriz de soporte de, 55-57, 56*f*, 57*f*
partes y funciones de, 60*t*
sensores de sodio, 610
y estrógenos, 784
y hemorragia, 413
y respiración, 424-425, 425*f*
componentes celulares de, 53-55, 54*f*, 55*f*
control de la frecuencia cardíaca por, 370-375, 371*f*, 372*f*, 373*f*, 374*f*, 375*f*
entérico
introducción a, 492-493
y tubo digestivo, 489
estimulador no adrenérgico no colinérgico, e inervación pulmonar, 423-425, 423*f*, 424*f*
extrínseco
definición de, 492
introducción a, 492-493
funciones superiores de, 205-216, 206*f*, 208*f*, 209*f*, 211*f*, 212*f*, 213*f*, 215*f*
inhibidor no adrenérgico no colinérgico, e inervación pulmonar, 423-425, 423*f*, 424*f*
intrínseco. *V.* Sistema nervioso entérico
introducción a, 53
lesiones, 62-63, 62*f*
parasimpático, 221
e inervación pulmonar, 423-425, 423*f*, 424*f*
en el tubo digestivo, 492-493
en la enfermedad de Chagas, 225
y frecuencia cardíaca, 370-371, 371*f*
y regulación del flujo sanguíneo, 386-387
y regulación del rendimiento del miocardio, 380*f*, 381, 381*f*
y secreción gástrica, 508, 509*f*
procesamiento de la información en, 53
regulación del rendimiento del miocardio por, 380-381, 380*f*, 381*f*
simpático
e inervación pulmonar, 423-425, 423*f*, 424*f*
renal, y sensado de volumen, 610-611
y circulación del músculo esquelético, 360-361, 361*f*
y circulación hepática, 365-366
y excreción de cloruro sódico/agua, 610*t*
y filtrado glomerular, 573
y flujo sanguíneo renal, 573, 575*f*
y frecuencia cardíaca, 371-372, 371*f*
y reabsorción de agua y cloruro sódico, 589*t*
y regulación del flujo sanguíneo, 356, 386, 386*f*
y regulación del rendimiento del miocardio, 380-381, 380*f*, 381*f*
y vasoconstricción, 385
transporte axonal en, 54-55, 55*f*
unidad funcional de, 53-54, 54*f*
vegetativo. *V.* Sistema nervioso autónomo
y hormona tiroidea, 733
Sistema respiratorio. Pulmón(es)
anatomía de, 417-421, 418*f*, 419*f*, 420*f*, 420*t*, 421*f*
células inmunitarias en, 480*t*
inervación de, 423-425, 423*f*, 424*f*
nervios sensitivos en, 473*t*
presión a través de, 434-435, 435*f*
reflejos en, 473*t*
y hormona tiroidea, 732
Sistema reticuloendotelial, 550, 550*f*
Sistema simpaticosuprarrenal, en la hemorragia, 411
Sistema somatosensitivo. *V. también* Sistema nervioso
control centrífugo de, 120-121, 121*f*
división enteroceptiva de, 105
división exteroceptiva de, 105
división propioceptiva de, 105
introducción a, 105
subdivisiones de, 105-113
vías en, 106*f*
y tálamo, 113-114
Sistema tegumentario
y estrógenos, 784
y hormona tiroidea, 733
Sistema tubular transversal (T), 318
Sistema vestibular, 147-151, 147*f*, 148*f*, 149*f*, 150*f*
Sistema visual, 123-138, 124*f*, 125*f*, 126*f*, 127*f*, 128*f*, 130*f*, 131*f*, 132*t*, 133*f*, 134*f*, 135*f*, 136*f*, 137*f*
Sistemas de transporte inverso, 9, 10*t*
Sístole
auricular, en el ciclo cardíaco, 325
definición de, 289
y flujo estacionario de sangre, 336
ventricular
en el ciclo cardíaco, 324-325
sonido de, 323
SMF. *V.* Sistema mononuclear-fagocítico
SMSL. *V.* Síndrome de muerte súbita del lactante
Sodio
absorción colónica de, 537-538, 537*f*
angiotensina II y reabsorción de, 616
concentración en la célula muscular cardíaca, 293*t*, 318
en el líquido cefalorraquídeo, 62*t*
en el potencial de acción, 67-69, 69*f*, 71
en la acción cardíaca, 319-320, 319*f*
en la sangre , 62*t*
en orina, 579*t*
equilibrio negativo, 608
equilibrio positivo, 608
manejo en la nefrona de, 614
reabsorción por la nefrona, 578-579, 581*f*, 582*f*, 582*t*
riñón y, 557
sensores en el sistema nervioso central, 610
unidades de medida para, 17*t*
y secreción de hidrógeno, 641
Solución micelar, 545
Soluciones intravenosas, 23
Somatomedinas, 722-723
Somatostatina, 504, 655*t*, 675-676, 676*f*, 719, 720*f*
Somatotropo, 718-723, 720*f*, 721*f*, 722*f*, 723*f*
Sonambulismo, 208
Sonido, 138-139, 138*f*
transducción del, 142-143, 142*f*, 143*f*, 144*f*
Soplo, 334
Sordera, 141, 144, 146-147
SREBP-1C. *V.* Proteína transportadora de elemento regulador del esterol 1C
SREBP-2. *V.* Proteína transportadora de elemento de respuesta al esterol 2
STa. *V.* Toxina termoestable de *E. coli*
STAT. *V.* Transductores de señales y activadores de la transcripción
Status asmático, 438
Submucosa, en el tubo digestivo, 489
Subunidad A de las glucoproteínas, 716
Subunidad lábil a los ácidos, 720*f*, 723
Sueño
causa de, 208
de movimientos oculares rápidos, 207-208

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Sueño *(cont.)*
de ondas lentas, 207, 208*f*
frecuencia cardíaca en, 370
importancia de, 208
paradójico, 207-208
REM, 207-208
Sulfatasas, 539*t*
Sumación espacial, 79, 92, 245
Sumación temporal, 79, 92, 167, 245
Superficie orbitaria, 202*f*
Supresión por superación, 305
Supresor de la transmisión de señales mediante citocinas, 680
Surco intraparietal, 202*f*
Surfactante pulmonar, 421, 426, 427
Sustancia blanca, 60
Sustancia gelatinosa, 59*f*
Sustancia gris, 60, 117
periacueductal, 59*f*
Sustancia negra, 59*f*, 188, 189*f*, 191
Sustancia P
como neurotransmisor, 99-100
e inervación pulmonar, 424
y glándulas salivales, 500
y nocicepción, 117
Sustancias odoríferas, como ligandos, 37*t*
Sustratos del receptor de insulina, 679-680, 679*f*

T

T_3. *V.* Triyodotironina
T_4. *V.* Tiroxina
TAB. *V.* Tejido adiposo blanco
Tabique membranoso, 323*f*
Tacto discriminativo fino, 105
Tálamo, 59*f*
control de la frecuencia cardíaca en, 372
funciones de, 60*t*
lesiones, y sensación somatosensitiva, 119
núcleo ventral posterior lateral (VPL) de, 112, 112*f*, 113
telencéfalo y, 58
Tamaño uterino, 793
Tamoxifeno, 782
Tampón glucosa, 542
Tampón urinario, 637-638, 642, 642*f*
TAP. *V.* Tejido adiposo pardo
Taquicardia, 313, 313*f*, 314-316, 321
ectópica, 314-316
paroxística, 315-316, 316*f*
supraventricular, 404
ventricular, 404
Taquicininas, 99, 117
Taxol, 5
TBG. *V.* Globulina transportadora de la hormona tiroidea; Globulina transportadora de tiroxina
Técnica de dilución del helio, 432, 433*f*
Técnica del pinzamiento con parche, 294-295
Técnicas de reacción en cadena de la polimerasa, 501
Tejido adiposo
blanco, 690
hormonas secretadas por, 655*t*
índice de masa corporal y, 691-693, 692*f*
leptina y, 690-694, 692*f*
pardo, 690
tipos de, 690
triglicéridos y, 668, 674
utilización de la glucosa por, 684, 685*f*
y hormona de crecimiento, 721*f*
Tejido conjuntivo
en el corazón, 257-258
y cortisol, 749
Tejido eréctil, 767, 768*f*
Tejido linfoide asociado a la mucosa, 480, 481*f*
Tejido linfoide asociado al bronquio, 480
Telencéfalo, 58
Temblor intencional, 181
Temperatura corporal
en el ejercicio, 408
regulación de, 228
y flujo sanguíneo cutáneo, 360
Tenias coli, 534
Tensión, de gases, 445
Tensión superficial, en los pulmones, 427-428
Teoría de la tricromacia, 129
Teoría de las frecuencias para la audición, 144, 146*f*
Teoría de los filamentos deslizantes, 243
Teoría del lugar de la audición, 143
Teoría del proceso oponente, 129
Teoría dúplex de la audición, 144
Terminaciones de Ruffini, 107
Termogenia
sin escalofríos, 664
y hormona tiroidea, 732
Termorreceptor, 80
Testículo
compartimento intratubular de, 758-760, 760*f*
histofisiología de, 758, 759*f*, 760*f*
hormonas secretadas por, 655*t*
Testosterona
acciones periféricas de, 764, 764*f*
conversión a dihidrotestosterona, 763*f*, 764
conversión a estrógenos, 763-764, 763*f*
en la clasificación de los esteroides, 659*t*
testicular, 665*t*
y masa muscular, 249-250
Tetania, 245-246, 246*f*, 247*f*, 628, 630
hipopotasémica, 628, 630
Tetraetilamonio, 71
3,5,3'5'-Tetrayodotironina. *V.* Tiroxina
Tetrodotoxina, 71
TG. *V.* Triglicéridos
TGF. *V.* Mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular
TGF-β. *V.* Factor de crecimiento transformante β
Tiazolidinedionas, 684, 690
Tipos celulares esteroidogénicos, 660, 660*f*
Tiroglobulina, 725, 727, 729*f*
Tiroides
anatomía de, 725, 726*f*, 727*f*
estudios de imagen de, 730
histología de, 725, 726*f*, 727*f*
hormonas secretadas por, 655*t*
regulación de la función, 734-736
y sistema inmunitario, 736
Tiroiditis linfocitaria, 733
Tirosina, en la síntesis de adrenalina, 738
Tirosina hidroxilasa, 738
Tirotoxicosis, 736
Tirotropina. *V.* Hormona estimuladora del tiroides
Tirotropos, 712*t*, 716-717, 717*f*
Tiroxina, 725, 730, 730*t*, 732
Titina, 234-235, 256-257, 263
Titinopatías, 257
TLR. *V.* Receptores de tipo señuelo
TNF-α. *V.* Factor de necrosis tumoral-α
Tolerancia a la glucosa, 666, 684
Tónicidad, 16-18
Tono vascular basal, 384
Tono venomotor, 396-397, 396*f*
Tonos cardíacos, 322-324, 324*f*
Tormenta tiroidea, 736
Tos, y presión arterial, 405
Toxinas
botulínicas, 88
termoestable de *E. coli,* 538
transporte axonal de, 55
y canales iónicoss, 71
Tpit, 711
TPO. *V.* Peroxidasa tiroidea
Tracto cuneocerebeloso, 106*f*
Tracto óptico, 59*f*, 123
Tracto piramidal, 168-169
Tracto rubroespinal, 59*f*, 171
Trampa de yodo, 727
Transcaltaquia, 700
Transcitosis, 10, 352
Transcortina, 784
Transcrito regulado por cocaína-anfetaminas, 692, 692*f*
Transducción del sonido, 142-143, 142*f*, 143*f*, 144*f*
Transducción sensitiva, 77-80, 78*f*, 79*f*
Transducción vestibular, 148-151, 150*f*
Transducción visual, 127-129, 127*f*, 128*f*
Transducina, 127
Transductores de señales y activadores de la transcripción, 48
Transferencia hemisférica cerebral, 210, 211*f*
Transferencia interhemisférica, 210, 211*f*
Transmisión autocrina de señales, 34-36, 36*f*

http://booksmedicos.org

Transmisión de señales dependiente del contacto, 36*f*
Transmisión de señales endocrinas, 36-37, 36*f*, 37, 653
Transmisión de señales paracrinas, 36*f*
Transmisión sináptica de señales, 36, 36*f*
Transportador de ácidos biliares dependiente del sodio apical, 521, 522*f*, 547
Transportador sodio/glucosa 1, 523, 523*f*, 538
Transportadoras de cassette que se liga al ATP, 9
Transportadores de solutos, 8-9, 10*t*
Transportadores dependientes de adenosina trifosfato, 9
Transportadores iónicos ATPasa, 9
Transportadores sodio monocarboxilato, 537, 537*f*
Transportadores vesiculares de glutamato, 97
Transporte
  activo, 14-15, 15*f*
  anterógrado axonal, 55
  axonal, 54-55, 55*f*
  axonal retrógrado, 55
  de agua
    a lo largo de la nefrona, 582*t*
    fisiología de, 12
  de solutos, 12
  en la membrana, 7-10, 7*t*, 10*t*
  epitelial, 28-32, 29*f*, 30*f*, 31*f*, 32*f*
  mucociliar, 5, 29
  paracelular, 30-31, 498
  pasivo, 14-15, 15*f*
  primario activo, 15
  transcelular, 30-31
  vectorial, 30-31, 30*f*, 31*f*
  vesicular, 10-13, 12*f*
Transtiretina, 730
Transverso abdominal, en la respiración, 425, 426*f*
Tráquea
  anatomía de, 418, 419*f*
  en el sistema respiratorio, 417, 418*f*
Trasplante, de los riñones, 558
Trastornos acidobásicos
  análisis de, 648-650, 649*f*
  metabólicos frente a respiratorios, 649
  mixtos, 649
  respiratorios, 645-647
  respuesta frente a, 645-647
  tipos de, 647-648, 647*t*
Trastornos del equilibrio hídrico, 27
Trastornos desmielinizantes, 76
Trastornos endocrinos, 712*f*, 713
Trastornos metabólicos acidobásicos, 645-647
Trastornos mixtos acidobásicos, 649
Tratamiento de sustitución renal, 558
TRH. *V.* Hormona liberadora de tirotropina
Tríada hepática, 545
Triadina, 239, 240*f*
Triángulo de Einthoven, 311, 311*f*
Triglicéridos. *V. también* Lípidos
  asimilación de, 526-528
  catabolismo de, en las células adiposas, 674
  como almacén de energía, 668-671, 669*f*, 670*f*, 670*t*
  de la dieta, 668-669
  de síntesis endógena, 671-672, 671*f*
  hipertrigliceridemia, 672
  insulina y almacenamiento de, 681-684, 682*f*, 683*f*
  y músculo esquelético, 247
Tripsina, 518, 524, 525*f*
Tripsinógeno, 525*f*
Triptófano, 96
Triyodotironina, 655*t*, 725, 730, 730*t*
Trofoblasto, 786-787, 789*f*
Tromboangitis obliterante, 385
Tromboxano A_2
  y resistencia de la vía aérea, 438
  y salud cardíaca, 46
Trompa de Eustaquio, 139
Trompas de Falopio, 778-779, 778*f*
Tronco del encéfalo
  y movimiento, 173-179
  y respiración, 424-425, 425*f*
Tronco simpático, 218, 219*f*, 220*f*
Tropomiosina, 235, 319
Tropomodulina, 235
Troponina C, 235
Troponina I, 235
Troponina T, 235
TRPV5, 701
TRPV6, 701
TSH. *V.* Hormona estimuladora del tiroides
TSI. *V.* Inmunoglobulina estimuladora del tiroides
TTR. *V.* Transtiretina
Tubo digestivo
  anatomía de, 487-489, 488*f*, 489*f*
  capas musculares en, 489
  como tubo hueco, 487
  cortisol y, 749
  criptas en, 489, 489*f*
  drenaje linfático de, 488
  especialización celular en, 488-489, 488*f*, 489*f*
  fase cefálica de la respuesta frente a una comida, 496-501, 497*t*, 498*f*, 499*f*, 500*f*, 501*f*
  fase esofágica de la respuesta frente a una comida, 502, 502*f*
  fase oral de la respuesta frente a una comida, 496-501, 497*t*, 498*f*, 499*f*, 500*f*, 501*f*
  flujo sanguíneo en, 363-364, 364*f*
  función de almacenamiento de, 487
  hormonas en, 491, 491*t*
  mecanismos reguladores, 489-493, 490*f*, 491*t*, 492*f*
  mucosa en, 488-489, 489*f*
  regulación endocrina en, 490-491, 490*f*
  regulación neural de, 491-493, 492*f*
  regulación paracrina en, 491, 491*t*
  secreción, 496-500, 497*t*, 498*f*, 499*f*, 500*f*
  serosa en, 489
  serotonina en, 491
  submucosa en, 489
  vellosidades en, 489, 489*f*
  y sistema nervioso entérico, 489, 492-493
Túbulo distal, 558, 560, 560*f*
  acidosis, 645
  llegada de cloruro sódico a, 614-615
  reabsorción de bicarbonato en, 639
  reabsorción de calcio en, 631
  secreción de potasio en, 623
  transporte de cloruro sódico a lo largo, 582*t*
Túbulo proximal, 558, 560, 560*f*, 562*f*
  acidosis, 645
  de aniones orgánicos secretados por, 583*t*
  reabsorción de potasio por, 623
  reabsorción por, 578-585, 581*f*, 582*f*, 582*t*, 583*f*, 583*t*, 584*t*, 585*f*, 586*f*, 630, 631*f*
  transporte de agua a lo largo de, 582*t*
  transporte de cloruro sódico a lo largo de, 582*t*
Túbulo renal. *V.* Túbulo distal; Túbulo proximal
Túbulo T, 234, 237, 258-259
Túbulos seminíferos, 758, 759*f*
Tumores cerebrales, 56-57
Tumores medulares suprarrenales, 744
Túnica albugínea, 768*f*

U

Ubicuitina ligasa, 250, 250*f*
UDP glucuronil transferasa, 550-551
UGT. *V.* UDP glucuronil transferasa
Umbral anaeróbico, 474, 474*f*
Umbral del estímulo, 79
Uncus, 202*f*
Unidad motora, 157-158, 237, 244*t*
Unidad respiratoria, 418
Unidades de campo, 109
Unidades de resistencia periférica, 333
Unidades multicéntricas básicas, 702
Unidades pilosas, 109
Unión adherente, 29, 29*f*
  en el músculo liso, 270, 270*f*
Unión en hendidura, 29, 256
  en la comunicación intercelular, 37
  en las células del músculo liso, 270, 270*f*
  entre el ovocito y el folículo, 770
  y sinapsis eléctricas, 82, 83*f*
Unión estrecha, 29, 29*f*, 489
Unión gastroduodenal, 514, 514*f*
Unión istmo-ampular, 778, 778*f*
Unión neuromuscular, 157, 237
Unión rectosigma, 535, 535*f*
Unitransportadores, 8-9, 10*t*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

http://booksmedicos.org

Urea
en la orina, 579*t*
riñones y, 557
síntesis de, 605
unidades de medida para, 17*t*
y hormona antidiurética, 598-599
Ureasa, 539*t*
Uréter
e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*
en la anatomía renal, 558, 559*f*
Uretra masculina, 767
Urinaria, osmolalidad
riñones y, 557, 594-607, 595*t*, 596*f*, 597*f*, 599*f*, 602*f*, 603*f*, 604*t*
sed y, 599-600
y regulación de potasio, 621*t*
y secreción de hormona antidiurética, 596, 597*f*
Urobilinógeno, 538
Urodilatina, y reabsorción de agua y cloruro sódico, 589*t*, 590-591
Uroguanilina
y reabsorción de agua y cloruro sódico, 589*t*, 591
y secreción de cloruro sódico, 608
Útero, 223*t*, 778*f*, 779, 780*f*
Uterotrópico, 780
Utilización de sustratos, cardíaca, 328
Utrículo, 147-148, 147*f*, 150*f*
Úvula, 418*f*

V

$\dot{V}$. *V.* Ventilación
Vaciamiento gástrico, 516-521, 517*f*, 518*f*, 519*f*, 520*f*, 521*f*
Vagina, 779, 783
Vago, nervio
como vía parasimpática, 219*f*
e inervación pulmonar, 423-425, 423*f*, 424*f*
en el tubo digestivo, 492-493
y barorreceptores arteriales, 387, 387*f*
y circulación coronaria, 356
y frecuencia cardíaca, 370
y resistencia de la vía aérea, 438
y secreción gástrica, 508
y yemas gustativas, 151, 152*f*
Valina, y drepanocitosis, 462
Valoración de la función renal, 566-568, 566*f*, 567*f*
Valoración del manejo renal del agua, 606-607
Válvula aórtica, 323*f*, 324
Válvula mitral, 322, 323*f*
Válvula pulmonar, 323*f*, 324
Válvula tricúspide, 321-322, 323*f*
Válvulas auriculoventriculares, 321-322, 323*f*
estenosis de, 325
Válvulas AV. *V.* Válvulas auriculoventriculares
Válvulas cardíacas, 321-324, 323*f*, 324*f*
Válvulas semilunares, 322, 323*f*
Vapor de agua, en la ventilación, 446
Varicela, 110
Vaso arterioluminal, 353-354
Vaso arteriosinusoidal, 353-354
Vaso de Tebesio, 353-354
Vasoconstricción
hipóxica, 453-454
simpática neural, 385
Vasoconstrictores endógenos, en la hemorragia, 411-412, 412*f*
Vasodilatadores, 357-358, 384
Vasomoción, 344
Vasopresina
y hemorragia, 411-412, 412*f*
y osmolalidad urinaria, 594-595, 596*f*
Vasos colaterales, 357-358
Vasos coronarios, anatomía de, 353-354, 353*f*
Vasos extraalveolares, 451
Vasos porta hipotalamohipofisarios, 711
Vasos rectos, 561, 605
Vasos sanguíneos
colaterales, 357-358
coronarios, 353-354, 353*f*
en paralelo, resistencia de, 333, 333*f*
en serie, resistencia de, 332-333, 333*f*
estrés por cizallamiento en la pared de, 334
introducción a, 289-291, 290*f*, 291*f*, 291*t*
Vasos subendocárdicos, 354
Vc. *V.* Volumen corriente
VCE. *V.* Volumen circulante eficaz
VDR. *V.* Receptor de vitamina D
Vector cardíaco resultante, 311, 311*f*
VEGF. *V.* Factor de crecimiento endotelial vascular
Vejiga urinaria
e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*, 226-227, 227*f*
en la anatomía renal, 558
hipertrofia de, 282
Vellosidades, en el tubo digestivo, 489, 489*f*
Velocidad de flujo espiratorio máximo, 440
VEMS. *V.* Volumen espiratorio máximo en un segundo
Vena(s)
arciforme, 558, 559*f*
capacitancia de, 342
cardíaca, 353*f*
cardíaca, mayor, 353*f*
cava
especificaciones de, 290*f*, 291*t*
inferior, en la anatomía cardíaca, 353*f*
superior, en la anatomía cardíaca, 294*f*, 323*f*, 353*f*
circunfleja, 768*f*
coronarias, 353*f*
dorsal, del pene, 768*f*
e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*
especificaciones de, 290*f*, 291*t*
gravedad y, 342
hepática, 544
interlobular, 558, 559*f*
interlobulillar, 558, 559*f*
porta, 364-366, 365*f*, 542, 543*f*
presión en, 290, 291*f*
pulmonar
en la anatomía cardíaca, 323*f*, 353
en la anatomía del sistema respiratorio, 422, 422*f*
renal, 558, 559*f*
resistencia en, 342
superficiales, del cuello, 343
válvulas de, y actividad muscular, 342-353, 353*f*
varicosas, 343
Venoconstricción, y reservorios de sangre, 397
Ventana redonda, 140*f*
Ventilación. *V. también* Perfusión; Respiración
alveolar, 445-448, 446*t*, 447*f*, 448*f*, 455-456, 456*f*
control de, 469-473, 470*f*, 471*f*, 472*f*, 473*f*
de Cheyne-Stokes, 475-476, 476*f*
definición de, 445
dióxido de carbono como regulador de, 468-469, 469*f*
distribución de, 447-448, 447*f*
en un alveolo único, 455-456, 456*f*
espacio muerto fisiológico, 449
minuto, 435-436
vapor de agua en, 446
y ejercicio, 474, 474*f*
y elevación, 472
Ventricular, sístole
en el ciclo cardíaco, 324-325
tonos de, 323
Ventrículo(s)
derecho, 323*f*
fracaso de, 403
insuficiencia de, 403
e impulsos de los nervios autónomos, 223*t*
izquierdo, 323*f*
fracaso de, 351
insuficiencia aguda de, 401
Vénula, especificaciones de, 290*f*, 291*t*
Verapamilo, 296
Vergencia, de los ojos, 193-194, 198
Vesícula biliar, 223*t*, 521, 522*f*, 548-550, 549*f*, 550*f*
Vesícula germinal, 771
Vesículas seminales, 767
Vesículas sinápticas
reciclado de, 88-89, 88*f*
transporte axonal de, 54-55
Vestíbulo, 139, 140*f*
Vía auditiva central, 144

http://booksmedicos.org

Vía de transducción de señales, 662
acopladas a proteína G, 42-44, 43*f*, 44*f*
catalíticas ligadas a receptor, 45-47, 47*f*
receptores y, 40-47, 41*f*, 43*f*, 44*f*, 45*f*, 47*f*
regulación de la expresión génica por, 47-48
relacionadas con canales iónicos, 42
relacionadas con receptor nuclear, 47-48
Vía de transmisión de señales, 662
Vía del lemnisco medial-columna dorsal, 111-112, 112*f*
Vía del trigémino, 112-113
Vía dependiente de proteína cinasa B, 680
Vía espinocerebelosa, 106*f*, 112
Vía espinomesencefálica, 119
Vía espinotalámica, 106*f*, 117-118
Vía final común, 158
Vía M, 136-137, 137*f*
Vía mesencefálica, 59*f*
Vía P, 136, 137*f*
Vía reticuloespinal bulbar, 171
Vía reticuloespinal pontina, 171
Vía secretora regulada, 657
Vía tectoespinal, 172
Vía trigeminotalámica, 112
Vía urinaria distal, 767
Vía vestibular, 151
Vía vestibuloespinal lateral, 151
Vía vestibuloespinal medial, 151
Vía visual, 133-135, 133*f*, 134*f*
Vías acopladas a la proteína G, 42-44, 43*f*, 44*f*
Vías auriculoventriculares accesorias, 306
Vías centrales del dolor, 117-119, 118*f*
Vías corticoespinales, 468
Vías de transducción, 37*t*
de señales ligadas a canales iónicos, 42
de señales ligadas al receptor catalítico, 45-47, 47*f*
Vías del dolor, centrales, 117-119, 118*f*
Vías esteroidogénicas, 745*f*, 752*f*, 754*f*, 763*f*, 775*f*
Vías extrapiramidales, 168-169
Vías hipotalamohipofisarias, 706
Vías monoaminérgicas, 172
Vías motoras descendentes, 168-173, 170*f*
Vías respiratorias
cierre prematuro de, 442
compresión dinámica, 441
de conducción, 420
inferiores
anatomía de, 418-421, 419*f*, 420*f*, 421*f*
flujo de aire en, 436-437
inervación de, 423-425, 423*f*, 424*f*
resistencia en, 437-438, 438*f*
sedimentación en, 479
superiores
anatomía de, 417-418, 418*f*
flujo de aire en, 436-437
inervación de, 423-425, 423*f*, 424*f*
resistencia en, 437-438, 438*f*
Vías vestibuloespinales, 171-172
Vimentina, 273
Vincristina, 5
Virus, transporte axonal de, 55
Virus herpes zóster, 55, 110
Virus sincitial respiratorio, 420
Visceromotor, 221
Viscosidad, de la sangre, 335
Visión del color, 129, 136
Visión fotóptica, 123
Vitamina A, y visión, 128
Vitamina B_{12}, absorción de, 506
Vitamina D
como ligando, 37*t*, 38
y reabsorción de calcio, 632*t*
y regulación del calcio, 699-700, 699*f*, 700*f*, 701*f*
Vitamina D_2, 699
VLDL. *V.* Lipoproteínas de muy baja densidad
VMA. *V.* Ácido vanililmandélico
Voltaje de la membrana en reposo, cardíaco, 292-293
Volumen
circulante eficaz, 608
contracción, 608
corriente, 431, 439*t*, 440, 440*f*
de los pulmones, 431-432, 432*f*
de reserva espiratorio, 431
de sangre
constancia de, 289
disposición en capas de, 290
e ingesta de agua, 229
en la circulación pulmonar, 450
y curva de función vascular, 396, 396*f*
y gasto cardíaco, 399-400, 399*f*
del líquido extracelular, control de, 607-614, 608*t*, 610*t*, 612*f*
espiratorio máximo en un segundo, 439, 439*f*
expansión, 608
residual, 440, 440*f*, 447*f*
definición de, 431
medida de, 432
sistemas de sensado, 608-614, 608*t*, 610*t*, 612*f*
sistólico, 321
telediastólico, 320
Vómitos matutinos, 789
VR. *V.* Volumen residual
VRE. *V.* Volumen de reserva espiratorio
Vulva, 783

X

Xantoma eruptivo, 671
Xantomas planos, 674
Xerostomía, 501
XIH. *V.* Hormonas inhibidoras de la liberación
XRH. *V.* Hormonas liberadoras hipotalámicas
XTH. *V.* Hormonas trópicas hipofisarias

Y

Yeyuno, en el tubo digestivo, 487, 488*f*
Yodo, radiactivo captación, 730
Yodotironinas, 34, 661, 725, 727, 728*f*, 729*f*, 731*f*
Yunque, 139, 140*f*

Z

Zinc, en el semen, 767
Zona basal, 779, 780*f*, 781*f*
Zona fasciculada, 738, 740*f*, 742-751, 745*f*, 746*f*
Zona funcional, 779, 780*f*, 781*f*
Zona glomerulosa, 738, 740*f*, 745*f*, 753-755, 754*f*
Zona pelúcida, 770*f*, 771, 787*f*
Zona reticular, 738, 740*f*, 745*f*, 751-753, 752
Zónula occludens, 29, 587

http://booksmedicos.org

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.